



Vyvěšeno dne: 27. 3. 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“) v souladu s tímto zákonem a ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) **rozhodl** ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS256777/2022, o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady (na žádost) a změně maximální ceny (ex offa), jehož účastníci jsou:

Astellas Pharma Europe B.V.

IČ: 28053775

Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden

Nizozemské království

Zastoupenou:

Astellas Pharma s.r.o.

IČ: 26432765

Rohanské nábřeží 678/29, 186 00 Praha 8

(dále jen „žadatel“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

takto:

Ústav na základě žádosti o **stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:**

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

podané dne 22. 11. 2022 žadatelem, po provedeném správním řízení o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady (na žádost) a změně maximální ceny (ex offa) a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39a, 39b, § 39c odst. 4 a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. mění léčivému přípravku:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 a ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění maximální cenu, která je nově stanovena ve výši **378 196,36 Kč**.

2. zařazuje léčivý přípravek:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

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 gilteritinib pro indikaci akutní myeloidní leukémie**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 372 828,83 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., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukemií s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0-1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace FLT3 musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progresse onemocnění, provedení transplantace hematopoetických kmenových buněk či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu a v návaznosti na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění podmiňujícím výrokem k výroku č. 1 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

Druhá 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 2 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

Odůvodnění

Dne 22. 11. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady léčivého přípravku:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

(dále jen „XOSPATA“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS256777/2022 (ve věci stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady na žádost a změny maximální ceny výše uvedeného léčivého přípravku ex offio).

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 30. 11. 2022 Ústav do spisu vložil pod č. j. sukl263592/2022 cenové reference pro změnu maximální ceny a stanovení výše úhrady.

Dne 5. 12. 2022 Ústav obdržel podání žadatele obsahující vyjádření a důkaz k cenovým referencím. Žadatel na základě předkládaného důkazu – faktury dodavatele-žadatele v DKK ze dne 29.11.2022, k němuž se cenové reference Ústavu vážou, žádá o zvýšení dánské referenční ceny z Ústavem

tvrzené 110 865,95 DKK na 117 980,34 DKK. Žadatel požaduje aktualizaci dokumentů cenových referencí Ústavu - „FMC“ a „MC“ a „FU“ a „ZU“.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 5. 12. 2022 (č. j. sukl267002/2022) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Dánsko

Ústav konstatuje, že žadatelem předložená faktura, která je datována ke dni 29. 11. 2022, prokazuje výši ceny výrobce 117 980,34 DKK léčivého přípravku XOSPATA 40MG TBL FLM 84 v Dánsku ke dni zjištění cenové reference Ústavem (29. 11. 2022) v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 117 980,34 DKK prokázanou účastníkem řízení.

Dne **6. 12. 2022** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém vyjadřuje nesouhlas s postupem žadatele ve věci nepředložení farmakoekonomických analýz v rámci stanovení druhé dočasné úhrady. Účastník VZP je toho názoru, že i když není s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity při stanovení druhé dočasné úhrady vyžadováno, nelze toto ustanovení vykládat tak, že v průběhu správního řízení nemají být předloženy analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet. Léčivý přípravek bude při stanovení dočasné úhrady hrazen z veřejných prostředků a plátce má zájem na tom, aby bylo zřejmé, jaké přínosy a náklady vzhledem k aktualizovaným datům předmětná terapie představuje. Účastník VZP proto žádá o předložení metodicky správních farmakoekonomických analýz.

K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že žadatel dne 15. 12. 2022 předložil farmakoekonomické analýzy (ve veřejné i neveřejné verzi), považuje námitku účastníka VZP za bezpředmětnou.

Ústav doplňuje, že Hodnocení nákladové efektivity není dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění v případě stanovení druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku vyžadováno. Nicméně, při případné žádosti o trvalou úhradu bude požadovat vypracování analýzy nákladové efektivity na základě aktuálních dat.

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

Dne **12. 12. 2022** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro změnu maximální ceny a stanovení výše úhrady na základě námítky žadatele pod č. j. sukl272153/2022.

Dne **15. 12. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující farmakoekonomické analýzy ve veřejné i neveřejné verzi.

Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí a blíže se k tomu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **26. 1. 2023** Ústav požádal Českou hematologickou společnost ČLS JEP (ČHS) o odborné stanovisko v otázce předpokládaného počtu pacientů s diagnózou relabující akutní myeloidní leukémie (AML) s prokázanou mutací FLT3, kteří jsou vhodní k léčbě gilteritinibem (léčivým přípravkem XOSPATA). Ústav uvedl následující dotazy:

1) Kolik nově léčených pacientů s relabující AML a s prokázanou mutací FLT3 (a ve velmi dobrém stavu výkonnosti ECOG 0-1) za rok lze v následujících letech v české klinické praxi očekávat? Ústav žádá o zdůvodnění odborného odhadu ČHS.

2) Jsou ČHS známy důvody, pro které se počty pacientů léčených léčivým přípravkem XOSPATA mohly lišit od původně kalkulovaných počtů léčených pacientů (např. nábor do klinických studií, případně jiné důvody)?

Dne **10. 2. 2023** Ústav obdržel odborné stanovisko ČHS, ve kterém uvádí následující odpovědi na dotazy Ústavu:

Ad 1)

Lze shrnout tato data při současné léčbě: Primárně refrakterních AML je 15-20 %; relabujících pacientů s AML v 1 roce je cca 40 %. Průkaz mutace FLT3 je u 10 %. Pak hodnota odhadovaného počtu je v ČR 30-40 pacientů, u kterých by bylo vhodné uvažovat o léčbě léčivým přípravkem XOSPATA. Indikační kritéria však nesplní všichni pacienti (ECOG 0-1). Proto bylo odhadováno použití ve 3-5. roce u 25-28 pacientů. Tento původní odhad byl podložen daty z registru CELL. Nyní byla analyzována data pracoviště IV. Interní hematologické kliniky FNHK, kde byli ročně indikováni 2-3 pacienti k léčbě léčivým přípravkem XOSPATA. Větší část z nich bude vedena k alogenní transplantaci a budou léčeni 2-3 cykly léčivým přípravkem XOSPATA. Lze tedy odhadovat, že v ČR bude počet pacientů k léčbě léčivým přípravkem XOSPATA nižší, než bylo odhadováno a odhadovaný počet ve 3. roce používání se bude pohybovat přibližně do 25 pacientů za rok.

Ad 2)

Vysvětlení tohoto stavu, kdy bylo očekáváno po 1 roce zařazení léčby u 14 pacientů, ale bylo zařazeno jen 9, ČHS vysvětluje

- jednak výraznými výkyvy počtu pacientů v jednotlivých letech

- aktuálně je na léčivém přípravku XOSPATA daleko více pacientů než je zařazeno v registru VILP – ČHS se domnívá, že tito pacienti nebyli dosud zaneseni do registru

ČHS v závěru poznamenává, že zažádala žadatele o prodeje v posledních 6 měsících a výsledky podporují toto odůvodnění. Klinická studie s léčivým přípravkem XOSPATA, jak je ČHS známo, není v ČR iniciována.

