



Vyvěšeno dne: 8. 8. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **stanovení výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

kód SÚKL:
0255387

název:
RYBREVENT

doplňk názvu:
350MG INF CNC SOL 1X7ML

zahájeném dne **31. 1. 2025** na základě žádosti žadatele:

Janssen-Cilag International N.V.

IČ: 461607459

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse,
Belgické království

Zastoupena:

Janssen-Cilag s.r.o.

IČ: 27146928

Walterovo náměstí 329/1, 158 00 Praha 5 - Jinonice

(dále jen „Janssen-Cilag“ nebo „žadatel“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS36366/2025, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

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, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovicská 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(společně dále jen „Svaz“)

a provedeném dle ustanovení § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. léčivý přípravek:

kód SÚKL:

0255387

název:

RYBREVANT

doplňk názvu:

350MG INF CNC SOL 1X7ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění
**zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky amivantamab
k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutacemi genu EGFR,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 27 523,93 Kč,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 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.“) mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Amivantamab je hrazen v kombinaci s lazertinibem v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Odůvodnění

Dne 31. 1. 2025 byla Ústavu doručena žádost žadatele o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255387	RYBREVANT	350MG INF CNC SOL 1X7ML

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS36366/2025.

Účastníci řízení v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění byli oprávněni navrhopat důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení. Tato lhůta byla prodloužena do 22. 2. 2025. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 10. 2. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl50328/2025 (v režimu obchodního tajemství) podání žadatele, obsahující literární reference.

Dne 14. 2. 2025 Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl56006/2025. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 20. 2. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl64652/2025 podání žadatele obsahující vyjádření k cenovým referencím ze dne 14. 2. 2024 (č. j. sukl56006/2025), včetně důkazů, které žadatel označil za obchodní tajemství. Žadatel upozorňuje na nesprávně stanovenou cenu výrobce předmětného léčivého přípravku v Nizozemsku.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 20. 2. 2025 (č. j. sukl64652/2025) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Nizozemsko

Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 13. 2. 2025 prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku RYBREVANT 350MG INF CNC SOL 1X7ML ve výši 1 090,10 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 14. 2. 2025. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 1 090,10 EUR prokázanou účastníkem řízení.

Dne 3. 3. 2025 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl78300/2025.

Dne 4. 4. 2025 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení farmakoeconomických analýz léčivého přípravku RYBREVANT a usnesením č. j. sukl118334/2025 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne 22. 4. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl149478/2025 (v režimu obchodního tajemství) a č. j. sukl149463/2025 podání žadatele obsahující reakci na výzvu k součinnosti ze dne 4. 4. 2025 (č. j. sukl118334/2025).

K tomu Ústav dodává, že bere podání žadatele na vědomí a odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu („Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ a „Podmínky úhrady“).

Dne 30. 4. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl166183/2025 žádost žadatele o změnu obsahu podání spočívající v novém návrhu podmínek úhrady předmětného léčivého přípravku následovně:

S

P: Amivantamab je hrazen v kombinaci s lazertinibem v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla prokázána mutace delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Dne 5. 5. 2025 Ústav vydal usnesení, č. j. sukl168816/2025, kterým výše uvedenou změnu obsahu podání povolil.

Dne 28. 5. 2025 Ústav vydal v pořadí první hodnotící zprávu, č. j. sukl204500/2025 (dále jen „1. HZ“), a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o čemž byli účastníci informováni prostřednictvím sdělení č. j. sukl204503/2025. V souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou účastníci oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.

Ústav pro úplnost uvádí, že v 1. HZ dospěl k závěru, že předložené důkazy pro posuzovanou indikaci a populaci pacientů nebylo možné z hlediska splnění podmínek účelné terapeutické intervence považovat za dostatečné pro přiznání trvalé úhrady ze zdravotního pojištění.

Dne 3. 6. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl214767/2025 a č. j. sukl214795/2025 (v režimu obchodního tajemství) podání žadatele, obsahující vyjádření k 1. HZ včetně aktualizovaných farmakoekonomických analýz.

K tomu Ústav dodává, že bere podání žadatele na vědomí a odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu („Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“).

Dne 12. 6. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl229566/2025 podání účastníka VZP, ve kterém se vyjadřuje k 1. HZ a uvádí, že nesouhlasí se závěrem uvedeným Ústavem v 1. HZ ohledně dopadu na rozpočet, spojený s léčbou léčivého přípravku RYBREVANT v předmětné indikaci. Účastník VZP s využitím interních dat přistoupil k provedení vlastní analýzy navýšení nákladů ve vztahu k nákladům na centrové léčivé přípravky hrazené v terapii v terapii nemalobuněčného karcinomu plic s přítomností mutace genu EGFR. Po aktualizaci dat z období 2019-04/2025, byl vypočten kumulativní odhad nákladů centrových léčivých přípravků pro hodnocené období 5 let. Výsledná predikce byla porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 1. HZ (str. 18). V provedené analýze byl při kalkulaci dopadu na rozpočet hodnocené intervence aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Hodnocená intervence přináší navýšení nákladů ve výši 235,4-622,4 mil. Kč v pěti letech na účastníka VZP (60 % podíl). Účastník VZP dále uvádí, že dle kalkulovaných dat získaných na podkladě výše popsané analýzy, dojde v případě stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku RYBREVANT v kombinaci s lazertinibem v předmětné indikaci k navýšení nákladů o 96–195 % v prvních pěti letech ve skupině centrových léčivých přípravků určených k léčbě NSCLC s mutací EGFR:

Tabulka 1

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Predikce nákladů pro centrové léčivé přípravky určené k léčbě NSCLC s mutací genu EGFR (Kč)	245 230 882	256 513 507	277 596 675	298 679 842	319 763 010
Dopad na rozpočet (Hl); 60% podíl VZP ČR (Kč)	235 356 367	388 222 540	496 535 342	571 687 501	622 443 080
Celkem (Kč)	480 587 249	644 736 047	774 132 017	870 367 343	942 206 090
Procentuální navýšení nákladů	96 %	151 %	179 %	191 %	195 %

Účastník VZP na základě výše uvedeného konstatuje, že prezentovaný dopad na rozpočet je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že vzal výše uvedené podání účastníka VZP na vědomí. K části týkající se dopadu na rozpočet Ústav uvádí, že vyjádření účastníka VZP posoudil v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j. MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022 ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu: <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uhrady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-řízení-o-uhrade-lp-pzlu-po-vydání-hodnotici-zpravy-včetně-postupu-při-předkládání-smluv-ovlivňujících-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Ústav po důkladné úvaze uvádí, že vyjádření účastníka VZP považuje za akceptovatelné, neboť bylo podloženo konkrétními a relevantními úvahami popsány dále. Ve svém vyjádření účastník VZP v hodnoceném období uvedl predikci nákladů na základě dat z let 2019 až 04/2025 ve skupině centrových léčivých přípravků hrazených v terapii nemalobuněčného karcinomu plic s přítomností mutace genu EGFR. Tato predikce byla následně ze strany účastníka VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 1. hodnotící zprávě. Při kalkulaci byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Hodnocená intervence tak pro rozpočet VZP znamená 96 % až 195 % navýšení dosavadních nákladů. Účastník VZP uvedl, že s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění považuje dopad za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav konstatuje, že s ohledem na uzavření smlouvy mezi žadatelem a účastníkem VZP (předloženo žadatelem dne 5. 8. 2025) není předmětné vyjádření k dopadu na rozpočet v současné době již relevantní a dopad na rozpočet tak lze považovat za souladný s veřejným zájmem.

Dne 19. 6. 2025 Ústav obdržel v reakci na závěry 1.HZ žádost účastníka Janssen-Cilag, č. j. sukl241656/2025, o přerušení předmětného správního řízení, a to do předložení nových podkladů pro vydání rozhodnutí, nejpozději do

dne 30. 6. 2025. Důvodem jeho žádosti jsou nové skutečnosti vyplývající z jednání s plátcí a nutnost předložení nových cenových ujednání.

Dne 23. 6. 2025 Ústav výše uvedené žádosti účastníka Janssen-Cilag vyhověl a usnesením č. j. sukl245492/2025 správní řízení přerušil do dne 30. 6. 2025.

Vzhledem k tomu, že Ústavu byla žádost o pokračování v předmětném správním řízení doručena dříve (viz níže), než bylo usnesení o přerušení č. j. sukl245492/2025 ze dne 23. 6. 2025 doručeno, přerušení předmětného správního řízení nenastalo, o čemž Ústav dne 27. 6. 2025 účastníky řízení vyrozuměl (viz vyrozumění č. j. sukl253512/2025).

Dne 26. 6. 2025 Ústav obdržel avizované podklady (č. j. sukl251510/2025 a č. j. sukl251516/2025) a žádost č. j. sukl251518/2025 účastníka Janssen-Cilag o pokračování v předmětném správním řízení, a to s ohledem na předložení nových podkladů pro rozhodnutí.

Ústav výše uvedené podání žadatele zohledni v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 7. 7. 2025 Ústav vydal v pořadí druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl268298/2025 (dále jen „2. HZ“), a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o čemž byli účastníci informováni prostřednictvím sdělení č. j. sukl268308/2025. V souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou účastníci oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.

Ústav pro úplnost uvádí, že ve 2. HZ dospěl k závěru, že předložené důkazy pro posuzovanou indikaci a populaci pacientů nebylo možné z hlediska splnění podmínek účelné terapeutické intervence považovat za dostatečné pro přiznání trvalé úhrady ze zdravotního pojištění.

Dne 14. 7. 2025 Ústav obdržel v reakci na závěry 2. HZ žádost účastníka Janssen-Cilag, č. j. sukl281483/2025, o v pořadí druhé přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení nových podkladů pro vydání rozhodnutí (předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami), nejpozději do dne 6. 8. 2025. Žadatel dále informoval Ústav, že zahájil jednání s plátcí a očekává uzavření cenového ujednání v brzké době.

Dne 15. 7. 2025 Ústav výše uvedené žádosti účastníka Janssen-Cilag vyhověl a usnesením č. j. sukl282176/2025 správní řízení přerušil do dne 6. 8. 2025.

Dne 5. 8. 2025 Ústav pod č. j. sukl316501/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém sděluje, že uzavřel s žadatelem smluvní ujednání zajišťující, že výsledek scénáře analýzy nákladové efektivity je srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů již hrazených terapeutických intervencí a limitující dopad do rozpočtu na léčbu předmětným léčivým přípravkem.

Dne 5. 8. 2025 Ústav pod č. j. sukl316538/2025 (založeno do spisu dne 6. 8. 2025) obdržel podání účastníka Janssen-Cilag, ve kterém informuje Ústav, že uzavřel s účastníky VZP a Svaz smluvní ujednání zajišťující nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet. Předkládá rovněž předmětné smlouvy včetně příloh a dodatků a dále odkazy na Registr smluv.

K tomu Ústav dodává, že bere výše uvedená podání účastníka VZP a žadatele na vědomí a odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu („Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“).

Dne 6. 8. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 5. 8. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 7. 8. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 5. 8. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 7. 8. 2025 Ústav vydal třetí hodnotící zprávu (3. HZ), č. j. sukl318273/2025, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl318279/2025, ze dne 7. 8. 2025. Současně byli účastníci řízení 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. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 7. 8. 2025 Ústav obdržel podání účastníka Svaz (č. j. sukl318838/2025), žadatele (č. j. sukl318654/2025) a účastníka VZP (č. j. sukl318839/2025), ve kterém se vzdávají práva na vyjádření se ke 3. HZ.

Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [21.3.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. SVOD, Epidemiologie zhoubných nádorů v ČR, citováno 29.1.2025, dostupné na: <https://www.svod.cz/?sec=analzy>.
3. Zhang, Y.-L. *et al.* The prevalence of *EGFR* mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* **7**, 78985–78993 (2016).
4. Harrison, P. T., Vyse, S. & Huang, P. H. Rare epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations in non-small cell lung cancer. *Semin. Cancer Biol.* **61**, 167–179 (2020).
5. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. 1. 3. 2025. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, „Non-Small Cell Lung Cancer“. 3.2025, 14.1.2025.
7. European Society for Medical Oncology. ESMO Clinical Practice Guidelines. SMO Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline. January 2025. Dostupné z: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-living-guideline/download-the-slide-set/esmo-guidelines-slide-set-oncogene-addicted-metastatic-nscl>.
8. Stanovisko České onkologické společnosti ČLS JEP ze dne 12.2.2025 ke sp. zn. SUKLS318214/2024.
9. Cho, B. C. *et al.* Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated *EGFR* -Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* **391**, 1486–1498 (2024).
10. S. M. Gadgeel, „Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib in First-line EGFR-mutant Advanced NSCLC: Longer Follow-up of the MARIPOSA Study“, 2024 World Conference on Lung Cancer, SAN DIEGO, CA USA, September 7-10.
11. J. C.-H. Yang *et al.*, „Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line (1L) EGFR-mutant (EGFRm) advanced NSCLC: Final overall survival (OS) from the phase III MARIPOSA study“, European Lung Cancer Congress 2025, roč. 20, č. 3, s. S6–S8, bře. 2025.
12. European Medicines Agency. Assessment report, LP LAZCLUZE. EMA/570488/2024. [16.5.2025].
13. WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; Complete ATC index 2024. [cit. 2024-09-12]. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
14. ČESKÝ STATISTICKÝ ÚŘAD, „Úmrtnostní tabulky, naděje dožití 2023“. [Online]. Dostupné z: <https://vdb.czso.cz/vdbvo2/faces/cs/index.jsf?page=statistiky&katalog=32592>.
15. Institut biostatistiky a analýz, „TULUNG“, [Online]. Dostupné z: <https://tulung.registry.cz/index.php?pg=analzy>.
16. S. Popat *et al.*, „Long term efficacy of first-line afatinib and the clinical utility of ctDNA monitoring in patients with suspected or confirmed EGFR mutant non-small cell lung cancer who were unsuitable for chemotherapy“, *Br J Cancer*, roč. 132, č. 3, s. 245–252, úno. 2025, doi: 10.1038/s41416-024-02901-6.
17. H. Yoshioka *et al.*, „Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer“, *Annals of Oncology*, roč. 30, č. 12, s. 1978–1984, pro. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz399.
18. EPIDEMIOLOGIE ZHOUBNÝCH NÁDORŮ V ČESKÉ REPUBLICE“, [Online]. Dostupné z: <http://old.svod.cz/>.
19. SUKLS210036/2016. Advisory Board: Imunoterapie – nový léčebný standard v první linii léčby NSCLC, Zápis ze dne 24. 5. 2018. č. jednací: sukl222322/2018.
20. Cenové reference a podklady pro stanovení úhrady, založené do spisu dne 3.3.2025 pod č.j. sukl78300/2025

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Amivantamab je humánní bispecifická protilátka proti EGFR-MET na bázi IgG1 s imunitní aktivitou zaměřenou na nádory s aktivujícími mutacemi genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), jako jsou delece v exonu 19, substituce L858R a inzerční mutace v exonu 20. Amivantamab se váže na extracelulární domény EGFR a MET, čímž zabraňuje růstu a progresi nádoru.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

V tomto správním řízení je požadováno stanovení trvalé úhrady LP RYBREVANT v kombinaci s lazertinibem (LP LAZCLUZE) k léčbě dospělých pacientů v 1. linii pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR.

Navržená indikace odpovídá registrovaným indikacím léčivého přípravku RYBREVANT dle SmPC¹.

Ústav pro informaci doplňuje, že pro stanovení úhrady v předmětné indikaci aktuálně běží správní řízení LP LAZCLUZE, sp. zn. SUKL84508/2025.

LP RYBREVANT byla ve správním řízení sp. zn. SUKLS218937/2024 stanovena první dočasná úhrada v indikaci léčba nemalobuněčného karcinomu plic (platnost do 01.06.2028).

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Nádory plic jsou nejčastěji se vyskytujícím nádorem dýchacího ústrojí. Incidence karcinomu plic (včetně průdušnice a průdušek) v České republice byla v roce 2022 62/100 000 obyvatel, z toho 78,5 /100 000 u mužů a 46/100 000 u žen, celková mortalita byla 48,4/100 000.²

Karcinomy plic se dle histologických typů a biologického chování dělí na skupinu malobuněčných karcinomů (~15 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (~85 %, NSCLC). Vzhledem k rozdílným biologickým vlastnostem malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů je přístup k léčbě těchto dvou histologických typů odlišný.

Aktivační mutace EGFR jsou nejčastější mutace NSCLC, s prevalencí 40-60 % u asijské populace a 10-20 % u bělošské populace; s častějším výskytem u žen (70 %), u pacientů, kteří nikdy nekouřili (67 %) a u pacientů s adenokarcinomy (81 %). Přibližně 90 % EGFR mutací zahrnuje delece exonu 19 EGFR nebo substituční mutaci exonu 21 (L858R).^{3,4}

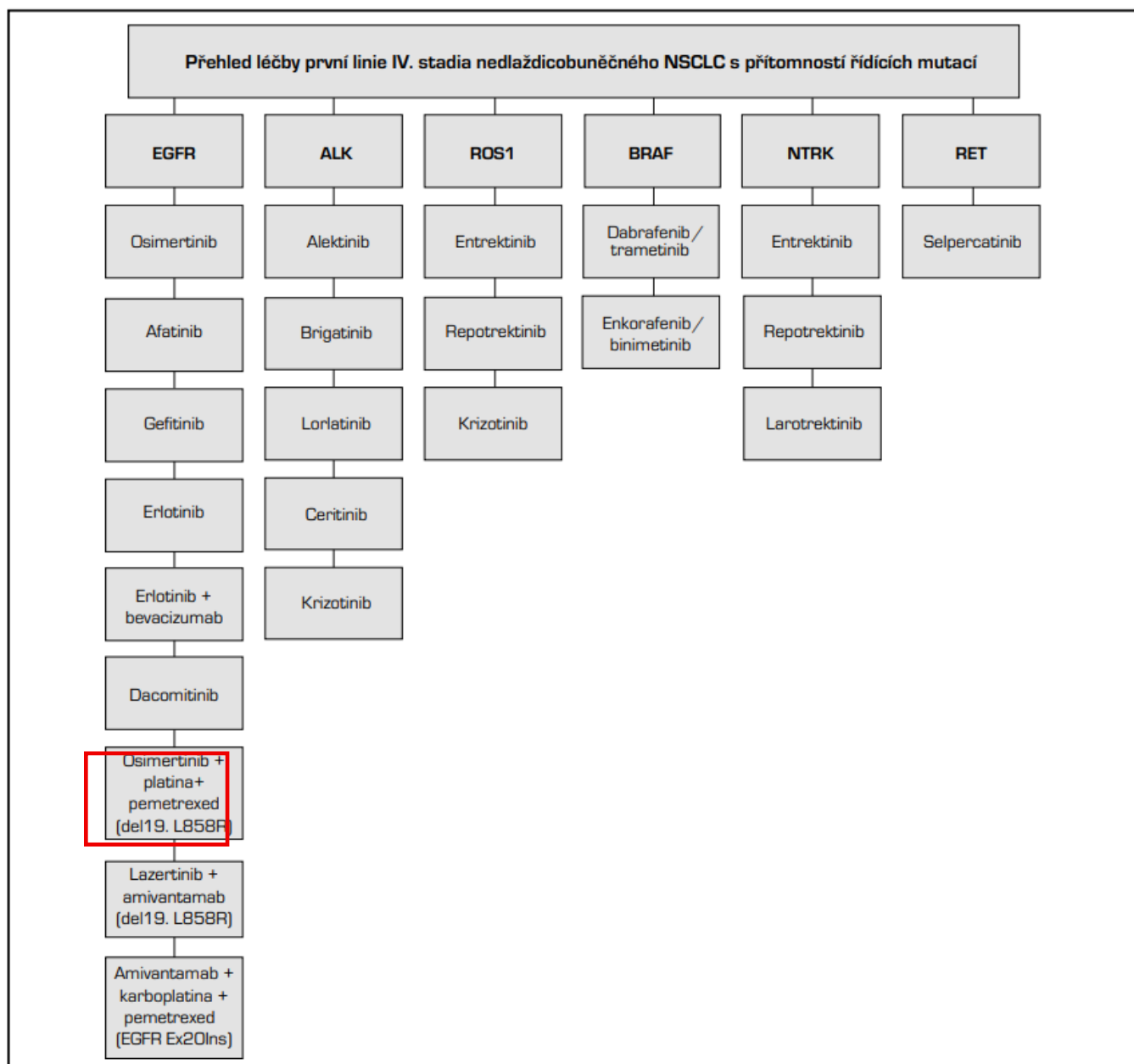
Postavení přípravku v managementu léčby

i) *Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP (ČOS)*⁵

Dle Modré knihy je v 1. linii u pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou aktivační mutací EGFR léčby indikován osimertinib v monoterapii (inhibitor tyrozinkinázy EGFR třetí generace), případně afatinib, gefitinib, erlotinib (inhibitory tyrozinkinázy EGFR první a druhé generace).

U pacientů s delecí EGFR del19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu kódujícího EGFR je dále doporučována kombinace osimertinib+platina+pemetrexed (nemá aktuálně stanovenou úhradu) nebo lazertinib+amivantamab.

Základem chemoterapie při kontraindikaci imunoterapie bez řídících mutací je u nemocných s neskvamózním NSCLC v 1. linii léčby obvykle platinový derivát (cisplatina, karboplatina) + lék s prokázanou účinností u NSCLC (vinorelbin, gemcitabin, paklitaxel, docetaxel, pemetrexed).



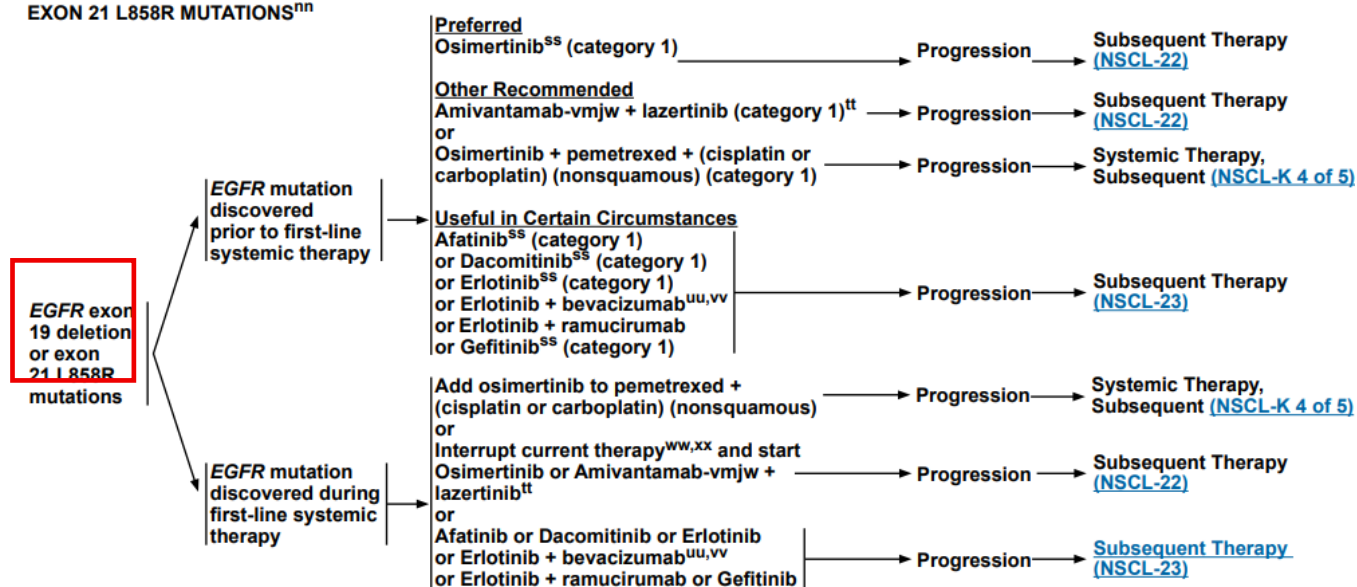
* K 1. 3. 2025 nebylo v České republice rozhodnuto o úhradě osimertinibu v kombinaci s chemoterapií, lazertinibu v kombinaci s amivantamabem, erlotinibu v udržovací léčbě, kombinace erlotinibu + bevacizumabu a dacomitinibu

ii) Doporučení National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶

Dle NCCN je amivantamab v kombinaci s lazertinibem doporučován v 1. linii pokročilého NSCLC **EGFR del21, L858R**. Alternativou je osimertinib, kombinace osimertinib+pemetrexed+platina, TKI, systémová terapie.

EGFR EXON 19 DELETION OR EXON 21 L858R MUTATIONSⁿⁿ

FIRST-LINE THERAPY^{rr}



ⁿⁿ Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).

^{rr} Molecular or Biomarker-Directed Therapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).

^{ss} For performance status (PS) 0–4.

^{tt} Prophylactic anticoagulation is recommended at the time of initiation to prevent venous thromboembolic events.

^{uu} Criteria for treatment with bevacizumab: nonsquamous NSCLC, and no recent history of hemoptysis.

^{vv} An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for bevacizumab.

^{ww} If systemic therapy regimen contains an immune checkpoint inhibitor, physicians should be aware of the long half-life of such drugs and data reporting adverse events when using osimertinib in combination with or following checkpoint inhibitors. The rate of side effects (pneumonitis) is higher within 3 months. Schoenfeld AJ, et al. Ann Oncol 2019;30:839-844; Oshima Y, et al. JAMA Oncol 2018;4:1112-1115; Oxnard GR, et al. Ann Oncol 2020;31:507-516; Gettinger S, et al. J Thorac Oncol 2018;13:1363-1372.

^{xx} If there is a good response to current therapy, it is reasonable to continue therapy.

iii) Doporučení European Society for Medical Oncology (ESMO)⁷

Dle ESMO je amivantamab v kombinaci s lazertinibem doporučován v 1. linii pokročilého NSCLC EGFR del19, L858R. Alternativou jsou TKI (resp. monoterapie osimertinibem), kombinace osimertinib+pemetrexed+platina.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

ESMO Oncogene-Addicted Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer Living Guideline
v1.2 January 2025

First-line EGFR TKIs

EGFR exon 19 Deletion or exon 21 L858R [ESCAT: I-A]

Summary of recommendations	LoE, GoR
All patients with a sensitising EGFR mutation should receive first-line EGFR TKIs irrespective of clinical parameters including PS, gender, tobacco exposure and histology	I, A
Considering toxicity, cost increases with adding additional treatments and patient inconvenience, single-agent EGFR TKIs are still a standard first-line treatment	I, A
A third-generation EGFR TKI regimen is preferred for patients with a classical activating EGFR mutation (ex19del or ex21 L858R), either as monotherapy or combination therapy (osimertinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4]; osimertinib–pemetrexed–platinum [ESMO-MCBS v1.1 score: 3]; lazertinib–amivantamab-vmjw [ESMO-MCBS v1.1 score: 3]) • PFS data seem to show a benefit in patients with baseline central nervous system metastases treated with osimertinib–chemotherapy versus those treated with osimertinib	I, A
Afatinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 5], erlotinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4], gefitinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 4] and dacomitinib [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] are other first-line single-agent treatment options	I, B
EGFR TKIs combined with anti-angiogenic therapy are additional first-line treatment options, including erlotinib–ramucirumab [ESMO-MCBS v1.1 score: 3] or erlotinib–bevacizumab [ESMO-MCBS v1.1 score: 2; EMA approved, not FDA approved]	I, B
Another first-line option is gefitinib–carboplatin–pemetrexed [FDA approved, not EMA approved]	I, B

Závěr:

Amivantamab v kombinaci s lazertinibem je podle Modré knihy⁵ i zahraničních odborných společností (ESMO, NCCN)^{6,7} jedním z doporučených režimů indikovaných k léčbě pokročilého NSCLC s mutací EGFR del19, L858R v první linii pokročilého onemocnění.

Identifikace relevantních komparátorů

V souladu s vyjádřením ČOS⁸ Ústav považuje za relevantní komparátor **osimertinib v monoterapii**. Pro doplnění Ústav uvádí, že TKI nižší generace (afatinib, erlotinib, gefitinib) mají dle stanoviska ČOS pouze marginální zastoupení (1-3 %), proto je Ústav nepovažuje za komparátory.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost amivantamabu v kombinaci s lazertinibem (AMI+ LZT) oproti monoterapii osimertinibem (OSI) u pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu EGFR byla hodnocena v randomizované, otevřené, multicentrické, dvojité zaslepené klinické studii fáze III (MARIPOSA-1)⁹.

Do studie bylo randomizováno celkem 1074 pacientů (2:2:1) do 3 ramen: AMI+LZT (N=429); OSI (N=429; *pozn.: relevantní komparátorová terapie*) a monoterapie lazertinibem (N=216; *pozn. není relevantní pro toto správné řízení*).

Amivantamab i.v. byl podáván v dávce 1 050 mg (u pacientů <80 kg) nebo 1 400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) 1x týdně po dobu 4 týdnů, následně každé 2 týdny v dávce 1 050 mg (u pacientů <80 kg) nebo 1400 mg (u pacientů ≥ 80 kg) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity. Lazertinib se podával v dávce 240 mg perorálně jednou denně. Osimertinib byl podáván v denní dávce 80 mg.

Pacienti byli stratifikováni podle typu mutace (Ex19del nebo L858R), rasy a historie mozkových metastáz v anamnéze.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) dle zaslepeného nezávislého hodnocení (BICR). Sekundární parametry zahrnovaly mj. celkové přežití (OS), hodnocení bezpečnosti, objektivní odpověď (ORR), trvání odpovědi (DOR), PFS2 a další.

Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics of the Patients.*		
Characteristic	Amivantamab–Lazertinib (N = 429)	Osimertinib (N = 429)
Age		
Median (range) — yr	64 (25–88)	63 (28–88)
Distribution — no. (%)		
<65 yr	235 (55)	237 (55)
65 to <75 yr	143 (33)	139 (32)
≥75 yr	51 (12)	53 (12)
Female sex — no. (%)	275 (64)	251 (59)
Race or ethnic group — no. (%)†		
Asian	250 (58)	251 (59)
White	164 (38)	165 (38)
American Indian or Alaska Native	7 (2)	7 (2)
Black	4 (1)	3 (1)
Native Hawaiian or Pacific Islander	1 (<1)	1 (<1)
Multiple	1 (<1)	1 (<1)
Unknown	2 (<1)	1 (<1)
Body weight		
Median (range) — kg	62.5 (32–118)	62 (35–109)
Distribution — no. (%)		
<80 kg	376 (88)	368 (86)
≥80 kg	53 (12)	61 (14)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	141 (33)	149 (35)
1	288 (67)	280 (65)
History of smoking — no. (%)		
No	299 (70)	295 (69)
Yes	130 (30)	134 (31)
Median time from initial diagnosis to randomization (range) — mo	1.5 (0.2–207.9)	1.4 (0.3–162.8)
Median time from diagnosis of metastatic disease to randomization (range) — mo	1.3 (0.2–24.1)	1.2 (0.1–11.7)
Histologic type — no. (%)		
Adenocarcinoma	417 (97)	415 (97)
Large-cell carcinoma	3 (1)	0
Squamous-cell carcinoma	6 (1)	5 (1)
Other§	2 (<1)	9 (2)
Not reported	1 (<1)	0
History of brain metastases — no. (%)	178 (41)	172 (40)
EGFR mutation — no. (%)¶		
Ex19del	258 (60)	257 (60)
L858R	172 (40)	172 (40)

Obrázek 2: výsledky studie MARIPOSA 1⁹

End Point	Amivantamab–Lazertinib (N=429)	Osimertinib (N=429)	Treatment Effect (95% CI)	P Value
Progression-free survival				
Median (95% CI) — mo	23.7 (19.1–27.7)	16.6 (14.8–18.5)	0.70 (0.58–0.85)	<0.001
Percentage of patients alive and free from progression (95% CI)				
At 12 mo	73 (69–77)	65 (60–69)		
At 18 mo	60 (55–64)	48 (43–53)		
At 24 mo	48 (42–54)	34 (28–39)		
Overall survival				
Median (95% CI) — mo	NE	NE	0.80 (0.61–1.05)	—
Percentage of patients alive (95% CI)				
At 12 mo	90 (86–92)	88 (85–91)		
At 18 mo	82 (78–85)	79 (75–83)		
At 24 mo	74 (69–78)	69 (64–74)		
Objective response (95% CI) — %†	86 (83–89)	85 (81–88)	1.15 (0.78–1.70)	—
Median duration of response (95% CI) — mo‡	25.8 (20.1–NE)	16.8 (14.8–18.5)	—	—

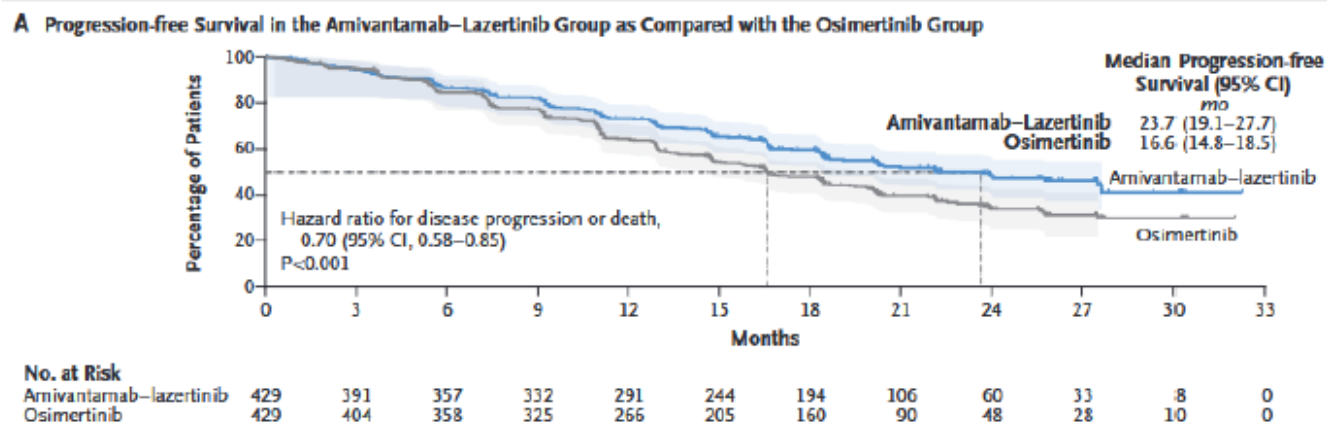
* The efficacy population included all the patients who had undergone randomization. Progression-free survival (the primary end point) was assessed by blinded independent central review, and the treatment effect is shown as a hazard ratio for progression or death. In the analysis of overall survival, the treatment effect is shown as a hazard ratio for death. NE denotes could not be estimated.

† Objective response (defined as a complete or partial response) was assessed by blinded independent central review. Included in the analysis were 421 patients in the amivantamab–lazertinib group and 414 patients in the osimertinib group who had measurable disease at baseline. In the analysis of objective response, the treatment effect is shown as an odds ratio, which was calculated from a logistic-regression model with stratification according to *EGFR* mutation type, Asian race, and history of brain metastasis. The widths of the 95% confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and cannot be used to infer definitive treatment effects.

‡ The duration of response was assessed by blinded independent central review among 336 patients in the amivantamab–lazertinib group and 314 in the osimertinib group who had a confirmed response.

Primární cílový parametr **PFS** dle BICR vykazoval statisticky významný přínos v rameni AMI + LZT vs. OSI (medián 23,7 měs. (95% CI: 19,1; 27,7) vs. 16,6 měs. (95% CI: 14,8; 18,5), **HR: 0,70 (95% CI: 0,58; 0,85; P <0,001)**).

Obrázek 3: Výsledky primárního parametru PFS dle BICR ve studii MARIPOSA-1



Přínos AMI+LTZ v parametru PFS v porovnání s OSI byl konzistentní u všech předem definovaných podskupin podle mutace, mozkových metastáz, pohlaví, rasy, tělesné hmotnosti (<80 kg nebo ≥80 kg), výkonnostního stavu dle ECOG

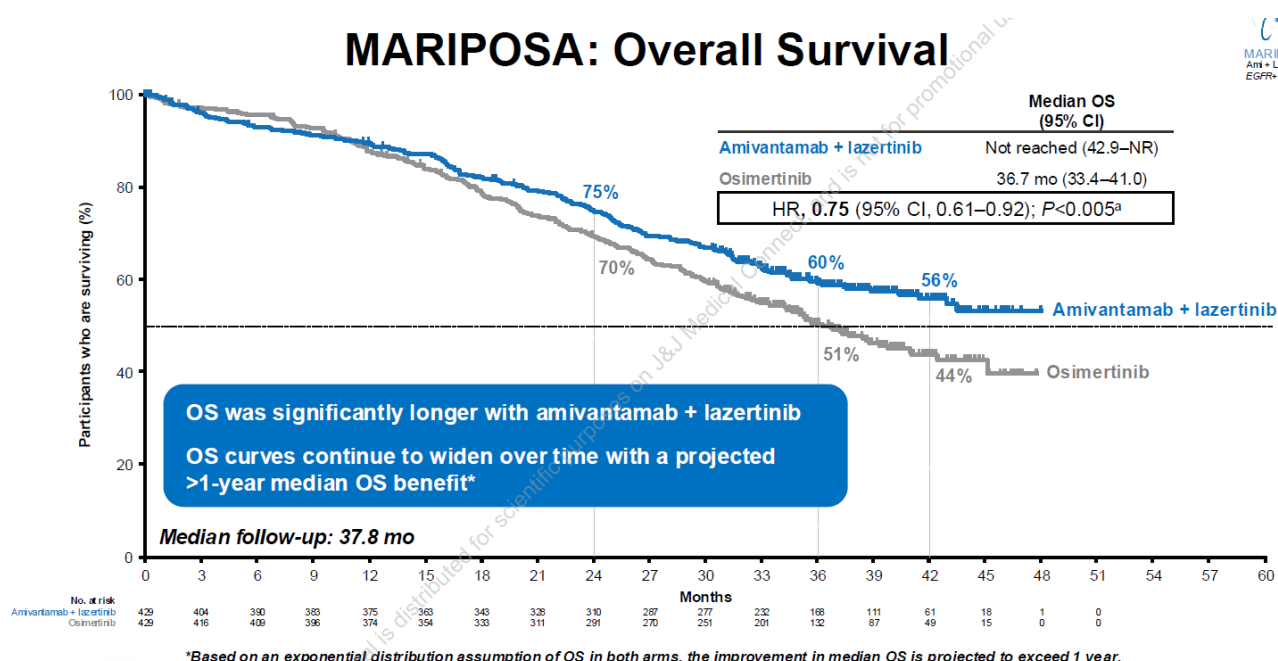
(0 nebo 1), kouření v anamnéze. V podskupinách dle věku byl přínos patrný pouze u pacientů mladších, tj. ve věku < 65 let (HR_{PFS} 0,50 (95% CI: 0,39; 0,65)), respektive < 75 let (HR_{PFS} 0,70 (95% CI: 0,57; 0,85)), u pacientů starších byly výstupy terapie v obou ramenech srovnatelné (věk $\geq$ 65 let HR_{PFS} 1,06 (95% CI: 0,80; 1,41); věk $\geq$ 75 let HR_{PFS} 0,77 (95% CI: 0,46; 1,30)). S ohledem na skutečnost, že věk nebyl jedním ze stratifikačních faktorů studie, nelze z uvedených výsledků v tomto správním řízení vyvozovat žádné důsledky, svědčí to pouze o nutnosti indikovat posuzovaný kombinační režim vyšší intenzity a s vyšší toxicitou (viz níže) u starších pacientů s opatrností.

Hodnoty parametru **OS** byly v době primární analýzy nezralé a statisticky nesignifikantní. K datu primární analýzy zemřelo 97 účastníků (22,6 %) ve skupině AMI + LZT a 117 účastníků (27,3 %) ve skupině OSI. Aktualizovaná dodatečná ad hoc analýza¹⁰ (31 měsíců follow up) ze dne 13. května 2024 prokázala v rámci OS numerické zlepšení celkového přežití u kombinace AMI+ LZT (medián nedosažen (95% CI: NE; NE) oproti OSI (medián 37,3 (95% CI: 32,53; NE); $HR=0,77$ (95% CI: 0,61, 0,96; $p=0,0185$; zralost dat 37 %).

Žadatel dále předložil výsledky finální analýzy celkového přežití (prosinec 2024)¹¹, která byla plánovaná při výskytu 390 událostí. Při mediánu doby sledování 37,8 měsíce byla léčba kombinací AMI+LZT spojená se statisticky významným snížením rizika úmrtí o 25 % oproti OSI; $HR = 0,75$ (95% CI: 0,61; 0,92; $p < 0,005$).

Ve 42. měsíci přežívalo v rameni AMI + LZT 56 % pacientů, zatímco v rameni OSI 44 % pacientů.

Obrázek 4: Výsledky finální analýzy OS ve studii MARIPOSA-1



Bezpečnost:

Výskyt nežádoucích účinků (NÚ) stupně ≥ 3 byl vyšší v rameni AMI + LZT oproti OSI (75 % vs. 43 %), výskyt závažných NÚ (49 % vs. 33 %) a událostí vedoucích k úmrtí pacienta (8 % vs. 7 %). Mezi nejčastější NÚ stupně ≥ 3 patřily vyrážka (15 % vs. 1 %), paronychie (15 % vs. <1 %), plicní embolie (8 % vs. 2 %) a akneiformní dermatitida (8 % vs. 0 %).

NÚ vedoucí k redukci dávky některé ze složek byl pozorován u 59 % v rameni AMI + LZT vs. 5 % pacientů v rameni OSI, NÚ vedoucí k ukončení některé ze složek byl rovněž vyšší v rameni AMI + LZT (35 % vs. 14 %).

V případě použití kombinace AMI + LZT byly žilní tromboembolické příhody (VTE) identifikovány jako nové nežádoucí účinky. Nicméně rizika výskytu VTE byla reflektována v rámci doporučení podání profylaktických antikoagulancií v perorálním podání nebo ve formě nízkomolekulárního heparinu.

Závěr:

Účinnost a bezpečnost AMI+LZT v první linii pokročilého NSCLC u pacientů s delecemi v exonu 19 nebo substitučními mutacemi L858R v exonu 21 genu EGFR oproti monoterapii OSI byla doložena ve studii MARIPOSA-1^{9,11}. Léčba AMI+LZT vedla k významnému statistickému i klinickému zlepšení v parametru PFS $HR: 0,70$ (95% CI: 0,58; 0,85; $P < 0,001$) a parametru OS $HR: 0,75$ (95% CI: 0,61; 0,92; $p < 0,005$). Bezpečnostní profil AMI + LZT je přijatelný. Vyšší riziko VTE v rameni AMI+LZT vyplývá z kombinované léčby amivantamabu a lazertinibu a je v klinické praxi zvládnutelné profylaktickým podáváním antikoagulancií (zohledněno v rámci SmPC¹. Jelikož přínosy kombinační terapie AMI+LZT popsané ve studii MARIPOSA-1^{9,11} jsou provázeny vyšším rizikem toxicity, je nutné při volbě terapie

brát v úvahu celkový stav pacienta (konkrétní zátěž způsobenou onemocněním oproti zátěži a rizikům samotné terapie).

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

Ústav nenalezl zásadní limitace klinických podkladů a klinický přínos LP RYBREVANT pro účely stanovení úhrady ze zdravotního pojištění v posuzované indikaci považuje za prokázaný.

Pro úplnost však Ústav uvádí, že jistou limitaci ve studii MARIPOSA-1 představují data parametru celkového přežití, která jsou poměrně nezralá (s ohledem na vysoký cenzoring zejména po 24 měsících sledování). Podle výsledků dodatečné ad hoc analýzy¹⁰ (medián follow-up 31 měsíců) ze dne 13. května 2024 bylo prokázáno numerické zlepšení celkového přežití u kombinace AMI+ LTZ (medián nedosažen (95% CI: NE; NE) oproti OSI (medián 37,3 (95% CI: 32,53; NE); HR=0,77 (95% CI: 0,61, 0,96; p=0,0185; zralost dat 37 %).¹² Z výsledků finální analýzy¹¹ celkového přežití následně vyplývá, že z randomizovaných 858 pacientů v obou ramenech došlo celkově k 173 úmrtím ve skupině AMI+ LYT (ve 42. týdnu 61 pacientů přežívalo) a 217 úmrtím ve skupině OSI (ve 42. týdnu 49 pacientů přežívalo). Což představuje chybějící informace u 358 pacientů z původního poolu pacientů. Ústav tímto nerozporuje statisticky signifikantní vyšší přínos kombinace AMI+ LYT oproti OSI v parametru celkového přežití ve finální analýze (HR = 0,75 (95% CI: 0,61; 0,92; p <0,005), ale s ohledem na výše uvedené přistupuje k hodnocení konzervativně, neboť výsledky hodnocení parametru OS jsou zatíženy nejistotou.

Posouzení inovativnosti

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutacemi genu EGFR.

Zařazení do 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 léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky amivantamab k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutacemi genu EGFR, 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 identifikována.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

Neuvádí.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky amivantamab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb., na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci léčba uvedená v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) dosud nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹³	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
amivantamab	L01FX18	75,0000 mg	cyklicky	-	<80 kg: 1 050 mg 1x týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1 – 4, poté 1 050 mg každé 2 týdny počínaje týdnem 5; > 80 kg: 1 400 mg 1x týdně (celkem 4 dávky) od Týdne 1 – 4, poté 1400 mg každé 2 týdny počínaje týdnem 5.

Podle SmPC¹ je doporučené dávkování amivantamabu u pacientů s hmotností <80 kg 1 050 mg 1x týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1–4, poté 1 050 mg každé 2 týdny počínaje týdnem 5. Pro pacienty s hmotností >80 kg 1 400 mg 1x týdně (celkem 4 dávky) od týdne 1–4, poté 1 400 mg každé 2 týdny počínaje týdnem 5.

Stejné dávkování bylo použito v registrační studii MARIPOSA-1⁹.

Ústav pro stanovení ODTD vycházel z obvyklé hmotnosti 75 kg a dávkování v dlouhodobém horizontu (od 5. týdne dále), výše ODTD je vypočítaná dle vzorce $1\,050\text{ (mg)}/14\text{ (dní)} = 75,0000\text{ mg}$.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje ODTD ve výši 75,0000 mg, frekvence dávkování cyklicky.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nepožaduje.

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 *amivantamab* je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Cytostatika - monoklonální protilátky).

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Není předmětem správního řízení. Maximální cena LP RYBREVANT byla stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS218937/2024 ve výši 29 376,24 Kč.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku RYBREVANT 350MG INF CNC SOL 1X7ML a je ve výši 5 897,9860 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 4. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku amivantamab i pro síly mimo interval, protože jde o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

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 4. čtvrtletí 2024.

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
amivantamab	75,0000 mg	RYBREVANT 350MG INF CNC SOL 1X7ML	27 523,93490000 Kč	4,66666667	Nizozemsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **amivantamab** (ODTD 75,0000 mg)

Frekvence dávkování: cyklicky

Interval: od 32,5 mg do 150 mg

75 mg (ODTD)

5 897,9860 Kč (27 523,93490000 Kč/4,66666667)

350 mg

27 523,9347 Kč (5 897,9860 Kč/75*350)

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

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval, jelikož se jedná o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

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 8,60 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Řecku a Dánsku.

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 amivantamab je zařazena do skupiny číslo 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - monoklonální protilátky).

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

Informativní přepočet 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)
0255387	RYBREVANT	350MG INF CNC SOL 1X7ML	27 523,93	27 523,93	32 404,30

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

Jedna další zvýšená úhrada
Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 22. 4. 2025 (č. j. sukl149463/2025 a č. j. sukl149478/2025 v rámci obchodního tajemství) byly žadatelem předloženy aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Dále byly dne 3. 6. 2025 (č. j. sukl214767/2025 a č. j. sukl214795/2025 v režimu obchodního tajemství) a dne 26. 6. 2025 (č. j. sukl251516/2025 a č. j. sukl251510/2025 v rámci obchodního tajemství) žadatelem předloženy aktualizované farmakoekonomické analýzy v rámci reakce na 1. hodnotící zprávu. Ústav se níže vyjadřuje i k těmto aktualizacím.

Analýza nákladové efektivity
Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku RYBREVANT v kombinaci s lazertinibem ve srovnání s komparátorem osimertinibem v 1. linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl partitioned-survival model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií MARIPOSA-1, Cho et al., 2024⁹. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí Weibullový funkce pro OS osimertinibu a gama pro OS hodnocené intervence, gama pro PFS a generalizovaná gama pro TTDD (přerušení léčby anebo úmrtí - „time to treatment discontinuation or death“) amivantamabu, exponenciální pro TTDD lazertinibu a Weibullový pro osimertinib. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie MARIPOSA-1, Cho et al., 2024⁹, kde byla použita metoda EQ-5D-5L.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring a follow up a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ 02/2025 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 32 404,30 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 8 904 313 Kč/QALY ve srovnání s osimertinibem. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Časový horizont

V základním scénáři upravil žadatel v reakci na výzvu k součinnosti celoživotní časový horizont na délku 20 let. Vzhledem k průměrnému vstupnímu věku 62 let dle podkladové studie MARIPOSA-1⁹, pokročilé fázi onemocnění a průměrné naděje dožití v této věkové kategorii dle úmrtnostních tabulek ČR pro rok 2023¹⁴ (18,92 let u mužů a 23,00 let u žen) považuje tuto modelaci za metodicky správně provedenou. V analýze senzitivity testoval žadatel odlišné časové horizonty v délce 25, 15 a 10 let. Výraznější vliv na výsledek představuje až zkrácení horizontu na 10 let (ICER 12,1 mil. Kč/QALY).

Extrapolace OS

V původní předložené analýze modeloval žadatel OS v obou ramenech pomocí Weibullový extrapolace, která neměla dobrý statistický fit. Ve výzvě k součinnosti proto Ústav požadoval v základním scénáři modelaci dle Gompertzovy extrapolace v obou ramenech, která měla nejlepší statistický fit. Ústav rovněž požadoval předložení alternativního scénáře bez přínosu v parametru OS, vzhledem k tomu, že statisticky významný přínos dle předložených dat studie MARIPOSA-1 nebyl prokázán.

V aktualizovaném základním scénáři modeloval žadatel OS hodnocené intervence pomocí gama extrapolace, a to na základě aktualizovaných zralejších dat studie MARIPOSA-1 (data cut-off prosinec 2024)¹¹. V době finální analýzy dat celkového přežití byl medián doby sledování 37,8 měsíců a hodnocená intervence prokázala statistický signifikantní přínos v celkovém přežití (HR = 0,75). Požadavek na scénář bez přínosu v parametru OS již proto Ústav nepovažuje nadále za relevantní. V rameni osimertinibu ponechal žadatel Weibullovu extrapolaci OS. Volbu odlišného způsobu extrapolace OS v jednotlivých ramenech odůvodnil žadatel na základě nerovnoběžných křivek kumulativního rizika (křivky se dvakrát kříží) a dále odlišným mechanismem účinku a klinickými očekáváními u obou léčebných modalit.

V základním scénáři zvolil žadatel gama extrapolaci OS u hodnocené intervence na základě dobrého vizuálního i statistického fitu. Obdobně dobrý vizuální a mírně lepší statistický fit poskytuje i Weibullova extrapolace. Riziková funkce celkového přežití pro hodnocenou intervenci ukazuje klesající tendenci pozorovaného rizika úmrtí od 27. měsíce, žadatel proto v základním scénáři zvolil gama funkci, u které riziko úmrtí rovněž časem klesá. **Ústav k tomu uvádí, že i na základě novějších dat zůstává Gompertzova extrapolace nejlepší, co se týče statistického fitu s dobrou vizuální přilnavostí ke Kaplan-Meyerovým křivkám. Ústav dále uvádí, že konzervativní modelaci preferuje i z důvodu určité nejistoty v přínosu OS z důvodu vysokého cenzoringu pacientů (viz blíže část *Limitace klinické evidence*).**

V rameni osimertinibu modeloval žadatel extrapolaci OS v základním scénáři pomocí Weibullový extrapolace, ačkoli nemá dobrý statistický fit. Ve výzvě k součinnosti proto Ústav požadoval použití Gompertzovy extrapolace. Použití Weibullový extrapolace odůvodnil žadatel srovnáním s 5-letým přežitím na léčbě EGFR-TKI dle registru TULUNG¹⁵, TIMELY¹⁶ a studie WJTOG3405¹⁷. Při použití Gompertzovy extrapolace by bylo 5-leté přežití v rameni osimertinibu nižší než ve všech výše uvedených zdrojích. Ústav k tomu uvádí, že dle výše uvedených dat se 5-leté přežití osimertinibu pohybuje v rozmezí 18,8 – 21 %. **Při modelaci dle Gompertzovy funkce je 5-leté přežití 17,8 %, tedy pouze mírně nižší. Při modelaci dle Weibullový funkce je 5-leté přežití 25,9 %, tedy vyšší než dle všech žadatelem předložených dat. Gompertzova funkce vykazuje zároveň nejlepší statistický fit a dobrou přilnavost ke Kaplan-Meyerovým křivkám.**

Za základní scénář proto Ústav konzervativně považuje scénář s Gompertzovou extrapolací OS v obou ramenech. Tento scénář žadatel předložil jako samostatný scénář včetně příslušné analýzy senzitivity.

Náklady

Náklady na lazertinib (LP LAZCLUZE) uvažoval žadatel ve výši 226 521,16 Kč pro LP LAZCLUZE 240MG a 175 957,57 Kč pro LP LAZCLUZE 80 MG. Náklady na amivantamab (LP RYBREVANT) představovaly 32 404,30 Kč. Uvažované náklady jsou v souladu s kalkulací Ústavu v předmětném správním řízení (LP RYBREVANT) i ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS84508/2025 (LP LAZCLUZE).

Ústavu je dále z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor osimertinib (LP TAGRISSO) jsou ovlivněny finančním ujednáním, které podléhá obchodnímu tajemství (sp. zn. SUKLS243996/2019). **Z tohoto důvodu uvažované náklady na komparátor osimertinib Ústav nepovažuje za relevantní.**

Výsledky analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele (Gompertzova extrapolace OS)

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	12 081 802 Kč	2,97	-	-	-
osimertinib	3 287 268 Kč	2,34	8 794 534 Kč	0,63	14 009 660

Scénář ve srovnání s osimertinibem zohledňující veřejné náklady na hodnocenou intervenci a pokles nákladů na osimertinib v ramenu komparátoru z důvodu uzavřeného finančního ujednání, které je známé Ústavu z úřední činnosti dle správního řízení sp. zn. SUKLS243996/2019, vede k dalšímu navýšení výsledku.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 22. 4. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním a zohledněním poklesu nákladů na osimertinib (č. j. sukl149478/2025) a jeho doplnění dne 3. 6. 2025 (sukl214795/2025) a dne 26. 6. 2025 (č. j. sukl251510/2025). Ústav uvádí, že výsledek tohoto scénáře je při zohlednění navrženého finančního ujednání předloženého žadatelem a nákladů na osimertinib známých Ústavu z úřední činnosti srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 5. 8. 2025 (č. j. sukl316538/2025) předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze ovlivňují výsledek změna utility ve stavu bez progresu v rámci 95 % IS (ICER 12,4 – 16,9 mil. Kč/QALY), změna diskontace přínosů 0-5 % (ICER 11,9 -15,5 mil. Kč/QALY), změna diskontace nákladů 0-5 % (ICER 13,4 – 15-1 mil. Kč/QALY) a změna utility ve stavu progresu - 95 % IS (ICER 13,5 – 14,7 mil. Kč/QALY). Změny ostatních parametrů, včetně zkrácení časového horizontu, mají na výsledný ICER minimální vliv.

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

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující posouzení předložené analýzy nákladové efektivity.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku RYBREVAANT v kombinaci s lazertinibem v 1. linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR ve srovnání s osimertinibem ukazuje ICER ve výši 14,0 milionů Kč/QALY. Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na komparátor jsou ovlivněny existencí finančního ujednání. Zohlednění nákladů na komparátor osimertinib, známých Ústavu z úřední činnosti, vede k navýšení hodnoty ICER. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Žadatel předložil scénář s návrhem finančního ujednání. Výsledek tohoto scénáře je srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí v celém rozsahu požadovaného indikačního omezení. Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

K srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správní řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav nalezl mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku RYBREVANT v kombinaci s lazertinibem ve srovnání s komparátorem osimertinibem v 1. linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR. Velikost cílové populace byla na základě dat SVOD z let 2012 - 2022¹⁸, registru LUCAS¹⁹ a dalších epidemiologických dat odhadnuta na 238 - 236 ročně a penetrace na trh představovala 55 %, což odpovídá celkem 131 až 130 pacientů nově léčených v prvních pěti letech (celkem léčených 131 – 651). Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 32 404,30 Kč (kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 392 260 611 až 1 037 405 133 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP RYBREVANT odpovídaly 4 187 186 Kč (náklady na kombinaci amivantamab + lazertinib odpovídaly 11 180 309 Kč) a léčeného osimertinibem 3 211 850 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu pacientů

Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval, aby žadatel v základním scénáři zohlednil mírný pokles počtu vhodných pacientů v souladu s daty SVOD, které naznačují setrvalý mírný pokles incidence od roku 2018. Žadatel tento pokles v odhadu počtu pacientů zohlednil.

Dále Ústav požadoval, aby žadatel snížil odhadovanou penetraci na 18 – 27 % v souladu se stanoviskem ČOS ČLS JEP ze dne 13. 2. 2025 (č. j. sukl55847/2025), dle kterého je osimertinib v monoterapii v současnosti dominantním lékem pro skupinu pacientů s pokročilým NSCLC s přítomností klasických EGFR mutací.

Žadatel trvá na odhadované penetraci 55 % dle studie MARIPOSA-1, kde bylo celkem 55 % pacientů mladších 65 let, tedy vhodných pro léčbu hodnocenou intervencí. Tento odhad žadatel podložil rovněž vyjádřením ČOS ČLS JEP (předložené v rámci obchodního tajemství), ve kterém se odborná společnost vyjadřuje k odlišnosti klinické situace intenzifikovaného režimu osimertinibu a kombinace amivantamab + lazertinib. Ústav proto odůvodnění odhadované penetrace akceptuje.

Náklady

Náklady na lazertinib (LP LAZCLUZE) uvažoval žadatel ve výši 226 521,16 Kč pro LP LAZCLUZE 240MG a 175 957,57 Kč pro LP LAZCLUZE 80 MG. Náklady na amivantamab (LP RYBREVANT) představovaly 32 404,30 Kč. Uvažované náklady jsou v souladu s kalkulací Ústavu v předmětném správním řízení (LP RYBREVANT) i ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS84508/2025 (LP LAZCLUZE).

Náklady na jednotlivé složky kombinace uvažoval žadatel dle křivek TTD pro amivantamab a pro lazertinib dle analýzy nákladové efektivity.

Ústavu je dále z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor osimertinib (LP TAGRISSO) jsou ovlivněny finančním ujednáním, které podléhá obchodnímu tajemství (sp. zn. SUKLS243996/2019). **Z tohoto důvodu uvažované náklady na komparátor osimertinib Ústav nepovažuje za relevantní.**

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů osimertinib	238	237	237	237	236
	Náklady osimertinib (Kč)	310 035 082	514 991 068	642 920 730	718 533 510	760 087 147
	Náklady celkem (Kč)	310 035 082	514 991 068	642 920 730	718 533 510	760 087 147
Svět s intervencí	Počet pacientů osimertinib	107	107	107	107	106
	Počet nově léčených pacientů HI	131	130	130	130	130

Počet pacientů celkem léčených HI	131	261	391	521	651
Náklady osimertinib (Kč)	139 515 787	231 745 981	289 314 328	323 340 079	342 039 216
Náklady HI (Kč)	562 779 906	930 282 654	1 181 165 305	1 348 005 932	1 455 453 064
Z toho náklady RYBREVANT (Kč)	248 649 151	392 036 756	478 455 407	524 621 842	544 845 095
Z toho náklady lazertinib (Kč)	314 130 754	538 245 898	702 709 899	823 384 090	910 607 969
Náklady celkem (Kč)	702 295 693	1 162 028 635	1 470 479 634	1 671 346 011	1 797 492 280
Dopad na rozpočet (Kč)	392 260 611	647 037 566	827 558 904	952 812 502	1 037 405 133
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč) (TTDD lazertinib Weibull)	391,2	645,4	826,2	952,5	1 038,70
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč) (zohlednění nákladů na administraci a komedikaci)	396,1	652,9	834,7	960,6	1 045,5

HI - hodnocená intervence amivantamab + lazertinib

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 22. 4. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním a zohledněním snížených nákladů na osimertinib (č. j. sukl149478/2025) a jeho aktualizaci dne 26. 6. 2025 (č. j. sukl251510/2025). Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly dne 5. 8. 2025 (č. j. sukl316538/2025) předloženy předmětné smlouvy.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na osimertinib, které jsou ovlivněny finančním ujednáním. Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 **nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší**. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže provedl srovnání se skutkově obdobnými případy.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS89315/2008	TARCEVA	EGFR+ NSCLC	9,2–35,7 mil. Kč
SUKLS244678/2015	XALKORI	ALK+ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS150522/2015	ALIMTA	NSQ NSCLC	22–22 mil. Kč
SUKLS214514/2016	XALKORI	ALK+ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS296745/2016	OPDIVO	SQ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS265207/2016	TAGRISSO	EGFR+ T790M NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS294556/2016	ZYKADIA	ALK+ NSCLC	21,4–17,6 mil. Kč
SUKLS210036/2016	KEYTRUDA	NSQ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS105703/2017	ALECENSA	ALK+ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS383609/2017	TECENTRIQ	NSCLC bez ALK a EGFR mutací	Dohoda s plátcí
SUKLS437340/2018	ALECENSA	ALK+NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS305065/2019	ALECENSA	ALK+NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS243996/2019	TAGRISSO	EGFR+ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS98275/2020	KEYTRUDA	NSQ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS84315/2020	OPDIVO	NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS163800/2020	ALUNBRIG	ALK+NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS262700/2020	OPDIVO	NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS76640/2021	TECENTRIQ	NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS302038/2021	KEYTRUDA	NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS344211/2021	ALUNBRIG	ALK+ NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS180669/2022	TECENTRIQ	NSCLC	Dohoda s plátcí
SUKLS49646/2023	TECENTRIQ	ES-SCLC	Dohoda s plátcí

SUKLS309416/2023	OPDIVO	NSCLC	13,0-6,8 mi. 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.

Ústav dne 12. 6. 2025 takové vyjádření od účastníka VZP (č. j. sukl229566/2025) obdržel. Následně však dne 5. 8. 2025 bylo do spisu doručeno potvrzení účastníka VZP o uzavření smluvního ujednání limitujícího náklady na léčbu LP RYBREVANT (č. j. sukl316501/2025) a následně dne 5. 8. 2025 (do spisu založeno dne 6. 8. 2025) předložené smlouvy (č. j. sukl316538/2025). Vzhledem k tomu Ústav považuje dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku RYBREVANT v kombinaci s lazertinibem v 1. linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým NSCLC, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR odhaduje 131 až 130 nově léčených pacientů ročně (celkem léčených 131–651) a ukazuje výsledek ve výši 392,3 až 1 037,4 milionů Kč v prvních pěti letech. **Tento výsledek však nelze považovat za relevantní, s ohledem na existenci finančního ujednání na osimertinib.** Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Amivantamab je hrazen v kombinaci s lazertinibem v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

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. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil tyto podmínky úhrady (změny zvýrazněny tučně):

S

P: Amivantamab je hrazen v kombinaci s lazertinibem v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již

zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení je v souladu se zněním platného SmPC¹ léčivého přípravku RYBREVANT, doporučenými postupy v léčbě pokročilého NSCLC⁵⁻⁷ a reflektuje vstupní kritéria registrační studie MARIPOSA-1⁹ (ECOG 0-1).

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňek názvu:</i>
0255387	RYBREVANT	350MG INF CNC SOL 1X7ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky amivantamab k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutacemi genu EGFR.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky amivantamab k léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic s mutacemi genu EGFR, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav 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 **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 27 523,93 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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 uvedeného léčivého přípravku (27 523,93 Kč) je stejná jako návrh žadatele (27 523,93 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a 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. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Amivantamab je hrazen v kombinaci s lazertinibem v první linii léčby dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastatickým nemalobuněčným karcinomem plic, u kterých byla prokázána delece exonu 19 nebo substituce L858R exonu 21 genu EGFR.

Pacient má výkonnostní stav 0-1 dle ECOG. Léčba je hrazena do progresu onemocnění.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku tohoto 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 o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv