



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

Vyvěšeno dne: 16. 10. 2023

Rozhodnutí nabylo právní moci dne:

Praha 16. října 2023
Č. j.: MZDR 16666/2023-2/OLZP
Zn.: L19/2023
K sp. zn.: SUKLS232531/2022



MZDRX01OMQZY

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný dle § 89 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), ve spojení s § 13 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, ve správním řízení, jehož účastníky jsou:

- **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234
 - **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321
 - **RBP, zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036
 - **Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975
 - **Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182
 - **Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304
- všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,*
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČO: 63830515
- **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518

▪ **GlaxoSmithKline (Ireland) Limited**

se sídlem 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko, ev. č.: 15513, zastoupena: GlaxoSmithKline, s. r. o., sídlem Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika, IČO: 48114057

r o z h o d l o o odvolání účastníka řízení GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, se sídlem 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irsko, ev. č.: 15513, zastoupena: GlaxoSmithKline, s. r. o., sídlem Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4, Česká republika, IČO: 48114057 (dále jen „odvolatel“)

proti rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ze dne 12. 4. 2023, č. j. sukl90726/2023, sp. zn. SUKLS232531/2022 (dále také jen „napadené rozhodnutí“), vydanému v řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0255020	JEMPERLI	500MG INF CNC SOL 1X10ML

(dále také jen „předmětný přípravek“)

t a k t o:

podle § 90 odst. 5 správního řádu odvolání se zamítá a napadené rozhodnutí se potvrzuje.

O d ů v o d n ě n í :

I.

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „odvolací orgán“ nebo „ministerstvo“) zjistilo z obsahu spisu následující.

Dne 21. 10. 2022 obdržel Ústav žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění předmětného přípravku podanou odvolatelem.

Ústav vydal ve správním řízení vedeném dle zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ nebo „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) dne 12. 4. 2023 napadené rozhodnutí, ve kterém rozhodl takto:

„Ústav na základě ustanovení § 51 odst. 3 správního řádu zamítá žádost účastníka Glaxo ze dne 21. 10. 2022 o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplňěk názvu
0255020	JEMPERLI	500MG INF CNC SOL 1X10ML

v indikaci léčba dospělých pacientek s rekurentním nebo pokročilým karcinomem endometria s deficitní opravou chybného párování bází (dMMR, mismatch repair deficient) či vysokou mikrosatelitovou nestabilitou (MSI-H, microsatellite instability high), u něhož došlo k progresi v průběhu nebo po předchozí léčbě režimem obsahujícím platinu.“

II. Odvolání

Odvolatel podal dne 1. 5. 2023 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel napadá napadené rozhodnutí v celém rozsahu a domáhá se jeho zrušení a navrácení věci Ústavu k novému projednání. Odvolatel je držitelem rozhodnutí o registraci předmětného přípravku.

III.

Odvolatel namítá nesprávnost a nezákonnost napadeného rozhodnutí, a to zejména z důvodu, že se Ústav nedostatečně vypořádal s reakcí odvolatele ze dne 21. 3. 2023 k hodnotící zprávě, v důsledku čehož nedostatečně zjistil skutkový stav. Odvolatel trvá na svých dříve uplatněných námitkách a uvádí následující.

Odvolatel namítal již ve svém vyjádření k podkladům pro rozhodnutí, č. j. sukl74137/2023, že Ústav postupuje věcně nesprávně a nezákonně, pokud jde o zhodnocení přínosu předmětného přípravku s ohledem na splnění nebo nesplnění kritérií vysoce inovativního léčivého přípravku (jinde také jen „VILP“).

Ani zákon č. 48/1998 Sb., ani důvodová zpráva k zákonu (veřejně dostupná na <https://psp.cz/sqw/text/orig2.sqw?idd=181010>, dále jen „důvodová zpráva“) na straně 230 k „*primárnímu klinicky významnému cíli klinické studie*“ VILP neuvádí, že v něm obsažený parametr má být i součástí primárního klinicky významného cíle klinické studie komparátora.

Odkazovaná důvodová zpráva, ani zákon nemluví o konkrétních parametrech primárního klinicky významného cíle klinické studie, tyto spojuje pouze s nutností mít dopad na kvalitu života, z čehož plyne, že jakýkoliv obecně uznávaný parametr může být dle zákona č. 48/1997 Sb. parametrem primárního klinicky významného cíle studie.

Zákon č. 48/1997 Sb. výslovně počítá s tím, že data u VILP budou ne zcela zralá, což dle odvolatele nebylo Ústavem reflektováno při zhodnocení přínosu celkového přežití, který je prokazatelně minimálně 2x či spíše až 4x delší v případě předmětného přípravku a komparátora dle KEYNOTE-775, což výrazně překračuje požadovanou hranici 30 % dle §39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb.

Molekulární charakteristika endometriálního karcinomu (EC) určuje histopatologii EC a naopak (jde o „*tahouny*“ prognózy nemoci), protože i naivní porovnání účinnostních dat populací EC o stejné molekulární charakteristice lze považovat za validní.

I přes nesouhlas s níže uvedeným užíváním pojmů procento vs. procentní bod odvolatel před i po očištění o odlišné charakteristiky populací studií GARNET a KEYNOTE-775 dosáhl rozdílu 30 procentních bodů v primárním parametru ORR: 45,4 vs. 12,3 % (před očištěním MAIC) a 48,9 vs. 12,3 % (po očištění MAIC).

Odvolatel následně vysvětluje rozdíl mezi procentními body a procenty.

Dle § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. „***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.“

Meritem sporu v tomto bodu je skutečnost, že vyjádření ORR, coby parametru primárního klinicky významného cíle v klinické studii předmětného přípravku, majícího dopad na kvalitu života (srov. s § 39d odst. 2 písm. a) zákona), v procentech svádí k tomu, že se jedná o relativní údaj, nicméně opak je pravdou, jde o údaj absolutní, ale normovaný (viz druhý způsob demonstrováný na příkladu níže). Neliší se tak od jiného absolutního údaje, jakým je kupř. mOS (*medián celkového přežití*) vyjádřený v měsících (nebo OS vyjádřený plochou pod Kaplan-Meierovou křivkou). Proto by neměl být činěn rozdíl ve způsobu posouzení splnění podmínky podle § 39d odst. 2 písm. a) zákona, ve smyslu, když u OS běžně akceptuji HR (*hazard ratio*) hodnoty menší nebo maximálně 0,7, obdobně bych u ORR měl akceptovat hodnoty RR (*relativ risk*) menší nebo maximálně 0,7. Nicméně i v případě, že by to Ústav interpretoval dle odvolatele nesprávným způsobem rozdílu absolutních hodnot, bylo by dosaženo odpovědi 30 procentních bodů (ORR: 45,4 vs. 12,3 % (před očištěním MAIC) a 48,9 vs. 12,3 % (po očištění MAIC)).

Jiná je situace podle § 39d odst. 2 písm. b) zákona, kde mOS, coby absolutní údaj posuzované a komparované intervence normovaný na procenta, porovnávám za pomoci jejich rozdílu („alespoň o 30 %“; nižší údaj mOS komparované intervence je 100 %, vyšší údaj posuzované intervence spočtený trojčlenkou musí být min. 130 %). Zde hledám alespoň 30 % rozdíl v absolutních procentech – procentních bodech.

Za nedůslednost nebo snad neznalost zákonodárce adresát legislativy rozhodně nemůže, z textu a smyslu právní úpravy však plyne, že písm. a) je o procentech (podíl), zatímco písm. b) o procentních bodech (rozdíl). Na tomto závěru nic nemění právně naprosto lichá argumentace Ústavu, kdy se Ústav sám staví do role toho, kdo určuje míru u ORR, když rozdíl ORR o 2 procentní body při změně ze 2 % na 4 % považuje za klinicky zanedbatelný, viz str. 5 napadeného rozhodnutí.

Odvolatel nerozporuje argumentaci Ústavu v ohledu, že vyhodnocení parametrů OS a PFS (*progression free survival*) je v praxi rozdílným od vyhodnocení parametrů OR či RR. Nicméně zákon mluví o 30% zlepšení parametru primárního klinicky významného cíle klinické studie posuzovaného léčivého přípravku, a nikoliv o zlepšení o 30 procentních bodů (i přesto v parametru ORR je dosaženo i rozdílu 30 procentních bodů, viz výše), až na jednu jedinou výjimku, kdy zákon o takovém mluví pouze v souvislosti se zlepšením mOS, ač zde nešťastně procentní body zve procenty. Ústav může svým výkladem právo dotvářet, ale nenáleží mu kompetence zákonodárce (stanovení „míry“ a posuzování podle procentních bodů tam, kde to zákonodárcem stanoveno není), do níž se svým v odůvodnění napadeného rozhodnutí staví. Ústav překračuje mantinely chování v mezích zákona. Jeho rozhodnutí je tak věcně nesprávným a nezákonným.

Odvolatel opakuje svou druhou námitku uplatněnou ve svém vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, č. j. sukl74137/2023, k neakceptaci 30% zlepšení v ORR, v HR PFS/OS, resp. zlepšení o 30 procentních bodů v mOS, jež je v odůvodnění napadeného rozhodnutí vypořádána Ústavem rozporně, když tento na jednu stranu uvádí, že nerozporuje nepřímé srovnání vycházející ve prospěch odvolatele, aby na straně druhé uvedl, že toto srovnání neakceptuje. V Ústavem odkazovaných částech „*Komparativní účinnost a bezpečnost*“ a „*Limitace klinické evidence*“ Ústav zpochybňuje obecně uznávaný parametr ORR, nezralost dat (OS) a provedená nepřímá srovnání ORR, PFS/OS, mOS (dostarlimab vs. chemoterapie).

Obecně je známo, že míra odpovědi na chemoterapii je 7-14 % a dosažené mOS na chemoterapii je v posuzované indikaci pod 1 rok (např. důkaz založený ve spisu předmětného správního řízení, č. j. sukl13040/2023 – Oaknin, 2020). Tomuto odpovídají i data prezentovaná Ústavem v odůvodnění napadeného rozhodnutí včetně dat pro populaci dMMR (KEYNOTE-775).

Dle Ústavu absentující údaj o mOS, ale i údaj o mPFS pro dMMR subpopulaci chemoterapie je k nalezení ve veřejném supplementary materiálu studie KEYNOTE-775, viz Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer | NEJM, konkrétně zde: https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2108330/suppl_file/nejmoa2108330_appen_dix.pdf. Z uvedeného je zřejmé, že mOS ITT je vyšší než mOS dMMR, které je „pouze“ 8,6 měsíce. Dostarlimab prezentovaná data 3. interim analýzy situují mOS dostarlimabu za horizont 24 měsíců (51,5-68,4 %), což konzervativně, i když přesné mOS dosaženo není (u VILP přípustná nezralost dat), znamená, že mOS bude krajně dosaženo „lehce“ nad úrovní 24 měsíců – viz spodní hranici intervalu 51,5%. Jde tak o zlepšení minimálně o 100 % (2 roky vs méně než 1 rok) a minimálně o 12 měsíců.

Zároveň se odvolatel domnívá, že Ústavem uváděné ad nedosažení mediánu OS v rámci IA3 („*Výstupy ITC v parametru OS jsou zatíženy nejistotou pramenící z nezralých dat (k DCO 11/2021 nebyl dosažen medián OS) a není tedy možné s akceptovatelnou mírou nejistoty kvantifikovat konkrétní přínos hodnocené intervence.*“) převrací přínos hodnocené intervence v neprospěch odvolatele a v podstatě tímto penalizuje odvolatele za „až moc“ příznivý klinický přínos předmětného přípravku. Odvolatel tedy celou situaci vnímá tak, že

pokud by v rámci předložené analýzy IA3 již byl medián OS dosažen, znamenalo by to, že klinický přínos předmětného přípravku by byl o něco málo nižší, než je ve skutečnosti dnes, ale již by bylo dosaženo mediánu OS a Ústav by tedy považoval klinická data za zralá a status VILP by mohl být přiznán.

Zároveň odvolatel v zákoně č. 48/1997 Sb. postrádá jakoukoliv bližší identifikaci potřebné zralosti dat (hranici zralosti dat) pro získání statutu VILP, který byl vytvořen primárně pro léčivé přípravky, u kterých data jsou právě nezralá (klinický přínos není zcela známý/spolehlivě kvantifikovatelný). V rámci IA3 byl medián follow-up 23.6 měsíců. Odvolatel se tedy ptá, jak dlouhý by měl být follow-up, aby byla data i přes nedosažení mediánu (což vlastně je ve prospěch hodnocené intervence) považována za zralá. Je zřejmé, že pokud by mOS vyšel v IA3 hůře, bylo by to pravděpodobně považováno za dostatečný přínos, což lze považovat za paradoxní situaci či „daň“ za vysokou účinnost terapie předmětným přípravkem a nedosažení ani mOS v takto závažné diagnóze s vysokou nenaplněnou potřebou léčby.

Odvolatel dále upozorňuje, že klinická studie GARNET je registrační studií předmětného přípravku v předmětné indikaci, a tedy předmětný přípravek již byl i přes Ústavem uváděnou nezralost dat vyhodnocen jako klinicky přínosný institucí EMA, jejíž je Ústav součástí a tyto podklady Ústav a jeho registrační oddělení hodnotí. Odvolatel je tedy přesvědčen, že zpochybňovat jeho klinický přínos není v aktuální situaci relevantní, neboť tato diskuse se měla odehrát na půdě EMA. Odvolatel si je vědom, že Ústav uvádí, že terapeutickou účinnost předmětného přípravku v obecné rovině nezpochybňuje. Ale tím, že ji přes doloženou klinickou evidenci neakceptuje, ji svým způsobem dle názoru odvolatele zpochybňuje. Zároveň se odvolatel domnívá, že na celou problematiku je potřeba pohlížet také komplexně a přínos předmětného přípravku hodnotit v celém kontextu současné klinické praxe. To znamená, že i laikovi je naprosto zřejmé, že pacienti budou násobně více profitovat z léčby předmětným přípravkem oproti doxorubicinu, který je aktuálně jediný používaný (relevantní komparátor). Odvolatel se domnívá, že tím, že Ústav na problematiku nepohlíží komplexně a pouze hodnotí jednotlivá „kritéria“ („škatulky“), odepírá tímto pacientům i lékařům zcela zásadní změnu/přínos v možnostech terapie. Pro úplnost odvolatel uvádí KM křivky OS před a po očištění o baseline charakteristiky. I po očištění je naprosto zřejmé, že obě křivky mají diametrálně odlišný trend. Odvolatel je názoru, že postup Ústavu lze považovat až za neetický, neboť se domnívá, že Ústav při rozhodování v tomto konkrétním případě nevidí/nevnímá naprosto zřejmé nenaplněné potřeby předmětné populace.

Zákon výslovně počítá s tím, že data u VILP budou ne zcela známá, proto konzervativní přístup volby worst-case scénáře (mOS 24 měsíců) za zohlednění dat nejbližších populací v rámci komparace účinnosti se zdá být zcela se zákonem i veřejným zájmem souladným. Pokud je porovnávána populace s molekulární charakteristikou dMMR, jejich molekulární podobnost a priori určuje i jejich histopatologickou podobnost (jde o „tahouny“ prognózy nemoci), pročez je možné v podstatě i naivní porovnání dMMR populací považovat za validní.

Odvolatel Ústavu ve vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, č. j. sukl74137/2023 doručil nepřímé srovnání, z něhož je patrné, že výsledky naivního srovnání jsou více než podobné, když naivní vs. MAIC očištěné srovnání poskytuje tyto výsledky:

ORR: 45,4 % vs 12,3 % (MAIC očištění: 48,9 % vs. 12,3 %), je tedy zřejmé, že v tomto případě je nejen dosaženo 30% rozdílu, ale také rozdíl 30 procentních bodů, kdy je absolutní rozdíl po očištění o odlišnosti v základních charakteristikách roven 36,6 procentních bodů (48,9 % minus 12,3 %), tudíž by byla splněna podmínka VILP i v tomto dle odvolatele nesprávném výpočtu.

mPFS: 5,6 měsíců vs 3,7 měsíce (MAIC očištění: 8,3 vs. 3,7 měsíce)

mOS: min. 24 měsíců vs 8,6 měsíce (MAIC očištění: medián OS nebyl pro dostarlimab dosažen)

a když nepřímé srovnání poskytuje výsledky podrobněji uvedené ve vyjádření odvolatele k podkladům pro rozhodnutí, č. j. sukl74137/2023.

Ministerstvo na základě předloženého odvolání a spisové dokumentace Ústavu přezkoumalo napadené rozhodnutí v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu, jakož i řízení, které mu předcházelo, a dospělo k následujícím skutkovým zjištěním a právním závěrům.

IV.

Vypořádání odvolacích námitek

Nejprve odvolací orgán upřesňuje, že ve strukturovaném podání „Strukturované podání_Jemperli_2022-10-20-final.pdf“, které odvolatel přiložil ke své žádosti a které bylo spolu s žádostí odvolatele (a spolu s některými dalšími podklady) vloženo do předmětné spisové dokumentace dne 21. 10. 2022 pod č. j. sukl232531/2022, odvolatel na straně 10 uvedl, že *„Žadatel prohlašuje, že léčivý přípravek Jemperli splňuje kritéria vysoce inovativního léčivého přípravku dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť primární klinicky významný cíl ORR v klinické studii GARNET, který má dopad na kvalitu života, prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti standardně hrazené léčbě.“* Ke zkratce ORR odvolací orgán poznamenává, že ta vyjadřuje objektivní léčebnou odpověď, resp. celkovou četnost odpovědí (*overall response rate*). Ve strukturovaném podání vysvětluje odvolatel zkratku ORR jako míru objektivní odpovědi. Je pak sice skutečností, že odvolatel ve strukturovaném podání argumentoval i jinými parametry než jen ORR, např. zde argumentoval i parametrem OS (tj. celkové přežití, *overall survival*), avšak vysokou inovativnost předmětného přípravku vázal na parametr ORR (viz výše). Vysokou inovativnost předmětného přípravku tedy bude odvolací orgán dále posuzovat právě jen ve vztahu k parametru ORR a § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., neboť tak to vymezil žadatel na počátku předmětného správního řízení, čímž je i vymezen předmět předmětného správního řízení (resp. jeho část v otázce označení předmětného přípravku za VILP).

Odvolatel se svou žádostí neuspěl, přičemž Ústav k tomu např. na straně 23 napadeného rozhodnutí uvedl, že *„nelze posuzovaný přípravek vyhodnotit jakožto vysoce inovativní, jelikož dostupné údaje dostatečně průkazně neodůvodňují splnění kritéria vysoké*

inovativnosti, které je navrženo žadatelem. Žádosti o stanovení první dočasné úhrady tedy nelze vyhovět.“

Pro úplnost odvolací orgán dodává, že Ústav např. na straně 23 napadeného rozhodnutí také uvedl, že *„Ústav navíc uvádí, že nedisponuje ani důkazy o splnění kritérií vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění („prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o tři měsíce).“* Tuto argumentaci Ústavu, kterou sám Ústav označil jako argumentaci navíc, však odvolací orgán nepovažuje za významnou ve vztahu k výrokové části napadeného rozhodnutí, neboť odvolatel ve své žádosti (resp. v upřesňujícím strukturovaném podání) netvrdil nic o tom, že předmětný přípravek je VILP podle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. Odvolatel jej ve strukturovaném podání označil jako VILP podle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., takže i kdyby zde Ústav shledal, že předmětný přípravek je přeci jenom VILP dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., nemohl by zde bez dalšího (tj. zejména bez změny obsahu žádosti odvolatele) rozhodnout o přiznání první dočasné úhrady pro předmětný přípravek jakožto VILP dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb.

Co se týče argumentace odvolatele, že se Ústav nedostatečně vypořádal s reakcí odvolatele ze dne 21. 3. 2023 k hodnotící zprávě, v důsledku čehož nedostatečně zjistil skutkový stav, uvádí odvolací orgán následující.

Dne 16. 1. 2023 byla do předmětné spisové dokumentace pod č. j. sukl13078/2023 vložena hodnotící zpráva Ústavu ze stejného dne. V hodnotící zprávě Ústav kritizoval některá odvolatelem provedená porovnání a na straně 13 hodnotící zprávy např. uvedl, že *„Studie KEYNOTE-775²⁸ poskytuje nejvhodnější data pro doplnění komparativního ramene pro nepřímé srovnání s podkladovou studií GARNET (obdobné charakteristiky pacientů s GARNET, subpopulace dMMR, ECOG 0-1) za účelem doložení komparativní účinnosti. Nicméně primárními cíli této studie byly parametry PFS a OS, parametr ORR byl hodnocen až sekundárně.“* Ústav tedy v hodnotící zprávě mimo jiného např. zdůraznil okolnost, že parametr ORR nebyl ve studii KEYNOTE-775 cílem primárním, nýbrž tam byl až cílem sekundárním. Na straně 17 hodnotící zprávy pak Ústav dospěl k závěru, že *„v požadované indikaci není splněna podmínka vysoké inovativnosti daná ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění požadovaná žadatelem, neboť nebylo dostatečně prokázáno, že v hodnoceném parametru primárního klinicky významného cíle v klinické studii, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě.“* Proto také Ústav navrhoval v hodnotící zprávě předmětnému přípravku maximální cenu a výši a podmínky první dočasné úhrady nestanovit.

Na tuto hodnotící zprávu reagoval odvolatel jednak žádostí ze dne 30. 1. 2023 o přerušení předmětného správního řízení, která byla do předmětné spisové dokumentace vložena stejného dne pod č. j. sukl25453/2023, jednak veřejným (resp. zveřejnitelným) vyjádřením ze dne 21. 3. 2023, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. sukl74137/2023 a jednak nezveřejnitelným vyjádřením s obchodním tajemstvím ze dne 21. 3. 2023, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. sukl74274/2023.

Žádosti odvolatele o přerušení předmětného správního řízení Ústav vyhověl a předmětné správní řízení přerušil, a to usnesením ze dne 2. 2. 2023, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. sukl29610/2023. O ukončení přerušení (resp. o pokračování) předmětného správního řízení pak Ústav vydal vyrozumění ze dne 24. 3. 2023, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. sukl76668/2023.

S oběma vyjádřeními odvolatele (tj. s vyjádřením bez obchodního tajemství i s vyjádřením s obchodním tajemstvím) se Ústav vypořádal na stranách 4 a 5 napadeného rozhodnutí. Ústav mimo jiné uvedl, že *„hlavní limitace nepřímého srovnání se studií KEYNOTE-755 vycházela ze sekundárního hodnocení parametru ORR ve studii KEYNOTE-775, a tudíž nebyly naplněny všechny zákonné podmínky pro přiznání dočasné úhrady dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Předmětné ustanovení zákona vyžaduje průkaz klinického přínosu léčby v primárním klinicky významném cíli, což studie KEYNOTE-775 nesplňuje.“* Ústav tedy mimo jiné také připomněl limitující okolnost, že parametr ORR nebyl ve studii KEYNOTE-775 cílem primárním, nýbrž až cílem sekundárním. I odvolací orgán je přitom toho názoru, že tato okolnost brání využití dat o ORR ze studie KEYNOTE-775 při aplikaci § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., neboť toto ustanovení explicitně pojednává jen o cílech primárních, nikoliv sekundárních. Žádné nedostatky ve správnosti či zákonnosti vypořádání Ústavu, které by znamenaly nesoulad postupu Ústavu či napadeného rozhodnutí s právními předpisy, odvolací orgán neshledal. Odvolací orgán neshledal v daném vypořádání Ústavu s vyjádřeními odvolatele ze dne 21. 3. 2023 ani žádné nedostatky z hlediska dostatečného zjištění skutkového stavu.

Co se týče argumentace odvolatele, že namítal již ve svém vyjádření k podkladům pro rozhodnutí, č. j. sukl74137/2023 (vyjádření bez obchodního tajemství), že Ústav postupuje věcně nesprávně a nezákonně, co se zhodnocení přínosu předmětného přípravku s ohledem na splnění nebo nesplnění VILP kritérií týká, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Ve zveřejnitelném vyjádření odvolatel kromě jiného (tj. např. kromě předložení nového srovnání) konkrétně polemizoval s tvrzením Ústavu ze str. 13 hodnotící zprávy, že *„v případě výstupů ORR (vyjádřeného již v %), je vhodné přínos mezi intervencemi kalkulovat prostým rozdílem jejich procentuálních hodnot.“* Tomuto konstatování Ústavu předcházelo na straně 13 hodnotící zprávy Ústavu tvrzení Ústavu, že *„Žadatel ve strukturovaném podání uvedl: „Je zřejmé, že odpověď na dostarlimab je v porovnání s publikovanými daty současných standardů v některých případech až násobně vyšší.“* Odvolatel se pak v rámci své polemiky s uvedeným argumentem Ústavu ze strany 13 hodnotící zprávy zabýval otázkou absolutního vs. procentního rozdílu v kontextu § 39d zákona č. 48/1997 Sb.

Polemiky odvolatele z jeho vyjádření Ústav odmítl na stranách 4 a 5 napadeného rozhodnutí. K výstupu ORR tam Ústav, podobně jako již dříve v hodnotící zprávě, uvedl, že *„hlavní limitace nepřímého srovnání se studií KEYNOTE-755 vycházela ze sekundárního hodnocení parametru ORR ve studii KEYNOTE-775, a tudíž nebyly naplněny všechny zákonné podmínky pro přiznání dočasné úhrady dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona*

o veřejném zdravotním pojištění. Předmětné ustanovení zákona vyžaduje průkaz klinického přínosu léčby v primárním klinicky významném cíli, což studie KEYNOTE-775 nesplňuje.“ Ve vypořádání Ústavu na stranách 4 a 5 napadeného rozhodnutí přitom odvolací orgán žádné nedostatky, které by měly negativní vliv na jeho zákonnost, neshledal.

Co se týče argumentace odvolatele, že ani důvodová zpráva na straně 230, ani zákon k „primárnímu klinicky významnému cíli klinické studie“ VILP neuvádí, že v něm obsažený parametr má být i součástí primárního klinicky významného cíle klinické studie komparátora, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán přibližuje, že v obou vyjádřeních odvolatele ze dne 21. 3. 2023 odvolatel mimo jiné nejprve shodně uvedl, že *„žadatel předkládá adjustované srovnání MAIC, pomocí kterého byla stanovena relativní účinnost dostarlimabu vůči standardně používané chemoterapii. Jak bylo detailně popsáno ve strukturovaném podání, účinnost dostarlimabu v předmětné indikaci byla hodnocena v klinické studii GARNET. V souladu s uvedeným Ústavem v hodnotící zprávě (viz výše) žadatel do nepřímého srovnání zahrnul studii KEYNOTE-775, která hodnotila mimo dalších intervencí účinnost doxorubicinu, který je považován za standard současné klinické praxe, a tedy za relevantní komparátor pro farmakoekonomickou analýzu dostarlimabu“* a dále tam také shodně uvedl, že *„Klíčovým parametrem pro získání statutu VILP je primární parametr ORR“*.

Odvolací orgán upřesňuje, že zkratka MAIC zkracuje odborný termín „Matching-adjusted indirect comparison“ a jedná se tedy o nepřímé porovnávání. Je tedy zjevné, že odvolatel provedl nepřímé porovnání terapie vedené předmětným přípravkem oproti terapii vedené přípravky s obsahem doxorubicinu, a to zejména v klíčovém parametru ORR, na základě studií GARNET a KEYNOTE-775. Odvolací orgán připomíná, že parametr ORR je klíčový právě proto, že pouze na jeho základě mělo být (resp. vzhledem k nezměněnému obsahu žádosti mohlo být) prokazováno splnění podmínek pro VILP u předmětného přípravku. Pro úplnost lze dodat, že studie GARNET ani studie KEYNOTE-775 neprováděla přímé srovnání předmětného přípravku proti přípravkům s obsahem doxorubicinu. Ze strany odvolatele se tedy opravdu jednalo o nepřímé srovnání těchto dvou intervencí.

Lze dodat, že studie GARNET je v předmětném spise zastoupena např. odbornými podklady „25_Oaknin_2022.pdf“, „26a_Oaknin_Clinical _tivity and safety_2020.pdf“ či „26b_Oaknin_supplement.pdf“, které byly do předmětné spisové dokumentace vloženy dne 16. 1. 2023 pod č. j. sukl13040/2023. Studie GARNET je jakožto registrační studie uváděna i v souhrnu údajů o léčivém přípravku (dále jen „SPC“) předmětného přípravku vloženém do předmětné spisové dokumentace dne 16. 1. 2023 pod č. j. sukl13040/2023. V SPC předmětného přípravku je ke studii GARNET mimo jiné uvedeno, že *„Hlavními kritérii hodnocení účinnosti byly výskyt objektivní léčebné odpovědi (ORR) a trvání odpovědi (DOR) stanovené na základě zaslepeného nezávislého centrálního radiologického hodnocení (BICR) za využití kritérií pro hodnocení odpovědi u solidních nádorů (RECIST)“*. Obdobně je kupř. v podkladu 25_Oaknin_2022.pdf uvedeno, že *„The primary objective for each cohort (A1 and A2) was to evaluate the antitumor activity of dostarlimab per the objective response rate (ORR) and duration of response (DOR) by blinded independent central review (BICR) using Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1.“*. Je tedy zjevné, že

parametr ORR byl primární klinicky významný cíl v klinické studii GARNET. Jinak tomu ovšem bylo ve studii KEYNOTTE-775, kterou zde odvolatel do vzájemného porovnání studií přibíral.

Studie KEYNOTTE-775 je v předmětném správním spise zastoupena např. odborným podkladem „28-keynote-nejmoa2108330.pdf“, který byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 16. 1. 2023 pod č. j. sukl13040/2023. Na okraj odvolací orgán přibližuje, že studie KEYNOTTE-775 je registrační studií pro nepředmětný přípravek KEYTRUDA 25MG/ML INF CNC SOL 1X4ML, kód Ústavu: 0209484 (dále také jen „KEYTRUDA“) a jako taková je uváděna i v jeho SPC. SPC přípravku KEYTRUDA je volně dostupný např. z veřejné adresy „https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf“. V SPC nepředmětného přípravku KEYTRUDA je ke studii KEYNOTTE-775 mimo jiné uvedeno, že „*Sekundární parametr hodnocení účinnosti zahrnoval ORR, hodnoceno BICR za využití RECIST 1.1.*“ Obdobně je kupř. v podkladu 28-keynote-nejmoa2108330.pdf ke studii KEYNOTTE-775 uvedeno, že „*Secondary end points included objective response as assessed on blinded independent central review according to RECIST, version 1.1...*“ Je tedy zjevné, že parametr ORR byl sekundární (tj. nikoliv primární) klinicky významný cíl v klinické studii KEYNOTTE-775.

Z uvedeného je zjevné, že provedl-li odvolatel nepřímé porovnání terapie vedené předmětným přípravkem oproti terapii vedené přípravky s obsahem doxorubicinu v klíčovém parametru ORR (tj. objektivní léčebná odpověď) na základě studií GARNET a KEYNOTE-775, provedl to v případě studie KEYNOTE-775 v rozporu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., podle kterého platí, že „*Dostupné údaje o takovém vysoce inovativním léčivém přípravku musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že 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.*“ Oněch alespoň 30 % ve zlepšení je v souladu s tímto ustanovením třeba prokazovat právě jen klinickými studiemi a jen na úrovni jejich primárních (nikoliv třeba sekundárních) klinicky významných cílů, což ovšem v případě porovnávaného parametru ORR studie KEYNOTE-775 nesplňovala (v té byl parametr ORR veden až jako sekundární klinicky významných cíl). **Odvolací orgán tedy souhlasí s Ústavem, když za účelem přiznání první dočasné úhrady pro předmětný přípravek odmítl odvolatelovo porovnání terapie vedené předmětným přípravkem oproti terapii vedené přípravky s obsahem doxorubicinu a v klíčovém parametru ORR (tj. objektivní léčebná odpověď) na základě studií GARNET a KEYNOTE-775, neboť takové porovnání není v souladu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.**

Odvolací orgán sice obecně souhlasí s odvolatelem, že vystupuje-li stejný parametr v jedné klinické studii jako primární klinicky významný cíl a v jiné klinické studii jako sekundární klinicky významný cíl, že by to nemuselo mít význam z pohledu jeho klinické validity, ostatně ve znění zákona č. 48/1997 Sb., které bylo platné a účinné třeba ještě v roce 2021, se primární a sekundární klinicky významné cíle klinických studií v rámci § 39d zákona č. 48/1997 Sb. nerozlišovaly, ovšem od roku 2022 je tomu již jinak a § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. již explicitně vyžaduje právě jen „*primární klinicky významný cíl v klinické studii.*“ Tím ovšem ministerstvo netvrdí, že by byl rozdíl mezi primárním

a sekundárním cílem klinické studie zcela nevýznamný a pouze formální, ministerstvo nijak nezpochybňuje odbornou stránku hierarchie cílů v klinických studiích.

Má-li správní orgán při svém rozhodování postupovat v souladu s právními předpisy, nemůže při porovnání provedeném dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. akceptovat jiné než primární klinicky významné cíle v klinických studiích. Pakliže by Ústav při tomto druhu porovnání akceptoval i sekundární klinicky významné cíle v klinických studiích, jednal by zjevně v rozporu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. V některých jiných typech správních řízení systému úhrad (např. v řízení dle § 39g zákona) lze samozřejmě v některých případech akceptovat i sekundární klinicky významné cíle klinických studií, avšak v řízení dle § 39d zákona č. 48/1997 Sb. při aplikaci § 39d odst. 2 písm. a) zákona to přípustné není nikdy. Na tom pak nemění nic ani odvolatelem odkazovaná důvodová zpráva, neboť ani ona nedává žádný prostor pro akceptaci jiných než jen primárních klinicky významných cílů klinických studií při aplikaci postupu dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.

Pro úplnost odvolací orgán poznamenává, že novela zákona č. 48/1997 Sb., ke které došlo prostřednictvím zákona č. 371/2021 Sb., přinesla v oblasti § 39d zákona č. 48/1997 Sb. (tj. v oblasti dočasných úhrad u VILP) řadu změn. V něčem došlo k určitému uvolnění (např. přípravy se statusem VILP již nemusí být hrazeny alespoň ve dvou zemích referenčního koše) a v něčem došlo naopak k určitému zpřísnění, a to třeba právě v oblasti zavedení limitace u cílů klinických studií. Změny zákona č. 48/1997 Sb., které jsou účinné od roku 2022, odvolací orgán plně respektuje a je jimi samozřejmě vázán ve správních řízeních, která byla od 1. 1. 2022 zahájena (tj. včetně předmětného správního řízení), stejně je jimi vázán i Ústav.

Odvolací orgán v žádném případě netvrdí, že data o ORR ze studie GARNET a data o ORR ze studie KEYNOTE-775 jsou zcela neporovnatelná, ovšem jak již uvedl výše, vzhledem k omezení využitelnosti dat dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. nemá takové porovnání pro účely vyhovění žádosti odvolatele žádný význam, neboť v případě dat o ORR ze studie KEYNOTE-775 se jedná o data k sekundárnímu (tj. nikoliv primárnímu) klinicky významnému cíli této klinické studie.

Co se týče argumentace odvolatele, že odkazovaná důvodová zpráva ani zákon nemluví o konkrétních parametrech primárního klinicky významného cíle klinické studie, tyto spojuje pouze s nutností mít dopad na kvalitu života, z čehož plyne, že jakýkoliv obecně uznávaný parametr může být dle zákona parametrem primárního klinicky významného cíle studie, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

S tímto názorem odvolatele odvolací orgán nesouhlasí. Je-li parametr ORR ve studii KEYNOTE-775 explicitně prezentován jako sekundární klinicky významný cíl, což je v rámci předmětné spisové dokumentace náležitě podloženo (srov. např. s podkladem 28-keynote-nejmoa2108330.pdf) nemůže k němu správní orgán ve vztahu k této studii přistupovat jako k jejímu cíli primárnímu. Tím by totiž správní orgán jednal v rozporu s § 2 odst. 4 správního řádu, podle kterého musí správní orgán mimo jiného dbát toho, aby přijaté řešení odpovídalo okolnostem daného případu.

Je sice pravdou, že zákon č. 48/1997 Sb. či důvodová zpráva nedefinuje pojem „*primární klinicky významný cíl v klinické studii*“, ovšem to neznamená, že si jej může každý vykládat tak, jak se mu to hodí. Rozhodné je to, jak byl příslušný cíl explicitně označen v dané klinické studii. Zde je tedy rozhodná prezentace ORR jakožto sekundárního (tj. nikoliv primárního) cíle ve studii KEYNOTE-775.

Odvolací orgán připomíná, že i v procesu registrace přípravku KEYTRUDA byl ORR ze studie KEYNOTE-775 prezentován jako sekundární cíl studie (viz SPC přípravku KEYTRUDA) a odvolací orgán nemá žádný důvod, aby v řízení o stanovení úhrady považoval ORR odlišně od registračního řízení za primární (tj. nikoliv sekundární) cíl v klinické studii KEYNOTE-775.

Co se týče argumentace odvolatele, že zákon výslovně počítá s tím, že data u VILP budou ne zcela zralá, což dle odvolatele nebylo Ústavem reflektováno při zhodnocení přínosu celkového přežití, který je prokazatelně minimálně 2x či spíše až 4x delší v případě předmětného přípravku a komparátora dle KEYNOTE-775, což výrazně překračuje požadovanou hranici 30 % dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Je skutečností, že § 39a odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. předpokládá určitou nezralost dat u VILP, když například podle tohoto ustanovení u VILP „*není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi*“. Jenže nezralost dat u předmětného přípravku nebyla důvodem pro nevyhovění žádosti o stanovení první dočasné úhrady předmětnému přípravku, nic takového z odůvodnění napadeného rozhodnutí, jakož i z obsahu předmětného správního spisu, nevyplývá.

Odvolacímu orgánu není jasné, jak by mohla případná nezralost dat u předmětného přípravku zvrátit výsledek předmětného správního řízení ve prospěch přiznání první dočasné úhrady předmětnému přípravku jakožto VILP podle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Jak již bylo opakovaně uvedeno výše, zásadní limitací pro vyhovění žádosti odvolatele bylo nesplnění kritérií pro VILP podle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. (tj. zde nemožnost zohlednění jiného než jen primárního cíle klinické studie).

Na rozdíl od parametru ORR je parametr OS (tj. celkové přežití) v rámci studie KEYNOTE-775 označován za primární cíl této studie. Kupříkladu ve spisovém podkladu 28-keynote-nejmoa2108330.pdf je k tomu uvedeno, že „*The two primary end points were progressionfree survival as assessed on blinded independent central review according to RECIST, version 1.1, and overall survival.*“ Nicméně jinak je tomu ve studii GARNET, kde parametr OS jako primární cíl studie veden není – jednak jako takový není u studie GARNET uveden např. v SPC předmětného přípravku a jednak je např. v podkladu 25_Oaknin_2022.pdf uvedeno „*OS will be assessed as a secondary endpoint*“. I na straně 14 napadeného rozhodnutí Ústav zcela správně uvádí, že OS je jedním ze sekundárních (tj. nikoli primárních) cílů studie GARNET. I ve vztahu k parametru OS zde tedy existuje podobná překážka v aplikaci § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. jako ve vztahu k parametru ORR.

Dále je však třeba zdůraznit, že rozdíl v parametru OS není pro účely rozhodování správních orgánů obecně vůbec relevantní, neboť by tím ze strany správních orgánů došlo k významné (nepřípustné) odchylce od předmětu řízení, který byl odvolatelem vymezen žádostí. Ze stejného důvodu není pro rozhodování správních orgánů relevantní ani aplikace postupu dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., která na rozdíl od aplikace postupu dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona již pouze primární cíle studií nevyžaduje.

Odvolací orgán opakuje, že odvolatel ve strukturovaném podání k jeho žádosti explicitně uvedl, že *„Žadatel prohlašuje, že léčivý přípravek Jemperi splňuje kritéria vysoce inovativního léčivého přípravku dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť primární klinicky významný cíl ORR v klinické studii GARNET, který má dopad na kvalitu života, prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti standardně hrazené léčbě.“* Jinde v strukturovaném podání třeba také uvedl, že *„Na základě výše uvedeného léčivý přípravek Jemperi splňuje kritéria vysoce inovativního léčivého přípravku dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť primární klinicky významný cíl ORR v klinické studii GARNET, který má dopad na kvalitu života, prokázal alespoň 30% zlepšení oproti standardně hrazené léčbě.“* Je sice skutečností, že odvolatel se v rámci strukturovaného podání zabýval i problematikou OS, nikde však přitom odvolatel ve svém podání netvrdil, že by předmětný přípravek splňoval kritéria pro VILP z důvodu rozdílností v parametru OS postupem dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. Toto ustanovení ostatně odvolatel ve svém strukturovaném podání vůbec nezmiňuje. Odvolatel v průběhu předmětného správního řízení ani nežádal o změnu obsahu podání. Vhodné je obecně připomenout též okolnost, že k novým skutečnostem a návrhům, které mohly být účastníky správního řízení uplatněny ještě v době před vydáním správního rozhodnutí, odvolací orgán v průběhu řízení o odvolání nepřihlíží (srov. s § 82 odst. 4 správního řádu). **Odvolací orgán tedy vychází při svém rozhodování z prvotního požadavku odvolatele, aby byla předmětnému přípravku přiznána první dočasná úhrada jakožto VILP, neboť dle odvolatele právě jen díky rozdílu v parametru ORR (tj. nikoliv v parametru OS) splňuje podmínky pro VILP dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. (tj. nikoliv dle § 39d odst. 2 písm. b) zákona).**

Argumentace odvolatele parametrem OS či § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. je nepřijatelná.

Co se týče argumentace odvolatele, že molekulární charakteristika endometriálního karcinomu (EC) určuje histopatologii EC a vice versa (jde o „tahouny“ prognózy nemoci), protože i naivní porovnání účinnostních dat populací EC o stejné molekulární charakteristice lze považovat za validní, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

O naivním porovnání pojednává Ústav na několika (konkrétně na třech) místech napadeného rozhodnutí. Nejprve bylo na straně 17 napadeného rozhodnutí ve vztahu k posouzení studie KEYNOTE-775 uvedeno, že *„Naivním srovnáním* se studií GARNET je patrný 31,3% přínos v parametru ORR ve prospěch hodnocené intervence. Parametr ORR byl v této studii hodnocen sekundárně. *Pozn. Ústavu: V nepřímém srovnání byla použita data studie GARNET z IA2: ORR 43,3 %.“*

Dále bylo na stranách 18 a 19 napadeného rozhodnutí ve vztahu k posouzení studie GOG uvedeno, že „*Naivním srovnáním* se studií GARNET je doložen přínos 16,2 % ve prospěch dostarlimabu. Určitou limitací tohoto srovnání je předlčení kombinačním režimem platina + doxorubicin (v současnosti je preferenčně podáván režim taxan + platina). Jedná se o historickou studii (z roku 2003) a pravděpodobně z tohoto důvodu nebyla hodnocena subpopulace dMMR/MSIH. *Pozn. Ústavu: V nepřímém srovnání byla použita data studie GARNET z IA2: ORR 43,3 %.*“

Na straně 21 napadeného rozhodnutí pak bylo Ústavem uvedeno, že „*Studie KEYNOTE-775 28 poskytuje nejvhodnější data pro doplnění komparativního ramene pro nepřímé srovnání s podkladovou studií GARNET (obdobné charakteristiky pacientů s GARNET, subpopulace dMMR, ECOG 0-1) za účelem doložení komparativní účinnosti. Nicméně primárními cíli této studie byly parametry PFS a OS, parametr ORR byl hodnocen až sekundárně. 31,5 % přínos ve prospěch dostarlimabu byl získán naivním srovnáním.*“

Odvolací orgán tedy neshledal, že by Ústav v napadeném rozhodnutí nějak významně kritizoval možnost naivního porovnání účinnostních dat. Z uvedené argumentace Ústavu z napadeného rozhodnutí, která se týkala naivního porovnání, nevyplývá, že by naivní porovnání účinnostních dat bylo okolností, která by byla příčinou nevyhovění žádosti odvolatele. Z napadeného rozhodnutí má odvolací orgán za to, že hlavním důvodem pro nevyhovění žádosti odvolatele bylo odvolatelem provedené porovnání s využitím dat, která se týkala sekundárního (tj. nikoliv primárního) cíle klinické studie, což není v souladu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Pro úplnost odvolací orgán dodává, že jsou z napadeného rozhodnutí zjevné i některé další dílčí limitace odvolatelem provedeného porovnání, např. limitace studie GOG (viz výše), která např. nesledovala subpopulaci pacientek dMMR/MSI-H (pozn. tj. Mismatch Repair Deficient /Microsatellite Instability-High), což je ovšem subpopulace pacientek explicitně vyspecifikovaná v odvolatelem navrhovaných podmínkách úhrady.

Co se týče argumentace odvolatele, že i přes nesouhlas s níže uvedeným vnímáním pojmů procento vs. procentní bod odvolatel před i po očištění o odlišné charakteristiky populací studií GARNET a KEYNOTE-775 dosáhl rozdílu 30 procentních bodů v primárním parametru ORR: 45,4 vs. 12,3 % (před očištěním MAIC) a 48,9 vs. 12,3% (po očištění MAIC), uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán k tomu opět připomíná, že parametr ORR byl ve studii KEYNOTE-775 veden jako sekundární (tj. nikoliv primární) cíl, a proto nemají data z této studie stran parametru ORR pro účely aplikace § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. význam. Ani případná diskuse na téma procento vs. procentní bod, či výsledné rozdíly v hodnotách ORR na základě posouzení studie KEYNOTE-775 tedy nemají pro účely rozhodování správních orgánů v předmětném správním řízení žádný význam.

Odvolatel dále namítá rozdíl mezi procentními body a procenty, kdy odvolatel nejprve uvedl VILP kritéria definovaná § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., že dostupné údaje o takovém VILP musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že a) *primární klinický 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. Dle odvolatele je meritem sporu v tomto bodu skutečnost, že vyjádření ORR, coby parametru primárního klinicky významného cíle v klinické studii předmětného přípravku, majícího dopad na kvalitu života v procentech svádí k tomu, že se jedná o relativní údaj, nicméně opak je pravdou, jde o údaj absolutní, ale normovaný, a neliší se tak od jiného absolutního údaje, jakým je kupř. mOS vyjádřený v měsících (nebo OS vyjádřený plochou pod KM křivkou), proto by neměl být činěn rozdíl ve způsobu posouzení splnění podmínky podle § 39d odst. 2 písm. a) zákona, ve smyslu, když u OS běžně akceptují HR hodnoty menší nebo maximálně 0,7, obdobně by odvolatel u ORR akceptoval hodnoty RR menší nebo maximálně 0,7. Nicméně i v případě, že by to Ústav interpretoval dle odvolatele nesprávným způsobem rozdílu absolutních hodnot, bylo by dosaženo odpovědi 30 procentních bodů (ORR: 45,4 vs. 12,3 % (před očištěním MAIC) a 48,9 vs. 12,3 % (po očištění MAIC). Jiná je situace podle § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., kde mOS, coby absolutní údaj posuzované a komparované intervence normovaný na procenta, porovnávám za pomoci jejich rozdílu („alespoň o 30 %“; nižší údaj mOS komparované intervence je 100 %, vyšší údaj posuzované intervence spočtený trojčlenkou musí být min. 130 %) – zde by odvolatel hledal alespoň 30 % rozdíl v absolutních procentech – procentních bodech. Podstata je pak ukryta v § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. in fine – „nejméně však o 3 měsíce“. Odvolatel se domnívá, že za nedůslednost nebo snad neznalost zákonodárce adresát legislativy rozhodně nemůže, z textu a smyslu právní úpravy však plyne, že písm. a) je o procentech (podíl), zatímco písm. b) o procentních bodech (rozdíl) a na tomto závěru nic nemění právně naprosto lichá argumentace Ústavu, kdy se Ústav sám staví do role toho, kdo určuje míru u ORR, když rozdíl ORR o 2 p.b. při změně ze 2 % na 4 % považuje za klinicky zanedbatelný – viz str. 5 napadeného rozhodnutí. Odvolatel nijak nerozporuje argumentaci Ústavu v ohledu, že vyhodnocení parametrů OS a PFS je v praxi rozdílným od vyhodnocení parametrů OR či RR, nicméně zákon mluví o 30% zlepšení parametru primárního klinicky významného cíle klinické studie posuzovaného léčivého přípravku, a nikoliv o zlepšení o 30 procentních bodů (i přes to v parametru ORR je dosaženo i rozdílu 30 procentních bodů, viz výše), až na jednu jedinou výjimku, kdy zákon o takovém mluví pouze a jenom v souvislosti s mOS, ač zde nešťastně procentní body zve procenty. Odvolatel podotýká, že Ústav může svým výkladem právo dotvářet, ale nenáleží mu kompetence zákonodárce (stanovení „míry“ a posuzování podle procentních bodů tam, kde zákonodárcem stanovené není), do níž se svým výše zmíněným z odůvodnění napadeného rozhodnutí staví a překračuje tak mantinely „secundum et intra legem“ a jeho rozhodnutí je tak věcně nesprávným a nezákonným. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Odvolací orgán předně obecně poukazuje na okolnost, že k nevýznamným pochybením Ústavu při svém rozhodování během odvolacího řízení odvolací orgán nepřihlíží (srov. s větou třetí § 89 odst. 2 správního řádu). I kdyby Ústav nesprávně vykládal procentuální vyjádření v § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., hlavním důvodem pro nevyhovění žádosti odvolatele však zjevně byl nesoulad porovnání zahrnujícího sekundární (tj. nikoliv primární) cíl klinické studie s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. a nikoliv nesrovnalostí v oblasti procentuálního vyjádření. I kdyby Ústav případně bezvýhradně přijal výklad odvolatele stran procentuálního vyjádření § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., zjevně by

přesto žádosti odvolatele nevyhověl, a to právě kvůli použití sekundárního (tj. nikoliv primárního) cíle klinické studie. Kupříkladu právě na zde odvolatelem konkrétně odkazované (resp. citované) straně 5 napadeného rozhodnutí Ústav mimo jiné uvádí, že „*Na úvod Ústav uvádí, že nerozporoval v 1HZ ani v tomto rozhodnutí dosažení minimálně 30% přínosu hodnocené intervence v případě nepřímého srovnání se studií KEYNOTE-775 (viz výše).*“ Ústav přitom předtím na straně 4 napadeného rozhodnutí Ústav mimo jiné uvedl, že „*...hlavní limitace nepřímého srovnání se studií KEYNOTE-755 vycházela ze sekundárního hodnocení parametru ORR ve studii KEYNOTE-775, a tudíž nebyly naplněny všechny zákonné podmínky pro přiznání dočasné úhrady dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Předmětné ustanovení zákona vyžaduje průkaz klinického přínosu léčby v primárním klinicky významném cíli, což studie KEYNOTE-775 nesplňuje.*“

V rámci odvolacího řízení se odvolací orgán věcně nezabývá ani otázkami případné nedůslednosti či neznalosti zákonodárce, neboť k tomu není zmocněn právními předpisy. Argumentace odvolatele stran nesrovnalostí v procentuálních vyjádření není relevantní.

Odvolatel dále opakuje námitku k neakceptaci 30% zlepšení v ORR, v HR PFS/OS, resp. zlepšení o 30 procentních bodů v mOS, jež je dle jeho názoru v odůvodnění napadeného rozhodnutí vypořádána Ústavem rozporně, když tento na jednu stranu uvádí, že nerozporuje nepřímé srovnání vycházející ve prospěch odvolatele, aby na straně druhé uvedl, že toto srovnání neakceptuje, přičemž odvolatel cituje ze strany 4 a 5 napadeného rozhodnutí. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Odvolací orgán v odvolatelem citované argumentaci Ústavu ze strany 4 a 5 napadeného rozhodnutí neshledal žádný zjevný vnitřní rozpor. Ústav nijak zjevně nerozporuje metodu nepřímého srovnání jako takovou, rozporuje explicitně použití sekundárního (tj. nikoliv primárního) cíle studie KEYNOTE-775, což je v rozporu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. S tímto zásadním kritickým argumentem Ústavu odvolací orgán souhlasí (viz výše). Použití metody nepřímého porovnání a použití sekundárního cíle studie KEYNOTE-775 jsou dvě různé okolnosti, které se vzájemně nijak nevylučují, ovšem použití sekundárního cíle studie KEYNOTE-775 není na rozdíl od metody nepřímého porovnání při aplikaci § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. možné.

Co se týče argumentace odvolatele, že v odkazovaných částech „Komparativní účinnost a bezpečnost“ a „Limitace klinické evidence“ Ústav zpochybňuje obecně uznávaný parametr ORR, nezralost dat (OS) a provedená nepřímá srovnání ORR, PFS/OS, mOS (dostarlimab vs chemoterapie), přičemž odvolatel konkrétně cituje téměř celou stranu 19 napadeného rozhodnutí, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Parametry jako OS (tj. celkové přežití), PFS/OS (tj. přežití bez progresu/celkové přežití), či mOS (tj. střední doba celkového přežití) nejsou pro rozhodování správních orgánů významné, jelikož to vybočuje z předmětu předmětného správního řízení, jak byl odvolatelem vymezen již v jeho žádosti. Odvolací orgán připomíná, že odvolatel ve svém strukturovaném podání, kterým konkretizoval některé aspekty žádosti, explicitně uvedl, že „*Žadatel prohlašuje, že léčivý přípravek Jemperli splňuje kritéria vysoce inovativního léčivého*

přípravku dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť primární klinicky významný cíl ORR v klinické studii GARNET, který má dopad na kvalitu života, prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti standardně hrazené léčbě.“ Pro účely rozhodování správních orgánů je v tomto případě tedy podstatný jen parametr ORR, pouze to je parametr, pro který měl případně být předmětnému přípravku přiznán statut VILP a případně přiznána první dočasná úhrada.

Co do parametrů OS, PFS/OS či mOS se odvolací orgán nebude dále věcně vyjadřovat, neboť to není pro rozhodování správních orgánů nijak významné (pozn. vybočuje to z předmětu předmětného správního řízení).

Z odvolatelem citované strany 19 napadeného rozhodnutí odvolací orgán neseznal, že by Ústav zpochybňoval parametr ORR jako takový, mimo jiné však připomněl, že „*ve studii KEYNOTE-775 byl parametr ORR hodnocen sekundárně.*“ To je pak zcela zásadní limitace parametru ORR pro účely aplikace § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.

Co se týče argumentace odvolatele, že obecně je známo, že míra odpovědi na chemoterapii je 7-14 % a dosažené mOS na chemoterapii je v posuzované indikaci pod 1 rok (např. důkaz založený ve spisu předmětného správního řízení, č. j. sukl13040/2023 - Oaknin, 2020⁵), čemuž odpovídají i data prezentovaná Ústavem v odůvodnění napadeného rozhodnutí včetně dat pro populaci dMMR⁶ (KEYNOTE-775), přičemž Ústav cituje ze str. 15 a 17 napadeného rozhodnutí, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán opakuje, že parametrem mOS (tj. střední doba celkového přežití) se nebude věcně zabývat. Tento parametr je sice explicitně uveden např. i v § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., jenže vzhledem k obsahu žádosti (resp. jeho upřesnění ve strukturovaném podání odvolatele) je rozhodný jen parametr ORR a postup dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Argumentace odvolatele parametrem mOS je zde nepřípadná.

Co se týče argumentace odvolatele, že dle Ústavu absentující údaj o mOS, ale i údaj o mPFS pro dMMR subpopulaci chemoterapie je k nalezení ve veřejném supplementary materiálu studie KEYNOTE-775 a z předloženého je zřejmé, že mOS ITT je vyšší než mOS dMMR, které je „pouze“ 8,6 měsíce, kdy dostarlimab prezentovaná data 3. interim analýzy situují mOS dostarlimabu za horizont 24 měsíců (51,5-68,4 %), což konzervativně, i když přesné mOS dosaženo není (u VILP přípustná nezralost dat), znamená, že mOS bude krajně dosaženo „lehce“ nad úrovní 24 měsíců - viz spodní hranici intervalu 51,5 %, a jde tak o zlepšení minimálně o 100 % (2 roky vs. méně než 1 rok) a minimálně o 12 měsíců, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán opakuje, že parametr mOS (tj. střední doba celkového přežití) neodpovídá předmětu řízení. Ten odvolatel vymezil žádostí zcela jinak, a to pouze jen co do parametru ORR a pouze jen pro postup dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. (viz také již výše).

Odvolatel namítá, že argumentace Ústavu k nedosažení mediánu OS v rámci IA3 převrací přínos hodnocené intervence v neprospěch odvolatele a v podstatě tím penalizuje odvolatele za „až moc“ příznivý klinický přínos předmětného přípravku. Odvolatel to vnímá tak, že pokud by v rámci předložené analýzy IA3 již byl medián OS dosažen, znamenalo by to, že klinický přínos předmětného přípravku by byl o něco málo nižší, než je ve skutečnosti dnes, ale již by bylo dosaženo mediánu OS a Ústav by tedy považoval klinická data za zralá a status VILP by mohl být přiznán. Zároveň odvolatel v předmětném zákoně postrádá jakoukoliv bližší identifikaci potřebné zralosti dat (hranici zralosti dat) pro získání statutu VILP, který byl vytvořen primárně pro léčivé přípravky, u kterých data jsou právě nezralá (klinický přínos není zcela známý/spolehlivě kvantifikovatelný), kdy rámci IA3 byl medián follow-up 23.6 měsíců a odvolatel se tedy ptá, jak dlouhý by měl být follow-up, aby byla data i přes nedosažení mediánu (což vlastně je ve prospěch hodnocené intervence) považována za zralá. Doplnuje, že je zřejmé, že pokud by mOS vyšel v IA3 hůře, bylo by to pravděpodobně považováno za dostatečný přínos, což lze považovat za paradoxní situaci či „daň“ za vysokou účinnost terapie předmětným přípravkem a nedosažení ani mOS v takto závažné diagnóze s vysokou nenaplněnou potřebou léčby. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Odvolací orgán opakuje, že parametrem mOS (tj. střední doba celkového přežití) se nebude odvolací orgán věcně zabývat, neboť to neodpovídá předmětu předmětného správního řízení, který odvolatel vymezil ve své žádosti zcela jinak, a to pouze jen co do parametru ORR a pouze jen pro postup dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. (viz výše).

Odvolací orgán však alespoň připomíná, že § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. pojednává o povinnosti u přípravku *„dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění“*. Je tedy zjevné, že nedostatečně průkazně odůvodněný přínos nelze ze strany správních orgánů při aplikaci postupů dle § 39d odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. akceptovat. V zásadě jde o to, aby i VILP disponoval určitou kvantitou i kvalitou dat, byť od něj jinak asi nelze spravedlivě očekávat stejně širokou paletu dat, jako je tomu u přípravků již v klinické praxi dlouhodobě etablovaných. Zda se jedná o dostatečně průkazně odůvodnění přínosu, to záleží na odborném posouzení správního orgánu. Jak již však odvolací orgán uvedl výše, ve vztahu k parametru mOS to odvolací orgán činit nebude, protože se to vymyká předmětu předmětného správního řízení.

Odvolatel dále namítá, že klinická studie GARNET je registrační studií předmětného přípravku v předmětné indikaci, a tedy předmětný přípravek již byl i přes Ústavem uváděnou nezralost dat vyhodnocen jako klinicky přínosný institucí EMA, jejíž je Ústav součástí a tyto podklady Ústav a jeho registrační oddělení hodnotí. Odvolatel je tedy přesvědčen, že zpochybňovat jeho klinický přínos není v aktuální situaci relevantní, neboť tato diskuse se měla odehrát na půdě EMA, kdy odvolatel si je sice vědom, že Ústav uvádí, že terapeutickou účinnost předmětného přípravku v obecné rovině nezpochybňuje, ale tím, že ji přes doloženou klinickou evidenci neakceptuje, ji svým způsobem dle názoru odvolatele zpochybňuje, k čemuž uvádí odvolací orgán následující.

Dle názoru odvolacího orgánu Ústav v napadeném rozhodnutí nijak zjevně nezpochybňuje možnosti klinické využití předmětného přípravku v jeho registrované indikaci. Ústav zde

v zásadě jen zpochybnil (resp. nepřipustil), že předmětný přípravek lze v souladu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. považovat za VILP na základě parametru ORR, což je také důvod, proč Ústav žádosti odvolatele nevyhověl.

Je sice skutečností, že se Ústav v průběhu předmětného správního řízení, jakož i v napadeném rozhodnutí, věcně zabýval i některými jinými parametry než jen ORR (tj. např. parametrem OS), neboť jimi odvolatel také dříve argumentoval, ovšem pro rozhodování o žádosti odvolatele to nemělo v zásadě žádný význam, neboť zde v souladu s obsahem žádosti (resp. v souladu s jejím upřesněním ze strukturovaného podání) byl rozhodný jen parametr ORR. Chyboval-li Ústav při posuzování jiných parametrů (tj. jiných než ORR), nelze to ze strany odvolacího orgánu vnímat za zásadní vadu v postupu Ústavu či napadeném rozhodnutí (srov. s větou třetí § 89 odst. 2 správního řádu), neboť to ve vztahu k obsahu žádosti nemohlo mít negativní vliv na výsledek, tj. na případné vyhovění žádosti odvolatele.

Co se týče argumentace odvolatele, že na celou problematiku je potřeba pohlížet také komplexně a přínos předmětného přípravku hodnotit v celém kontextu současné klinické praxe, což znamená, že i laikovi je naprosto zřejmé, že pacienti budou násobně více profitovat z léčby předmětným přípravkem oproti doxorubicinu, který je aktuálně jediný používaný (relevantní komparátor) a odvolatel se domnívá, že tím, že Ústav na problematiku nepohlíží komplexně a pouze hodnotí jednotlivá „kritéria“ („škatulky“), odepírá tímto pacientům i lékařům zcela zásadní změnu/přínos v možnostech terapie, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Formuloval-li odvolatel svou žádost tak, že *„léčivý přípravek Jemperi splňuje kritéria vysoce inovativního léčivého přípravku dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť primární klinický významný cíl ORR v klinické studii GARNET, který má dopad na kvalitu života, prokázal alespoň 30 % zlepšení oproti standardně hrazené léčbě“*, nebylo ze strany správních orgánů možné, aby na problematiku přiznání úhrady předmětnému přípravku pohlížely nějak komplexněji, resp. aby kvůli tomu vykročily z předmětu předmětného správního řízení.

Registrační studie GARNET jistě prokázala určitý přínos terapie s předmětným přípravkem, což nikdo nepochybuje, ovšem samotná studie GARNET ještě k přiznání první dočasné úhrady stačit nemohla, neboť přímo neporovnávala terapii předmětným přípravkem oproti hrazené léčbě (tj. zde oproti doxorubicinu). Nepřímé porovnání v parametru ORR oproti studii KEYNOTE-775, která již doxorubicin reflektovala, zase nebylo možné proto, že parametr ORR nebyl v této studii primárním cílem klinické studie, jak ovšem explicitně vyžaduje § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.

Domnívá-li se odvolatel, že správnímu orgánu postačí poskytnout určitá data a argumenty a správní orgán nějak komplexně rozhodne ku všeobecnému prospěchu, resp. určitou dočasnou úhradu posuzovanému přípravku přizná, potom musí odvolací orgán takovou úvahu odmítnout. Správní orgány musí při svém postupu postupovat striktně v souladu s právními předpisy a např. nemohou libovolně měnit předmět projednávaného správního řízení.

Lze dodat, že předmětný přípravek nepatří mezi levnější léčivé přípravky na tuzemském trhu (pozn. jenom na jadrové úhradě si zde odvolatel žádá 118 687,59 Kč/balení). Navíc je z obsahu žádosti patrné, že předmětný přípravek není (resp. v době podání žádosti nebyl) v žádné zemi EU hrazen z veřejných prostředků a Česká republika měla být v tomto ohledu prvním státem EU. Tyto okolnosti (tj. vysoká finanční náročnost předmětného přípravku a jeho nehrzení v jiných státech EU) sice samy o sobě nejsou na překážku pro přiznání dočasné úhrady předmětnému přípravku, ovšem dobře ilustrují okolnost, proč musí správní orgány ve správním řízení postupovat přísně jen v souladu s právními předpisy.

Pro úplnost odvolatel uvedl Kaplan-Meierovy křivky OS před a po očištění o baseline charakteristiky, a i po očištění je naprosto zřejmé, že obě křivky mají diametrálně odlišný trend. Odvolatel je názoru, že postup Ústavu lze považovat až za neetický, neboť se domnívá, že Ústav při rozhodování v tomto konkrétním případě nevnímá naprosto zřejmé „unmet needs“ předmětné populace. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Jednak odvolací orgán připomíná, že parametr OS zde nebyl pro rozhodování správních orgánů směrodatný, tím byl jen parametr ORR. Jednak odvolací orgán dodává, že diskuse týkající se etického smýšlení Ústavu (resp. správních orgánů) je nepřiléhavá. Odvolací orgán zdůrazňuje, že správní orgány nejsou oprávněny porušovat právní předpisy, a to ani z údajných etických důvodů.

Co se týče argumentace odvolatele, že zákon výslovně počítá s tím, že data u VILP budou ne zcela známá, proto konzervativní přístup volby worst-case scénáře (mOS 24 měsíců) za zohlednění dat nejbližších populací v rámci komparace účinnosti se zdá být zcela v souladu se zákonem i veřejným zájmem (dostupná kvalita za přiměřenou a udržitelnou cenu aneb ani u VILP žádný „zajíc v pytli“) souladným, uvádí odvolací orgán následující.

Z pohledu v žádosti vymezeného předmětu předmětného správního řízení zde byl pro účely rozhodování správních orgánů relevantní jen parametr ORR, nikoliv třeba parametr mOS. Je sice také pravdou, že parametr mOS je přímo uveden v § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., ovšem v souladu s tímto ustanovením odvolatel o přiznání dočasné úhrady pro předmětný přípravek jako VILP nežádal. Odvolatel explicitně žádal postupem dle § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb.

Co se týče argumentace odvolatele, že porovnání populace s molekulární charakteristikou dMMR, jejich molekulární podobnost a priori určuje i jejich histopatologickou podobnost (jde o „tahouny“ prognózy nemoci), protože je možné v podstatě i naivní porovnání dMMR populací považovat za validní, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán opakuje, že z obsahu napadeného rozhodnutí nevyplývá, že by bylo naivní porovnání jako takové na překážku vyhovění žádosti odvolatele, ve skutečnosti zde byly překážky zcela jiné (viz výše).

Co se týče argumentace odvolatele, že odvolatel Ústavu ve vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, č. j. suk174137/2023 doručil nepřímé srovnání, z něhož je patrné, že výsledky naivního srovnání jsou více než podobné, když naivní vs. MAIC očištěné srovnání poskytuje

tyto výsledky - ORR: 45,4 % vs 12,3 % (MAIC očištění: 48,9 % vs. 12,3 %) a je tedy zřejmé, že v tomto případě je nejen dosaženo 30% rozdílu, ale také rozdíl 30 procentních bodů, kdy je absolutní rozdíl po očištění o odlišnosti v základních charakteristikách roven 36,6 procentních bodů (48,9 % minus 12,3 %), tudíž by byla splněna podmínka VILP i v tomto dle odvolatele nesprávném výpočtu, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Tyto výsledky ovšem vycházejí z nepřímého porovnání zahrnujícího studii KEYNOTE-775 (viz. str. 5 vyjádření odvolatele). Data k ORR ze studie KEYNOTE-775 přitom využít nelze, neboť se týkají sekundárního (tj. nikoliv primárního) cíle této klinické studie, což je v rozporu s § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. (viz výše).

Odvolací orgán opakuje, že pro účely rozhodování správních orgánů zde nejsou vzhledem k obsahu žádosti odvolatele směrodatné jiné parametry než jen ORR a podobně zde nejsou pro určení předmětného přípravku jako VILP směrodatná jiná ustanovení než jen § 39d odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Parametry jako mPFS či mOS a § 39d odst. 2 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. nejsou pro účely rozhodování správních orgánů v tomto případě významné.

Odvolací námitky odvolatele jsou **nedůvodné**.

V.

Na základě všech výše uvedených skutečností bylo rozhodnuto tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto rozhodnutí.

P o u č e n í :

Proti tomuto rozhodnutí se nelze podle § 91 odst. 1 správního řádu dále odvolat.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
ředitelka odboru léčiv a zdravotnických prostředků
podepsáno elektronicky