Ústav zohlednil stanovisko ČHS výše v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **8. 3. 2023** Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl63443/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl63446/2023. 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 neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne **8. 3. 2023** (v den vydání hodnotící zprávy) Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém požaduje vydání hodnotící zprávy.

Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků (XOSPATA), dostupné na: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivému přípravku XOSPATA vedeném pod sp. zn. SUKLS189762/2020 vydané dne 10. 5. 2021, které nabylo právní moci dnem 15. 5. 2021
3. Xospata (gilteritinib) European Medicines Agency. [Cit. 3. 1. 2023] Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xospata>
4. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Mauri SB, Craddock C, Janssen J, Wierzbowska, Buse C, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. Volume 31, ISSUE 6, P697-712, June 01, 2020.
5. Perl AE, Martinelli G, Cortes JE, Neubauer A, Berman E, Paolini S, Montesinos P, Baer MR, Larson RA, Ustun C, Fabbiano F, Erba HP, Di Stasi A, Stuart R, Olin R, Kasner M, Ciceri F, Chou WC, Podoltsev N, Recher C, Yokoyama H, Hosono N, Yoon SS, Lee JH, Pardee T, Fathi AT, Liu C, Hasabou N, Liu X, Bahceci E, Levis MJ. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med*. 2019 Oct 31;381(18):1728-1740. doi: 10.1056/NEJMoa1902688. PMID: 31665578.
6. Perl AE, Larson RA, Podoltsev NA, Strickland S, Wang ES, Atallah E, Schiller GJ, Martinelli G, Neubauer A, Sierra J, Montesinos P, Recher C, Yoon SS, Hosono N, Onozawa M, Chiba S, Kim HJ, Hasabou N, Lu Q, Tiu R, Levis MJ. Follow-up of patients with R/R FLT3-mutation-positive AML treated with gilteritinib in the phase 3 ADMIRAL trial. *Blood*. 2022 Jun 9;139(23):3366-3375. doi: 10.1182/blood.2021011583. PMID: 35081255; PMCID: PMC9197557.
7. Úmrtnostní tabulky za r. 2019. [cit. 20. 07. 2020]. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje>
8. Léčebné postupy v hematologii, 2022, Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (tzv. „Červená kniha“), [cit. 07. 11. 2022]. Dostupné z: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/03/Doporučení_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-03-03.pdf

9. NCCN Clinical Practice Guidelines on Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2022.
10. European Medicines Agency assessment report. XOSPATA. Procedure No. EMEA/H/C/004752/0000. [Cit. 27. 9. 2020] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/xospata-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Chew S, Mackey MC, Jabbour E. Gilteritinib in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. *Ther Adv Hematol.* 2020 Jun 3;11:2040620720930614. doi: 10.1177/2040620720930614. PMID: 32547718; PMCID: PMC7271272.
12. Perl AE, Hosono N, Montesinos P, Podoltsev N, Martinelli G, Panoskaltsis N, Recher C, Smith CC, Levis MJ, Strickland S, Röllig C, Groß-Langenhoff M, Chou WC, Lee JH, Yokoyama H, Hasabou N, Lu Q, Tiu RV, Altman JK. Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory FLT3-mutated acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. *Blood Cancer J.* 2022 May 30;12(5):84. doi: 10.1038/s41408-022-00677-7. PMID: 35637252; PMCID: PMC9151663.
13. Daver N, Schlenk RF, Russell NH, Levis MJ. Targeting FLT3 mutations in AML: review of current knowledge and evidence. *Leukemia.* 2019 Feb;33(2):299-312. doi: 10.1038/s41375-018-0357-9. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30651634; PMCID: PMC6365380.
14. CADTH, Pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Clinical Guidance Report. Gilteritinib (Xospata) for Acute Myeloid Leukemia. May 20, 2020. [Cit. 4. 9. 2020] Dostupné z: <https://www.cadth.ca/gilteritinib-xospata-acute-myeloid-leukemia-details>
15. National Institute for Health and Clinical Excellence. Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia. Technology appraisal guidance, Published: 12 August 2020 [Cit. 12. 10. 2020] Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/resources/gilteritinib-for-treating-relapsed-or-refractory-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82609134829765>
16. Analytický report databáze VILP: přípravek XOSPATA (gilteritinib).
17. Stanovisko České hematologické společnosti k otázce léčby relabujících/refrakterní akutní myeloidní leukémie, ze dne 21. 10. 2020.
18. DDD dle WHO, gilteritinib, [cit. 12. 10. 2020]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
19. Podklady pro změnu maximální ceny a stanovení výše úhrady dne 12. 12. 2022 pod č. j. sukl272153/2022.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Léčivý přípravek XOSPATA obsahuje léčivou látku gilteritinib, což je inhibitor tyrozinkinázy cílený na mutovanou FMS-podobnou tyrozinkinázu 3 (FLT3).

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

V tomto správním řízení je žádáno o stanovení druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku XOSPATA v indikaci monoterapie gilteritinibem u dospělých pacientů s relabující či refrakterní akutní myeloidní leukémií s prokázanou mutací FLT3.

Jedná se o registrovanou indikaci léčivého přípravku XOSPATA.¹

První dočasná úhrada byla stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS189762/2020 a uplyne dnem 31. 5. 2023².

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní klonální onemocnění hematopoezy, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekurzorů (blastů) v kostní dřeni. Jedná se o vzácné onemocnění.³ Její incidence je závislá na věku, od 60. roku nápadně stoupá. Na hlášené zvyšující se incidenci AML v Evropské populaci se tedy může podílet stárnutí evropské populace. Incidence AML je vyšší u mužů než u žen, medián věku při diagnóze se pohybuje kolem 70. roku věku.⁴

V registrační randomizované kontrolované studii ADMIRAL (Perl, 2019 a Perl, 2022a)^{5,6} bylo popsáno celkové přežití do studie zařazených pacientů (s mediánem věku 62 let) v mediánu 5,6 měsíců u skupiny léčené záchrannou chemoterapií. Jelikož u pacientů ve věku 62 let (i pacientů ve věku kolem 70 let, což je věk lépe odpovídající klinické praxi) převyšuje očekávaná délka života 16 let (respektive 11 let)⁷, lze relabující či refrakterní AML s pozitivní mutací genu FLT 3 vyhodnotit jako vysoce závažné onemocnění, jelikož zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.

Postavení přípravku v managementu léčby

Podle platných doporučení Červené knihy (2022)⁸ není léčba primárně rezistentní a relabující AML standardizovaná. Nemocným s primárně rezistentní a relabující AML by měla být dle doporučení vždy v první řadě nabídnuta participace v probíhajícím klinickém zkoušení.

U nemocných, kteří nepodstoupili alogenní HSCT, je dosud obecně snaha pomocí záchranné terapie dosáhnout léčebné odpovědi a následně provést alogenní HSCT. Mezi možnými záchrannými režimy je uveden gilteritinib - pro relapsy s přítomností FLT3-ITD/TKD mutace.

Podle doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO, 2020)⁴ je gilteritinib uveden jako terapeutická alternativa léčby nemocných ve špatném stavu („*unfit*“) s mutací FLT3 s vysvětlením, že pro něho byla doložena příznivá četnost dosažení celkové odpovědi a přínos pro celkové přežití OS, ve srovnání s chemoterapií [nejvyšší kategorie doporučení I A].

Podle aktuálních doporučení NCCN⁹ jsou alternativy léčby relabující/refrakterní AML následující:

Cílená terapie

- **Pro AML s mutací FLT3-ITD: gilteritinib (kategorie 1)**
Hypometylační látky (azacitidin či decitabin[†]) + sorafenib
- **Pro AML s mutací FLT3-TKD: gilteritinib (kategorie 1)**

Agresivní terapie pro vhodné pacienty: kladribin + cytarabin + G-CSF (faktor stimulující kolonie granulocytů) +/- mitoxantron či idarubicin

HiDAC (intenzivně dávkovaný cytarabin) +/- idarubicin nebo daunorubicin nebo mitoxantron

Fludarabin + cytarabin + G-CSF +/- idarubicin*

Etoposid + cytarabin +/- mitoxantron

Klofarabin +/- cytarabin +/- idarubicin

Méně agresivní terapie:

Hypometylační látky (azacitidin nebo decitabin) *

LDAC (nizkodávkovaný cytarabin)*

Venetoklax† + hypometylační látka / LDAC

Pozn. Ústavu: azacitidin je hrazen pouze u pacientů s AML s 20-30 % blastů a dysplazií ve více buněčných liniích (decitabin nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění); sorafenib není v hematologických indikacích hrazen. Proto nelze kombinaci azacitidin + sorafenib považovat za hrazenou alternativní terapii (a není vhodným komparátorem).

**základní komparátorové režimy (v souladu se stanoviskem odborné společnosti)¹⁷*

† není hrazen ze zdravotního pojištění

Identifikace relevantních komparátorů

Ze znění výše uvedených doporučení Červené knihy⁸ vyplývá, že pacienti s refrakterní/relabující AML (nehledě na přítomnost FLT-3 mutace) mohou být léčeni s ohledem na svůj celkový zdravotní stav buď (1) kombinovanými režimy intenzivní chemoterapie, které jsou vhodné pro „fit“ pacienty (např. FLA(G)-IDA: fludarabin, cytarabin, faktor stimulující kolonie granulocytů, idarubicin, MEC: mitoxantron, etoposid, cytarabin) s výhledem na provedení alogenní transplantace, nebo (2) paliativní terapií vhodnou pro „unfit“ pacienty, u kterých se následná možnost provedení alogenní transplantace nepředpokládá (hrazeným režimem je nizkodávkovaný cytarabin).⁸

K zastoupení komparátorových terapií se vyjádřila odborná společnost¹⁷ v tom smyslu, že majoritní intenzivní kombinační terapii představuje režim FLA-IDA či FLAG, majoritní paliativní terapii pak monoterapie nizkodávkovaným cytarabinem:

Tabulka 1. Rozložení typů léčby refrakterních a relabovaných AML v roce 2019 v ČR.

| | | Kurativní th. z celkového počtu refrakterních/ relabovaných | | | | Paliativní th. z celkového počtu refrakterních/ relabovaných | | | | |
|-----------------|-----|---|--------------|-----|------|--|------------|----------|------|-----|
| | | Celkem kurativně léčeno | FLAG/ FLAIDA | HAM | Jiná | Celkem paliativně léčeno | azacitidin | LD ARAC† | jiná | BSC |
| Refrakterní AML | ... | 69% | 50% | 0% | 19% | 31% | 6% | 0% | 0% | 25% |
| Relabovaná AML | | 38% | 29% | 0% | 10% | 62% | 7% | 21% | 10% | 24% |

†nizkodávkovaný cytarabin

Režim FLA(G)-IDA je používán dle předmětné tabulky asi u tří čtvrtin kurativně léčených pacientů vhodných k intenzivní terapii.

S ohledem na výše uvedené Ústav pokládá za hlavní komparátor pro pacienty vhodné k intenzivní terapii režim FLA(G)-IDA, za hlavní komparátor pro pacienty vhodné k paliativní léčbě pak trvale hrazenou terapii nízkodávkovaným cytarabinem.

K výše uvedenému Ústav dodává, že jelikož v uplynulém roce byl pacientům v první dočasné úhradě dostupný a hrazen VILP XOSPATA, a komparátorové terapie mají odpovídat stavu bez dostupnosti posuzované intervence, lze analýzu zastoupení komparátorových režimů poskytnutou odbornou společností stále akceptovat jakožto platnou.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Přínos gilteritinibu ve srovnání s intenzivními i paliativními režimy užívanými ve druhé linii léčby AML byl sledován v nezaslepené randomizované, aktivní terapii kontrolované studii 3. fáze, ADMIRAL. Do studie bylo zařazeno 371 pacientů s relabující/refrakterní AML s FLT3 mutací. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 ke gilteritinibu a k jednomu ze 4 předem zvolených režimů záchranné chemoterapie. Randomizace byla stratifikována dle odpovědi na předchozí režim a dle zvolené záchranné terapie.

Pacienti z ramene léčeného gilteritinibem (a pouze z tohoto ramene), kteří byli kandidáty alogenní transplantace krvetvorných kmenových buněk (HSCT) mohli léčbu gilteritinibem za účelem provedení transplantace přerušit a po HSCT v ní pokračovat (od 30.-90. dne po HSCT, pokud byli stále v kompletní remisi). *Crossover* (přechod pacientů z komparátorového ramene na gilteritinib) nebyl povolen.

Základní charakteristiky pacientů a výstupy studie jsou shrnuty v tabulkách níže (Perl, 2019; Perl, 2022a; EPAR)^{5,6,10}:

| | Gilteritinib (n = 247) | Záchranná chemoterapie (n = 124) |
|-----------------------|--|--|
| Režim | Gilteritinib, počáteční dávka 120 mg/den, s možností eskalace na 200 mg/den, 28denní cykly, Kontinuálně; ukončení, pokud nebyl pozorován klinický benefit léčby či v případě nepříjemné toxicity, v případě HSCT možnost pokračování v terapii). | Léčeno 109 pacientů (28denní cykly): Intenzivní režimy: 28 pacientů: MEC 40 pacientů: FLA-IDA Intenzivní ChT – 1 až 2 cykly. Paliativní režimy: 16 pacientů: nízkodávkovaný cytarabin 25 pacientů: azacitidin Paliativní ChT kontinuálně, dokud nebylo splněno kritérium ukončení terapie. |
| Věk – medián (rozsah) | 62 | 62 |
| Podíl žen | 53,0 % | 56,5 % |

| | | | |
|--|-----|---------------|---------------|
| ECOG ⁸ | 0 – | 83,4 % | 84,7 % |
| 1 | | 16,6 % | 15,3 % |
| | ≥ | | |
| 2 | | | |
| Podíly pacientů dle cytogenetického rizika: | | | |
| - příznivé riziko | | 1,6 % | 0,8 % |
| - střední riziko | | 73,7 % | 71,8 % |
| - nepříznivé riziko | | 10,5 % | 8,9 % |
| <i>Není známo</i> | | 14,2 % | 18,5 % |
| Předléčenost: | | | |
| antracykliny | | 83,0 % | 85,5 % |
| FLT3 inhibítorem | | 13,0 % | 11,3 % |
| HSCT | | 19,4 % | 21,0 % |
| Relaps či refrakterita dle odpovědi na terapii 1. linie: | | | |
| - relaps | | 60,3 % | 61,3 % |
| - primární refrakterita | | 39,7 % | 38,7 % |
| Preselekce záchranné terapie ve studii: | | | |
| - vysokodávkovaná ChT | | 60,3 % | 60,5 % |
| - ChT o nízké intenzitě | | 39,7 % | 39,5 % |
| Podtyp mutace FLT3: | | | |
| - pouze ITD | | 87,0 % | 91,1 % |
| - pouze TKD | | 8,5 % | 8,1 % |
| - ITD i TKD | | 2,8 % | 0,0 % |

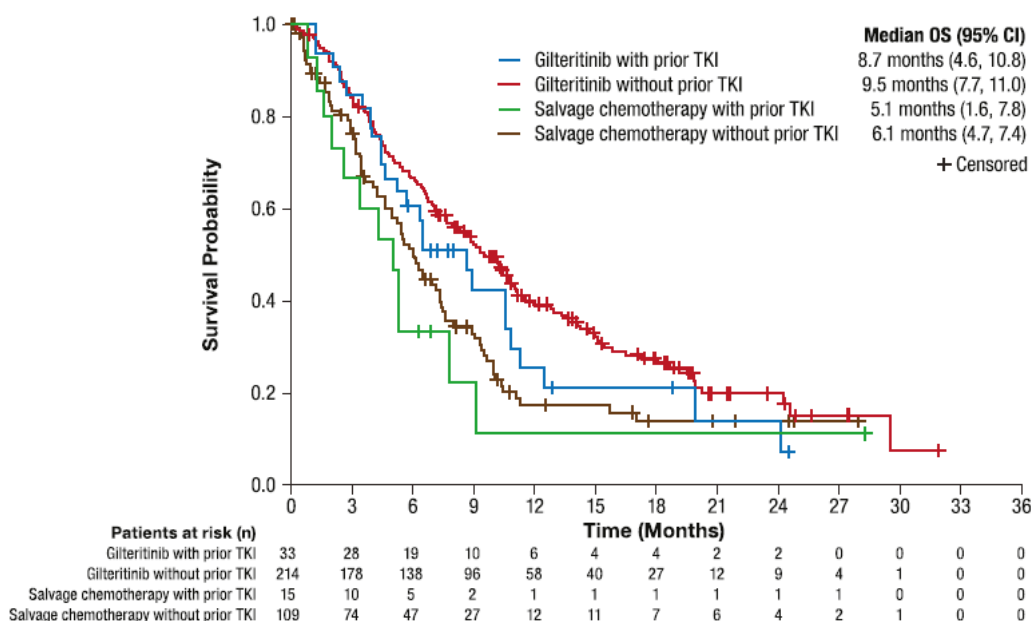
MEC: mitoxantron, etoposid, cytarabin, FLA-IDA: fludarabin, cytarabin, faktor stimulující kolonie granulocytů, idarubicin

Komentář Ústavu: V první linii léčby AML je hrazena kombinovaná léčba zahrnující FLT3 inhibitor midostaurin. Lze tedy předpokládat, že na rozdíl od pacientů léčených ve studii ADMIRAL (kde bylo FLT inhibítorem léčeno pouze 13 % pacientů z ramene s gilteritinibem) bude FLT3 inhibítorem léčena v české klinické praxi většina pacientů indikovaných k terapii 2. linie. S ohledem na to, že gilteritinib byl navržen tak, aby překonal rezistenci typickou po použití jiných FLT3 inhibitorů (viz Chew et al., 2020)¹¹, Ústav nepředpokládá významnější rozdíl v účinnosti u populace pacientů více předléčené (již hrazeným) midostaurinem.

O absenci významného negativního vlivu předléčenosti midostaurinem na účinnost následně podaného gilteritinibu svědčí i výsledky retrospektivního srovnání klinických výstupů studií CHRYSALIS a ADMIRAL s pacienty s relabující/refrakterní AML a mutací FLT3 (Perl, 2022b)¹².

Níže uvedené křivky naznačují, že předchozí terapie tyrozinkinázovým inhibítorem (midostaurin či sorafenib) ovlivňuje účinnost následně podané léčby obecně, tj. obdobně pro gilteritinib a pro

jinou záchrannou terapií, přičemž plocha mezi křivkami gilteritinib versus chemoterapie zůstává obdobná pro pacienty nepředléčené TKI i pro pacienty předléčené TKI (a komparativní přínos léčby se podstatně nemění):



K tomu Ústav doplňuje, že přítomnost FLT3 mutací (ITD nebo TKD) je nutné testovat před zahájením terapie druhé linie, jelikož po prvoliniové léčbě může dojít buď ke ztrátě této mutace nebo k jejímu objevení se de novo (viz Daver, 2019: ..., *FLT3-ITD mutations are newly detected at relapse more often than FLT3-TKD mutations (8% vs. 2%), whereas previously detected FLT3-TKD mutations are lost at relapse more frequently than FLT3-ITD mutations (7% vs. 4%).*)¹³

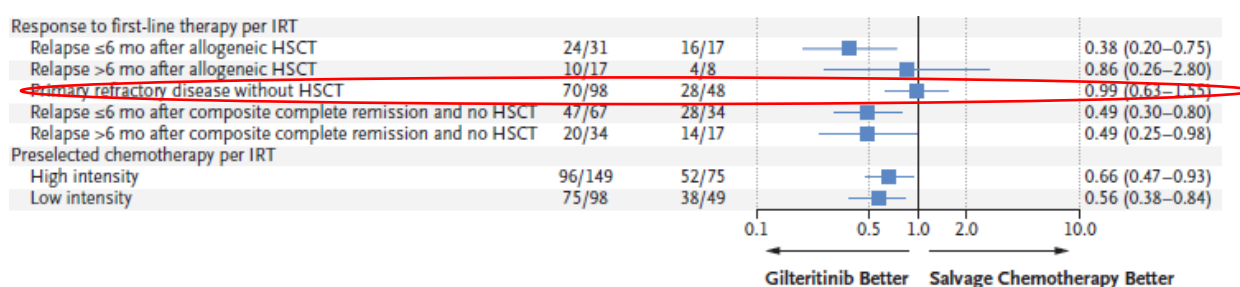
| | | |
|--|---|-------------------------------------|
| Sledované parametry | Gilteritinib (n = 247) | Záchranná chemoterapie (n = 124) |
| Medián sledování | 17,8 měsíců | |
| Sledované parametry: | | |
| Celkové přežití (OS), medián | 9,3 měs. | 5,6 měs. |
| | HR 0,64 (95% CI 0,49 – 0,83), p < 0,001 | |
| Procento dosažení kompletní odpovědi (CR)* | 21,1 % | 10,5 % |
| Procento dosažení nejméně CR s částečnou hemato-logickou úpravou (CRh) | 34,0 % | 15,3 % |
| CRh po vyloučení remisí, ke kterým došlo v průběhu studie po transplantaci | 26,3 % | 15,3 % |

| | | |
|--|---|-------------|
| Kompozitní CR (CR+CRh+CR s částečnou úpravou počtu trombocytů) | 54,3 % | 21,8 % |
| Četnost dosažení objektivní odpovědi ORR | 67,6 % | 25,8 % |
| CRh po cenzoringu o kompletní remise ke kterým došlo po transplantaci během studie | 26,3 % | 15,3 % |
| Přežití bez sledované události EFS (relapsu, selhání léčby, nebo úmrtí z jakékoli příčiny v období 30 dní od podání poslední dávky) | 2,8 měs. | 0,7 měs. |
| | HR 0,79 (95% CI 0,58 – 1,09) | |
| EFS v dlouhodobém sledování – přežití bez relapsu, selhání léčby, nebo úmrtí z jakékoli příčiny či zahájení nové antileukemické terapie v dlouhodobém sledování) | 2,3 měs. | 0,7 měs. |
| | HR 0,499 (95% CI 0,487 – 0,643) | |
| Podíl pacientů, kteří podstoupili v období po randomizaci transplantaci | 25,5 % | 15,3 % |
| Podíl pacientů, kteří přestali být díky léčbě závislí na transfuzích „conversion rate“ | 34,5 % | Nesledováno |
| Podíl pacientů, kteří při vstupu do studie nebyli závislí na transfuzích a v průběhu studie zůstali nezávislí na transfuzích „maintenance rate“ ¹⁰ | 59,2 % | Nesledováno |
| Aktualizované výsledky studie při mediánu sledování 37,1 měs. (Perl, 2022a) ⁶ | | |
| Celkové přežití (OS), medián | 9,3 měs. | 5,6 měs. |
| | HR 0,665 (95% CI 0,518 – 0,853), p = 0,0013 | |

| | | |
|--|--------|--------|
| Odhad podílu pacientů žijících ve 2 letech | 20,6 % | 14,2 % |
|--|--------|--------|

U pacientů pouze s FLT3-ITD anebo s TDK mutací bylo s gilteritinibem dosaženo CR v obdobném procentu (20,5 % respektive 19,0 %)

Doplnění Ústavu: jelikož randomizace byla stratifikována dle odpovědi na předchozí (prvoliniovou) terapii a dle zvolené záchranné terapie, poskytuje relevantní informaci i výsledek analýzy podskupin, dle kterého je přínos terapie pro celkové přežití OS prokázán pro většinu podskupin s výjimkou pacientů s primárně refrakterním onemocněním (kteří nepodstoupili transplantaci):⁵



| Bezpečnost – výskyt závažných nežádoucích událostí (NU) stupně ≥ 3 ⁵ | Gilteritinib (n = 246) | Záchranná chemoterapie (n = 109) |
|---|------------------------|----------------------------------|
| Hematologické NU | | |
| Febrilní neutropenie | 45,9 % | 36,7 % |
| Anémie | 40,7 % | 30,3 % |
| Trombocytopenie | 22,8 % | 16,5 % |
| Další NU | | |
| Průjem | 3,7 % | 2,8 % |
| Zácpa | 0,8 % | 0,0 % |
| Únava | 2,4 % | 1,8 % |
| Kašel | 0,4 % | 0,0 % |
| Bolest hlavy | 1,2 % | 0,0 % |
| Periferní edém | 0,4 % | 0,0 % |
| Zvracení | 0,4 % | 0,0 % |
| Dušnost | 4,1 % | 2,8 % |
| Zvýšení ALT | 13,8 % | 4,6 % |
| Zvýšení AST | 14,6 % | 1,8 % |
| Zvýšení ALP | 2,8 % | 0,0 % |
| Hypokalémie | 13,0 % | 11,0 % |

Závěr:

Studie ADMIRAL^{5,6,10} dokládá přínos gilteritinibu v léčbě relapsu AML u pacientů s FLT3 mutací, a to zejména v primárním sledovaném parametru hodnocení celkového přežití (kde bylo dosaženo

mediánu OS 9,3 měs. s gilteritinibem a 5,6 měs. s komparátorovými režimy). Alespoň trend přínosu pro OS byl popsán u většiny hodnocených podskupin s výjimkou primárně refrakterních pacientů (kteří v předchozí léčbě pro refrakteritu nepodstoupili ani HSCT), u kterých se hodnocená i komparátorová intervence jeví jako obdobně účinné (0.99 (0.63–1.55)). Přínos ve prospěch gilteritinibu byl popsán i v dalších sledovaných parametrech (četnost dosažení kompletní odpovědi, objektivní odpovědi, EFS). Přínosem pro kvalitu života pacientů může být konverze závislosti na transfuzích nebo udržení nezávislosti na transfuzích – zde však není možnost srovnání (jelikož tento parametr nebyl v komparátorovém ramenu sledován).

K profilu bezpečnosti Ústav shrnuje, že v rameni léčeném gilteritinibem byla pozorována vyšší četnost hematologických toxicit stupně závažnosti ≥ 3 (zejména febrilní neutropenie a anémie), lze zmínit též vyšší výskyt vysokých hladin jaterních enzymů. V tomto kontextu je relevantní, že pacienti byli ve studii gilteritinibem léčeni kontinuálně, zatímco podání intenzivních chemoterapeutických režimů bylo omezeno na 1 – 2 cykly. Profil bezpečnosti gilteritinibu lze proto považovat za akceptovatelný.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že z indikačního omezení podmínek úhrady jsou vyřazeni pacienti s primárně refrakterním onemocněním, kteří nepodstoupili transplantaci (HSCT), jelikož u těchto pacientů nebyl popsán v původní analýze přínos pro celkové přežití (HR 0,99; 95% CI 0,63–1,55), přičemž randomizace byla stratifikována dle odpovědi na předchozí léčbu (relaps versus refrakterita)⁵. S ohledem na tuto skutečnost žadatel Ústavu předložil pod obchodním tajemstvím Kaplan-Meierovy křivky relevantní pro tzv. „Czech subpopulation“ (po vyloučení pacientů s primárně refrakterním onemocněním). Ústav tento postup akceptuje a zároveň připomíná, že v následném řízení o stanovení trvalé úhrady v požadované indikaci je nutné i pro tuto cílovou (pod)skupinu pacientů předložit co nejaktuálnější dostupná data.

Hodnocení zahraničních autorit:

Kanadská agentura CADTH¹⁴ doporučila úhradu gilteritinibu v léčbě dospělých pacientů s relabující či refrakterní AML s pozitivitou FLT3 mutace s podmínkou, že bude zlepšena nákladová efektivita na přijatelnou úroveň a pokud bude zajištěna uskutečnitelnost úhrady s ohledem na dopad na rozpočet.

Britská agentura NICE¹⁵ monoterapii gilteritinibem v registrované indikaci doporučila jako možnost léčby pouze pokud držitel registrace poskytne dohodnutou slevu a s omezením, že gilteritinib by se neměl podávat jako udržovací terapie po transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Údaje z klinické praxe

Jelikož léčivému přípravku XOSPATA byla stanovena první dočasná úhrada podle relevantních ustanovení (zejména § 39d odst. 3) zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění ve znění do 31. 12. 2021“), byla pro tento léčivý přípravek sbírána data v české klinické praxi v rámci registru VILP XOSPATA.

Proto jsou Ústavu v současné době k dispozici výstupy z registru vysoce inovativního léčivého přípravku XOSPATA (použitého v monoterapii) v indikaci léčby dospělých pacientů s relabující

akutní myeloidní leukemii s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění.

K datu 12. 10. 2022 bylo v registru vedeno 15 pacientů, z nichž však u dvou pacientů nebyla splněna úhradová kritéria a 5 pacientů bylo primárně refrakterních na 1. linii léčby. Tito pacienti (někteří z obou důvodů) byli z analýzy vyřazeni, a proto mohlo být **do analýzy zařazeno jen 9 pacientů**, tj. 60,0 % z celkového počtu. Léčbu ukončili 3 pacienti. **Medián délky sledování** od data zahájení léčby do data poslední aktualizace či úmrtí pacienta činil **2,7 měsíce** (rozsah: 0,0–20,8).

| Dostupné charakteristiky pacientů | Registr VILP Gilteritinib (N = 9) | (Perl, 2019, EPAR) ^{5,10} Gilteritinib (n = 247) |
|---|--|--|
| Medián věku | 55 let | 62 let |
| Podíl mužů | 77,8 % | 47 % |
| ECOG 0-1 | 100,0 % | 83,4 % |
| Podtyp mutace FLT3: | | |
| - pouze ITD | 88,9 % | 87,0 % |
| - pouze TKD | 11,1 % | 8,5 % |
| - ITD i TKD | - | 2,8 % |
| Cytogenetické riziko: | | |
| - příznivé riziko | - | 1,6 % |
| - střední riziko | 88,9 % | 73,7 % |
| - nepříznivé riziko | 11,1 % | 10,5 % |
| <i>Není známo</i> | - | 14,2 % |
| Podíl předléčených midstaurinem | 77,8 % | - |
| Sledované parametry účinnosti | | |
| Medián délky sledování | 2,7 měsíců | 17,8 měsíců |
| ORR | 44,4 % | 67,6 % |
| CR | 33,3 % | 34,0 % |
| Medián EFS | Událost zaznamenána u 6 pacientů 1,8 měsíce | 2,3 měsíce |
| Podíl pacientů, kteří podstoupili transplantaci | 11,1 % | 25,5 % |
| Medián OS | 7,4 měsíce (zemřeli 3 pacienti) | 9,3 měsíce (medián sledování 37,1 měs., Perl et al., 2022) ⁶ |
| Odhad podílu pacientů žijících v 6 měsících | 60 % | Cca 65 % (odečteno z Fig.2, Perl et al., 2022) ⁶ |

| Profil bezpečnosti, NU stupně závažnosti 3 | | |
|--|--|---------------|
| Febrilní neutropenie | - | 45,9 % |
| Anémie | - | 40,7 % |
| Trombocytopenie | 22,2 % | 22,8 % |
| Neutropenie | 11,1 % | |
| Další | Reverzibilní posteriorní encefalopatie stupně 3 11,1 % (1 pacient) Atypická pneumonie 11,1 % Ischemická CMP 11,1 % | |

CMP – cévní mozková příhoda

K údajům získaným z registru pacientů Ústav shrnuje, že s ohledem na malý počet léčených pacientů i velmi krátký medián sledování (2,7 měsíců, což je výrazně méně než odhadovaný medián celkového přežití přesahující půl roku) je nutné předně konstatovat nezralost výstupů z registru. Data získaná z registru (zejména co se týče podílu dosažení kompletních remisí, či odhadu podílu pacientů žijících v 6 měsících) však nezavádají příčinu k pochybnostem o účinnosti terapie gilteritinibem v české klinické praxi.

Profil nežádoucích událostí popsanych pro klinickou praxi se jeví jako akceptovatelný, s rozšířením terapie lze očekávat více informací o zvládnutí toxicity terapie v klinické praxi.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, vzhledem k velmi nízkému počtu pacientů léčených v registru (9 pacientů zařazených za jeden rok a čtvrt) se obrátil na odbornou společnost s žádostí o stanovisko (č. j. sukl23256/2023) k předpokládanému počtu léčených pacientů (s relabující AML a s prokázanou mutací FLT3 a ve velmi dobrém stavu výkonnosti ECOG 0-1) vhodných k léčbě LP XOSPATA v české klinické praxi a o zdůvodnění nízkého počtu pacientů dosud léčených v registru VILP XOSPATA.

Podle vyjádření odborné společnosti by bylo vhodné v ČR uvažovat o léčbě LP XOSPATA u 30-40 pacientů, po zohlednění indikačních kritérií (ECOG 0-1) se odborná společnost ztotožnila s odhadem počtu 25-28 pacientů ve 3. – 5. roce.

Limitace klinické evidence

Ústav neshledal přítomnost závažných limitací, které by byly na překážku stanovení druhé dočasné úhrady posuzovanému léčivému přípravku XOSPATA.

Mezi jisté limitace studie⁵ patří její nezaslepený design (nelze tedy vyloučit jisté zkreslení jejích výstupů s ohledem na to, že pacient i lékař si byli vědomi podávané terapie a pacienti tak mohli vnímat svůj stav odlišně, ve skupině s chemoterapií mohla uvedená skutečnost způsobit i tzv. „attrition bias“, kdy pacienti z komparátorového ramene častěji vystupovali ze studie)¹⁴. Pacienti z ramene gilteritinibu mohli být léčeni tak dlouho, dokud byl pozorován klinický přínos – studie však neposkytuje žádné informace o tom, jaký podíl pacientů byl léčen i přes nedosažení odpovědi

nebo po progresi na léčbě či po absolvované HSCT. Některé sledované parametry byly monitorovány pouze v rameni gilteritinibu (např. konverze k nezávislosti na transfuzích nebo udržení nezávislosti na transfuzích).^{5,14}

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Léčivý přípravek XOSPATA splňuje obě kritéria (písm. a) i písm. b)) ustanovení § 39d odst. 2 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 Ústav uvádí v části „Charakteristika onemocnění“, relabující či refrakterní akutní myeloidní leukémie s prokázanou mutací FLT3 je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %.

K tomu Ústav doplňuje, že výsledky registrační studie ADMIRAL (Perl, 2019; Perl, 2022a)^{5,6} dokládají následující:

Primárním sledovaným parametrem byly celkové přežití a procento pacientů s dosažením kompletní odpovědi s úplnou či neúplnou hematologickou odpovědí. K uvedenému Ústav doplňuje, že pro parametr dosažení kompletní odpovědi nebylo v tomto řízení doloženo, že se jedná o parametr s prokázaným dopadem na kvalitu života. Proto se Ústav zabýval pouze splněním podmínek ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, tedy vlivem terapie na celkové přežití léčených pacientů („*prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce*“).

Podle poslední analýzy (Perl, 2022)⁶ gilteritinib prodloužil očekávané celkové přežití pacientů z mediánu 5,6 měs. (dosažených na chemoterapii) na medián 9,3 měsíců (s gilteritinibem), což je prodloužení mediánu celkového přežití o 3,7 měsíce, tj. cca o 60 %, rozdíl byl statisticky významný (HR_{OS} 0,665; 95% CI 0,49 – 0,83; p = 0,0013).

Závěr Ústavu: posuzovaný léčivý přípravek splňuje odborná kritéria vysoké inovativnosti, jelikož vyhovuje podmínce ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, tedy vede k prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě (konkrétně o cca 60 %), nejméně však o 3 měsíce (konkrétně o 3,7 měsíce).

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je akutní myeloidní leukémie s mutací genu FLT3.

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 gilteritinib pro indikaci akutní myeloidní leukémie, 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

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky gilteritinib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky stanovené Světovou zdravotnickou organizací. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

| Léčivá látka | ATC | ODTD (mg) | Frekvence dávkování | DDD dle WHO ¹⁸ | Doporučené dávkování dle SPC ¹ |
|--------------|---------|-----------|---------------------|---------------------------|---|
| Gilteritinib | L01EX13 | 120,0000 | 1x denně | 0,12 g | 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně. |

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena ve výši 0,12 g (odpovídá 120 mg)¹⁸. Podle platného SPC¹ je dávkování gilteritinibu shodné s DDD stanovenou WHO:

„Doporučená počáteční dávka je 120 mg gilteritinibu (tři 40mg tablety) jednou denně. Léčba má pokračovat, dokud má pacient klinický prospěch z přípravku Xospata nebo dokud se neobjeví

nepřijatelná toxicita. Odpověď může být opožděná; proto se má zvážit pokračování v léčbě předepsanou dávkou po dobu až 6 měsíců, aby byl ponechán čas na klinickou odpověď. Nedojde-li k odpovědi na léčbu (pacient nedosáhl CRc) po 4 týdnech léčby, může být dávka zvýšena na 200 mg (pět 40mg tablet) jednou denně, pokud je tolerována nebo klinicky zdůvodněna.“¹

V doporučení Červené knihy (2022)⁸ je dávkování gilteritinibu uvedeno následovně: „120 mg/ den p.o.; při nedostatečné odpovědi po 4 týdnech možno navýšit na 200 mg/den p.o.“, tj. v souladu s DDD stanovenou WHO, s dávkováním uvedeným v SPC¹ a užívaným v registrační studii (Perl, 2019)⁵.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši 120,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

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 gilteritinib je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 116 (cytostatika - inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

ZMĚNA 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 gilteritinib pro indikaci akutní myeloidní leukémie, 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. Vychází z referenčního přípravku XOSPATA 40MG TBL FLM 84 a **je ve výši 13 315,3156 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 3. čtvrtletí 2022 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 3. čtvrtletí 2022.

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 |
|--------------|--------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------|---------|
| gilteritinib | 120,0000 mg | XOSPATA 40MG TBL FLM 84 | 372 828,83682744 Kč | 28,00000000 | Švédsko |

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***gilteritinib*** (ODTD 120,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně 3 tablety o síle 40 mg

Interval: od 20 mg do 80 mg

120 mg (ODTD) 13 315,3156 Kč (372 828,83682744 Kč/28,00000000)

40 mg (výchozí pro ODTD) 4 438,4385 Kč (13 315,3156 Kč/120*40)

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 2,11 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Itálii a Francii.

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 gilteritinib je zařazena do skupiny číslo 116 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání).

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 počtu jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

| Kód SÚKL | Název | Doplňek názvu | Návrh žadatele: JUHR (Kč) | Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč) | UHR v SCAU (Kč) |
|----------|---------|-----------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 | 457 550,84 | 372 828,83 | 419 257,75 |

Informativní přepočtení úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „ $UHR_{LP} = [JUHR_{LP} \times sazba + NÁPOČET / (počet\ ODTD\ v\ balení\ ref.\ LP / počet\ ODTD\ v\ balení\ LP)] \times DPH$ “ 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

Analýza nákladové efektivity

Hodnocení nákladové efektivity není dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění v případě stanovení druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku vyžadováno.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku XOSPATA (gilteritinib) ve srovnání s komparátorem mix chemoterapeutických režimů (monoterapie azacitidinem, FLA(G)-IDA, MEC, nízkodávkovaný cytarabin) a BSC v indikaci relabující akutní myeloidní leukémie u populace dospělých pacientů s mutací FLT3. Velikost cílové populace byla na základě předchozího správního řízení při stanovení 1. dočasné úhrady (SUKLS189762/2020) odhadnuta na 32 pacientů a penetrance na trh představovala 79 až 88 %, což odpovídá celkem 25 až 28 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, administraci, nežádoucí účinky, HSCT, náklady na stav před progresí a po progresi a náklady spojené s koncem života. Náklady byly převzaty z aktualizace analýzy nákladové efektivity akceptované v předchozím správním řízení (SUKLS189762/2020) po zohlednění aktuálních cenových referencí LP XOSPATA. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 419 257,75 Kč za balení (kalkulace žadatele shodná s kalkulací Ústavu).

V žadatелеm představené analýze činil dopad na rozpočet 65,8 až 73,3 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného přípravkem XOSPATA odpovídaly 3 443 065 Kč a léčeného chemoterapií 840 852 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad velikosti cílové populace

Podle dat z registru VILP bylo přípravkem XOSPATA během jednoho a půl roku léčeno výrazně méně pacientů, než odpovídalo odhadům z předchozího správního řízení o stanovení 1. dočasné úhrady (pouze 9 pacientů v registru VILP). V současném správním řízení žadatel se zohledněním penetrance na trh odhaduje 25-28 pacientů v 1.-5. roce. S ohledem na diskrepanci mezi počtem pacientů v registru VILP a odhadovanému počtu pacientů v analýze Ústav dne 26. 1. 2023 požádal Českou hematologickou společnost ČLS JEP o odborné stanovisko týkající se validace počtu léčených pacientů přípravkem XOSPATA v následujících letech. Ve svém stanovisku (č. j. sukl39585/2023) se odborná společnost vyjádřila, že odhad léčené populace může být mírně nadhodnocený, nicméně dále také poukázala na možné výrazné výkyvy v počtu pacientů v jednotlivých letech a vyšší prodeje přípravku XOSPATA v posledních 6 měsících (jak potvrzuje ve strukturovaném podání i žadatel). O zřetelně vyšší spotřebě přípravku v posledních měsících svědčí i data z DIS-13, kdy počet obchodovaných balení přípravku XOSPATA vzrostl z 13 balení za první čtvrtletí 2022 na 38 balení v posledním čtvrtletí téhož roku. Z toho důvodu Ústav velikost odhadované vhodné populace k léčbě akceptuje.

Výsledky a nejistota analýzy

Odhadovaný celkový dopad na rozpočet hodnocené intervence v prvních pěti letech je 65,8 až 73,3 mil. Kč.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

| | | Rok 1 | Rok 2 | Rok 3 | Rok 4 | Rok 5 |
|---|---------------------------------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
| Svět bez intervence | Počet pacientů SoC | 32 | 32 | 32 | 32 | 32 |
| | Náklady SoC (Kč) | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 |
| | Náklady celkem (Kč) | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 | 26 907 264 |
| Svět s intervencí | Počet pacientů SoC | 7 | 5 | 4 | 4 | 4 |
| | Počet pacientů XOSPATA | 25 | 27 | 28 | 28 | 28 |
| | Náklady SoC (Kč) | 5 650 525 | 4 036 090 | 3 228 872 | 3 228 872 | 3 228 872 |
| | Náklady XOSPATA (Kč) | 87 040 683 | 93 651 368 | 96 956 710 | 96 956 710 | 96 956 710 |
| | Farmaceutické náklady VILP (Kč) | 61 459 169 | 66 126 954 | 68 460 846 | 68 460 846 | 68 460 846 |
| | Náklady celkem (Kč) | 92 691 209 | 97 687 458 | 100 185 582 | 100 185 582 | 100 185 582 |
| | Dopad na rozpočet (Kč) | 65 783 945 | 70 780 194 | 73 278 318 | 73 278 318 | 73 278 318 |
| Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)* | | 52,6 | 56,6 | 58,6 | 58,6 | 58,6 |
| Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)** | | 78,9 | 84,9 | 87,9 | 87,9 | 87,9 |

SoC = standard of care

* celkový počet pacientů -20 %

** celkový počet pacientů +20 %

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 15. 12. 2022, předložil v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl276573/2022), dokument s názvem OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ_Xospata_CEA BIA_2. dočasná úhrada_2022-12-14.pdf; oddělené farmaceutické náklady na LP XOSPATA uvedeny na straně č. 20, v Tabulce C-9: Výsledky BIA a čistý dopad na rozpočet (cenové ujednání), řádek 3 „Celkové náklady pouze na LP Xospata“. Výsledek tohoto scénáře je příznivější než prezentovaný základní scénář. Na základě výsledku tohoto scénáře lze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Scénář není relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení nebyly 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 |
|------------------|------------------|---------------------------|----------------------|
| SUKLS134806/2013 | VIDAZA | myelodysplastický syndrom | 57,7 až 73,1 mil. Kč |
| SUKLS135982/2018 | RYDAPT | AML | 10,3 až 25,8 mil. Kč |

| | | | |
|------------------|----------|--|------------------------|
| SUKLS369669/2018 | MYLOTARG | AML | <i>Dohoda s plátcí</i> |
| SUKLS279430/2020 | VIDAZA | AML, myelodysplastický syndrom, chronická myelomonocytová leukémie | 25,4 až 38,0 mil. Kč |

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 druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav uvádí, že 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 XOSPATA (gilteritinib) v indikaci relabující akutní myeloidní leukémie u populace dospělých pacientů s mutací FLT3 odhaduje 25 až 28 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 65,8 až 73,3 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukemií s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o

pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0-1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace FLT3 musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progrese onemocnění, provedení transplantace hematopoetických kmenových buněk či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

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: Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukémií s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0-1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace FLT3 musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progrese onemocnění, provedení transplantace hematopoetických kmenových buněk či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit)

Předmětný přípravek je posouzen jako vysoce inovativní léčivý přípravek, proto Ústav v souladu s ustanovením § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. stanovuje podmínku úhrady „S“.

Indikační omezení

Ústav stanovil podmínky úhrady v souladu s návrhem žadatele a se zněním platného SmPC¹. Z úhrady jsou vyloučeni primárně refrakterní pacienti (u nichž nebyla na předchozí chemoterapii dosažena kompletní remise, a proto nepodstoupili transplantaci), pro něž nebyl v registrační studii ADMIRAL (Perl, 2019)⁵ prokázán (dle analýzy podskupin) přínos pro celkové přežití – HR pro OS 0,99 (95% CI 0,63 – 1,55). Omezení úhrady na pacienty o výkonnostním stádiu ECOG 0-1 je rovněž v souladu designem registrační studie.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 a ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil léčivému přípravku:**

| Kód SÚKL | Název | Doplňek názvu |
|----------|---------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

maximální cenu, která je nově stanovena ve výši 378 196,36 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 3. čtvrtletí 2022.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (*Švédsko, Itálie, Francie*).

| Kód SÚKL | Název LP | Maximální cena | CKS |
|----------|----------------------------|----------------------|---------------|
| 0238673 | XOSPATA 40MG TBL FLM 84 | 378 196,36 Kč | 425 280,12 Kč |

Stávající výše maximální ceny činí 423 469,63 Kč.

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařadil léčivý přípravek:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňk názvu |
|----------|--------------------------|-----------------|
| 0238673 | XOSPATA | 40MG TBL FLM 84 |

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky gilteritinib pro indikaci akutní myeloidní leukémie.

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 gilteritinib pro indikaci akutní myeloidní leukémie, 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 **druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 372 828,83 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 457 550,84 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 druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Gilteritinib je hrazen jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s relabující akutní myeloidní leukemií s mutací FLT3 (typu FLT3-ITD nebo FLT3-TKD), v prvním relapsu onemocnění. Jedná se o pacienty o dobrém stavu výkonnosti, ECOG 0-1. Pacienti nesmějí vykazovat primární refrakteritu k předchozí léčbě (nedosažení odpovědi dostatečné pro provedení transplantace) a mutace FLT3 musí být prokázána před zahájením léčby gilteritinibem. Terapie je hrazena do progresse onemocnění, provedení transplantace hematopoetických kmenových buněk či do nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

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 druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku stanoví na dobu 2 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 rozhodnutí, resp. jeho část, bylo 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 ustanovení § 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

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu, u Ústavu odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání má 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 19.4.2023
Vyhotoveno dne 10.5.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová