



Vyvěšeno dne: 8. 1. 2018

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 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 v souladu s ustanoveními § 39g, § 39h a § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 67, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o:

Ústav ve **společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel (L01CD04)**, tj.

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML

1.

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel (L01CD04) základní úhradu ve výši 2 853,8749 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem výroku č. 2, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

2.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“),

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku **tak, že nově činí 83 142,75 Kč,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2, a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **nemění dosavadní podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, **kte**
řelé zůstávají stanoveny takto:

S

P: Kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii metastazujícího kastrálně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel. Pacienti mohou být předléčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie (docetaxelem). Léčba je hrazena do progrese onemocnění (progrese PSA nebo bolesti nebo rentgenologické progrese nádoru nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody), maximálně však do 10 podaných cyklů léčivého přípravku. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS288644/2016, s těmito účastníky řízení:

sanofi-aventis groupe

IČ: 403335938

54 rue La Boetie, 75008 Paris,

Francouzská republika

Zastoupena:

sanofi-aventis, s.r.o.

IČ: 44848200

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 - Vokovice

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Odvolání proti předmětnému rozhodnutí nemá odkladný účinek. Bude-li toto rozhodnutí napadeno odvoláním, je předběžně vykonatelné obdobně podle § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Odůvodnění:

Dne **25. 12. 2016** Ústav z moci úřední v rámci revize systému úhrad ve smyslu ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení sp. zn. SUKLS288644/2016 o **změně výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivých přípravků **v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel.**

Správní řízení bylo zahájeno v souladu s ustanovením § 39g odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle ustanovení § 144 odst. 2 správního řádu uplynutím lhůty v délce 15 dnů stanovené ve veřejné vyhlášce č. j. sukl288787/2016 vyvěšené na úřední desce Ústavu dne 9. 12. 2016 a zároveň Ústav tímto v souladu s ustanovením § 144 odst. 6 správního řádu doručil všem účastníkům řízení oznámení o zahájení tohoto správního řízení.

Správní řízení bylo zahájeno ve věci změny výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění těchto léčivých přípravků:

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML

Správní řízení bylo vedeno podle ustanovení § 140 správního řádu jako společné pro celou skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do výše uvedené skupiny léčivých přípravků. Podmínky pro vedení společného řízení byly v tomto případě dány, jednotlivá řízení spolu věcně souvisejí, neboť ustanovení § 39c odst. 1 věty čtvrté zákona o veřejném zdravotním pojištění stanoví, že referenční skupiny jsou skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím. Samo toto ustanovení deklaruje, že na léčivé přípravky zařazené do jedné skupiny [ať již tato skupina odpovídá referenční skupině stanovené vyhláškou č. 384/2007 Sb. (dále též „referenční skupina“)], či jde o skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, která ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. uvedena není (dále též „skupina v zásadě zaměnitelných přípravků“)], má být nahlíženo pro potřeby stanovování výší a podmínek úhrad obdobně. Skupině přípravků je ve správním řízení stanovena základní úhrada, která je pro všechny léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny či skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků shodná a je základem pro stanovení úhrady konkrétního léčivého přípravku. Stanovení základní úhrady je

tak základním stavebním kamenem správních řízení o stanovování a změnách výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do této jedné konkrétní skupiny léčivých přípravků.

Společnému řízení dále nebránila povaha věci, ani účel řízení anebo ochrana práv nebo oprávněných zájmů účastníků.

Ústav ve správním řízení po shromáždění veškerých podkladů shrnul výsledky zjišťování do návrhu hodnotící zprávy ze dne **9. 12. 2016**, č. j. sukl288782/2016. Účastníci řízení byli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění oprávněni navrhopat důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení.

Dne **29. 12. 2016** byly do spisu pod č. j. sukl301703/2016 vloženy cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady.

Dne **29. 12. 2016** byla usnesením Ústavu č. j. sukl301741/2016 prodloužena lhůta pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů a to do 13. 1. 2017.

Ústav ve stanovené lhůtě neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne **30. 10. 2017** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky kabazitaxel (L01CD04), č. j. sukl276021/2017, a to z důvodu uplynutí celých 3 kalendářních čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo zahájeno správní řízení.

Dne **15. 12. 2017** Ústav vložil do spisu finální hodnotící zprávu, č. j. sukl384326/2017, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl384327/2017 ze dne 15. 12. 2017. 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. V této době Ústav neobdržel žádná podání.

Ústav při rozhodování vycházel zejména z následujících podkladů:

1. SPC léčivého přípravku Jevtana, *Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ* [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. DDD_DLE_WHO_kabazitaxel (L01CD04) WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2016, dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. Rozhodnutí ve správním řízení na základě žádosti o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Jevtana, vedené Ústavem pod sp. zn. SUKLS198243/2014 ze dne 27. 5. 2015, které nabylo právní moci dne 2. 6. 2015.

4. Modrá kniha České onkologické společnosti, 23. aktualizace, platnost od 1. 3. 2017, dostupné z: <http://www.linkos.cz/files/modra-kniha/16.pdf>
5. Büchler T., Patofyziologie rozvoje kastračně rezistentního karcinomu prostaty, www.farmakoterapie.cz
6. ECOG Performance Status, dostupné z: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>
7. European Association of Urology 2016, Guidelines on Prostate Cancer, dostupné z: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Prostate-Cancer-2016.pdf>
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer, Version 2.2017, dostupné z: www.nccn.org
9. Prausová J., Chemoterapie v léčbě karcinomu prostaty, www.farmakoterapie.cz
10. Čapoun O., Kostní metastázy u karcinomu prostaty a ostatních urologických nádorů, Urol. praxi, 2011; 12(3): 158–163
11. Katolická J. Změny v léčbě metastazujícího karcinomu prostaty. Remedia 2016; 26: 325–328.
12. Hradil D., Diagnostika a staging karcinomu prostaty, Onkologie 2014; 8(1): 15–18
13. Fabiánová J., Antagonisté androgenních receptorů v léčbě kastračně rezistentního karcinomu prostaty, www.farmakoterapie.cz
14. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, dostupné z: https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v69.full.pdf
15. Študentová H. Kabazitaxel v léčbě karcinomu prostaty – zkušenosti z praxe
16. Těžká neutropenie v průběhu léčby kabazitaxelem pro karcinom prostaty je spojena s prodloužením přežití – post-hoc analýza studie TROPIC, Farmakoterapie, dostupné z: http://www.farm-servis.cz/ext/files/article/4967/2_ks_06.pdf
17. Čapoun O., Možnosti léčby karcinomu prostaty po selhání docetaxelu, Farmakoterapie, 2015;11(2):145–264
18. Pechačová Z, Zemanová M. Rozhodovací mechanismy ve 2. linii léčby karcinomu prostaty. Farmakoterapie 2015;11(Suppl 1):13–19.
19. Büchler T, Dušek L, Májek O, Kastračně refrakterní karcinom prostaty. Ekonomie ve zdravotnictví, 2016. Dostupné na: <http://ezcr.cz/kastracne-refrakterni-karcinom-prostaty/>
20. Armstrong CM, Gao AC. Drug resistance in castration resistant prostate cancer: resistance mechanisms and emerging treatment strategies. Am J Clin Exp Urol 2015;3(2):64-76. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4539108/pdf/ajceu0003-0064.pdf>
21. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med. 2012 Sep 27;367(13):1187-97. Epub 2012 Aug 15.
22. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, Staffurth JN, North S, Vogelzang NJ, Saad F, Mainwaring P, Harland S, Goodman OB Jr, Sternberg CN, Li JH, Kheoh T, Haqq CM, de Bono JS; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2012 Oct;13(10):983-92. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. Epub 2012 Sep 18.
23. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus

cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54

24. Richter I, Dvořák J, Hejzlarová V, Čermíková E, Bartoš J. Kabazitaxel v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Ces Urol 2016; 20(3)
25. Cenové reference pro stanovení základní úhrady vložené do spisu dne 30. 10. 2017 pod č. j. sukl276021/2017.

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

Charakteristiku léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků

Léčivá látka kabazitaxel (L01CD04) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Kabazitaxel¹ (semisyntetický taxan třetí generace) je cytostatikum, které navozuje přerušení sítě mikrotubulů v buňkách. Kabazitaxel se váže na tubulin a podporuje seskupení tubulinu do mikrotubulů, přičemž současně inhibuje jejich rozpad. To vede ke stabilizaci mikrotubulů a následně k inhibici mitotických a interfázních buněčných funkcí^{1,15,18}. Podává se v kombinaci s prednisonem ve třítydenních intervalech. Před podáním je nutná premedikace antiemetiky, antihistaminikem, kortikosteroidy a H2-antagonisty. Vzhledem k riziku neutropenie je vhodné u rizikových nemocných zvážit primární profylaxi růstovými faktory bílé krevní řady¹⁸.

Léčivý přípravek JEVTANA je dle aktuálně platného SPC¹ indikován v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty refrakterním na hormonální léčbu dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel.

Karcinom prostaty je nejčastějším zhoubným nádorem u mužů ve vyspělých zemích^{6,9}, včetně České republiky. U většiny nemocných je karcinom prostaty v době diagnózy dobře ovlivnitelný primární hormonální léčbou, tedy bilaterální orchiektomií, agonisty gonadoliberinu (LHRH) nebo antagonisty LHRH (souhrnně androgen-deprivační léčba, androgen-deprivation therapy). Důležitým zjištěním z posledních let je, že i po progresi na této léčbě si buňky karcinomu prostaty zachovávají citlivost na některé hormonální manipulace. Proto byly původně používané termíny hormonálně refrakterní karcinom prostaty (hormone-refractory prostate cancer, HRPC) a hormonálně independentní karcinom prostaty nahrazeny termínem kastročně rezistentní karcinom prostaty (castration-resistant prostate cancer, CRPC). Většina úmrtí způsobených karcinomem prostaty nastává až poté, co se nemoc dostane do fáze CRPC, a proto je objasnění mechanismů vedoucích k rezistenci na primární hormonální terapii v současnosti jednou z výzkumných priorit^{5,12,13,15}.

Definice CRPC není uváděna zcela jednotně⁵. Pro diagnózu CRPC jsou obvykle požadována následující kritéria (upraveno podle Guidelines Evropské urologické asociace):

- kastroční hladina testosteronu < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l v séru spolu s jedním z následujících kritérií:
- biochemická progresa: tři po sobě následující vzestupy PSA s odstupem minimálně jednoho týdne, s hodnotou o 50 % nad nejnižší dosaženou hladinou a současně PSA > 2 ng/ml;^{4,5}

nebo

- radiologická progres: dvě nebo více nových kostních lézí prokazatelných na kostním scanu nebo progres lézí měkkých tkání dle RECIST;
- vysazení antiandrogenů po dobu alespoň 4 týdnů pro flutamid a 6 týdnů pro bicalutamid, pokud byly přidány k androgen-deprivační terapii po jejím selhání⁵.

Kastračně rezistentní karcinom prostaty¹⁷ představuje jednu z největších terapeutických výzev současné uroonkologie. Jedná se o velmi heterogenní stadium onemocnění s rozdílnou prognózou ohledně progresu nebo přežití. Mezi hlavní léčebné modalities patří nové hormonální přípravky (abirateron, enzalutamid), chemoterapie (docetaxel, kabazitaxel) a radiofarmakum radium-223¹⁷. Mechanismus účinku kabazitaxelu je podobný jako u docetaxelu (inhibice funkce mikrotubulů), kabazitaxel je však účinný rovněž u buněčných linií rezistentních vůči léčbě docetaxelem a buněčných linií s overexpresí p-glykoproteinu⁹. Léčba kabazitaxelem je spojena s nižším výskytem periferní neuropatie, abnormalit nehtů, alopecie či dysgeuzie v porovnání s terapií docetaxelem, často však vede ke vzniku neutropenie stupně 3 a vyššího, což limituje její využití¹⁶.

U karcinomu prostaty⁵ jsou nacházeny vyšší hladiny antiapoptotické molekuly bcl-2, jejíž koncentrace se zvyšuje s přechodem do fáze CRPC. Bcl-2 reguluje funkci mikrotubulů, které jsou i místem zásahu chemoterapie používané proti CRPC, jako jsou taxany docetaxel a kabazitaxel. U CRPC dochází často k mutacím p53, jež mají zřejmě prognostický význam. Uplatňují se zde i další molekuly, které lze ovlivnit cílenou léčbou, jako MDM2 a PTEN⁵.

PSA (prostatický specifický antigen)^{8,12} je nejvýznamnějším nádorovým markerem karcinomu prostaty. V klinické praxi je stanovení PSA snadno dostupným vyšetřením, které vede k detekci klinicky signifikantních karcinomů prostaty nízkého a tedy potenciálně kurabilního stadia. Ačkoliv není ideálním nádorovým markerem, jeho citlivost výrazně převyšuje ostatní diagnostická vyšetření. PSA je kódován genem uloženým na 19. chromozomu, tento lokus obsahuje také geny pro lidský kallikrein a lidský prostatický glandulární kallikrein. Funkcí PSA je udržovat v tekuté formě seminální tekutinu. PSA je secernován epiteliálními buňkami prostaty lemujícími aciny a dukty prostatické tkáně. Vyskytuje se především ve spermatu, kde je jeho koncentrace velmi vysoká (0,2–0,5 mg/ml)¹². Zvýšenou hladinu celkového PSA v séru můžeme pozorovat u karcinomu prostaty, avšak i u jiných onemocnění, např. benigní hyperplazie prostaty, zánětu prostaty, při akutní retenci moči, po některých urologických manipulacích, ale i po pohlavním styku. Během 24 hodin po zaléčení retence dochází k poklesu přechodně zvýšených hodnot PSA o 50 %.¹²

Kost je nejčastějším místem metastazování nádorových onemocnění a více než 70 % pacientů s malignitou umírá s postižením skeletu. Diagnózami největšího významu s ohledem na procento kostních metastáz jsou karcinom prsu a karcinom prostaty (KP)¹⁰. Přítomnost kostních metastáz je nepříznivý prognostický faktor, výskyt kostních komplikací snižuje kvalitu života a limituje celkové přežití pacientů. Karcinom prostaty se typicky projevuje osteoplastickými metastázami¹⁴. Na vzniku SRE (kostní komplikace, skeletal-related event) se podílí lokální růst kostní metastázy s oslabením trámčiny, samotná protinádorová léčba, přirozený úbytek kostní hmoty vzhledem k často vyššímu věku v době diagnózy a u karcinomu prostaty navíc tzv. syndrom kostního hladu (bone hunger syndrome). Syndrom kostního hladu je metabolický jev, který je důsledkem hromadění vápníku v prostředí osteoplastických metastáz. Na základě této falešné

deficience kalcia dochází ke zvýšené stimulaci příštítných tělísek, a tím k sekundární hyperparatyreóze¹⁰. Syndrom kostního hladu se vyskytuje asi u třetiny pacientů s metastatickým karcinomem prostaty. Perorální suplementace kalcia se nejeví jako efektivní a je doporučeno podávat bisfosfonáty.¹⁰

V současnosti je nutné definovat skupiny pacientů, které budou mít prospěch z nových hormonálních přípravků (abirateron, enzalutamid), nebo u kterých je vhodnější volit v 1. linii cytotoxickou léčbu (docetaxel, kabazitaxel). V prvním případě se bude jednat spíše o pacienty s méně vyjádřenými symptomy a dobrou odpovědí na primární hormonální léčbu, k chemoterapii by měli být častěji indikováni pacienti s bolestivými symptomy, rizikem vzniku kostní příhody, rychlou progresí do stadia CRPC a vyšším Gleasonovým skóre. Další výzkum pak jistě přinese nové informace, které umožní využít „personalizovaný“ přístup u většího počtu pacientů¹⁷.

V souvislosti s možným podáváním terapeutických modalit v léčbě mCRPC v sekvenci (viz Büchler, 2016¹⁹, kde jsou zmiňovány zejména následující v praxi možné sekvence s kabazitaxelem:

(ARTA [enzalutamid nebo abirateron] -> docetaxel -> kabazitaxel -> ARTA -> radium-223
docetaxel -> kabazitaxel -> ARTA -> radium-223)

je aktuální i problematika možné zkřížené rezistence mezi možnými intervencemi.

Podle přehledné publikace Armstrong (2015)²⁰ připadá v úvahu zejména zkřížená rezistence mezi hormonálními terapiemi (ATRA) a docetaxelem, která se však na kabazitaxel nevztahuje, pravděpodobně z důvodu odlišností v mechanismu působení kabazitaxelu (vyšší míra ovlivnění buněčného cyklu a organizace chromatinu) a docetaxelu (pravděpodobně vliv na modulaci androgenního receptoru):

“In a study observing 310 patients with metastatic CRPC, Cheng et al. observed that prior exposure to abiraterone or docetaxel had reduced response to subsequent enzalutamide treatment. Additionally, PSA decline and PSA progression-free survival were diminished in patients previously treated with abiraterone or, to a lesser degree, docetaxel. Other groups have observed similar trends in patients treated with docetaxel following abiraterone treatment and in those receiving enzalutamide postdocetaxel. Interestingly, cabazitaxel appears to have less cross-resistance with AR targeted therapies than docetaxel. This may be due to the innate differences in mechanisms of action between these two taxanes including the higher affinity of docetaxel for MDRP and the increased impact of cabazitaxel on cell cycle pathways and chromatin organization. The reduction in docetaxel efficiency observed following AR targeted therapies suggests that taxane therapy may have a role in AR axis modulation. It is important to note, however, that this cross-resistance occurs regardless of the order in which docetaxel and AR targeted therapies are administered.” (byl popsán vliv předchozí terapie abirateronem a v menší míře docetaxelem na výsledky následné terapie enzalutamidem, obdobný trend u pacientů léčených abirateronem nebo enzalutamidem po docetaxelu ... zajímavé je, že kabazitaxel vykazuje méně zkřížené rezistence s terapiemi cílenými na androgenní receptor, než docetaxel. To může být dáno rozdíly v mechanismu účinku mezi těmito dvěma taxany ...). K tomu Ústav doplňuje, že se zatím jedná pouze o observační studie, a že by tedy bylo zapotřebí uvedená pozorování potvrdit randomizovanými klinickými studiemi, ve kterých by byl, mimo jiné, též brán ohled na přítomnost geneticky nepříznivého faktoru (variantu 7 sestřihu RNA androgenního receptoru, AR-V7)¹⁹, který však dosud nebyl validován.

Postavení terapie kabazitaxelem podle terapeutických doporučení:

Česká terapeutická doporučení:

Modrá kniha České onkologické společnosti⁴, 23. aktualizace uvádí pro pacienty ECOG 0-1 předléčené režimem obsahujícím docetaxel u mCRPC jako následnou léčbu:

chemoterapii kabazitaxel + prednison (doporučení kategorie 1),

inhibitor androgenní biosyntézy abirateron acetát + prednison (doporučení kategorie 1),

inhibitor signalizace androgenních receptorů enzalutamid (ECOG 0-2)(doporučení kategorie 1),

Radium-223 u nemocných se symptomatickými kostními metastázami (bez známých viscerálních metastáz)(doporučení kategorie 1)⁴.

Abirateron acetát, enzalutamid, kabazitaxel jsou indikovány na základě randomizovaných studií jako standard léčby u mCRPC po selhání docetaxelu (doporučení kategorie 1).

K sekvenci terapií pro mCRPC jsou v doporučení uvedeny tyto principy:

„Z výsledků prospektivních studií vyplývá, že abirateron acetát a enzalutamid mají být užity v léčbě po selhání chemoterapie s docetaxelem, za předpokladu že abirateron acetát, enzalutamid nebyly použity v léčbě před docetaxelem.

Na základě údajů z retrospektivních studií se poukazuje na možnost využití kumulativního benefitu pro přežití u sekvenčního podávání nových agents (kabazitaxel, ARTA či ARTA, kabazitaxel) v léčbě mCRPC po docetaxelu. Použití docetaxelu (docetaxel retreatment) a estramustinu v této indikaci není ověřeno na základě prospektivních dat, je založeno převážně na retrospektivních datech, která jsou v řadě aspektů inkonzistentní.“

Zahraniční terapeutická doporučení:

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Prostate Cancer⁸, Version 2.2017 uvádí kabazitaxel s prednisonem (kategorie doporučení 1) u pacientů bez viscerálních metastáz po předcházející terapii docetaxelem jako systémovou terapii stádia M1 CRPC a stejné doporučení platí i pro pacienty po docetaxelu s viscerálními metastázami. Při progresi po docetaxelu neexistuje jednoznačné doporučení pro pacienty s mCRPC. Dalšími možnostmi léčby jsou abirateron s prednisonem (kategorie 1), enzalutamid (kategorie 1), radium-223 pro převládající kostní postižení bez viscerálních metastáz (kategorie 1), kabazitaxel s prednisonem (kategorie 1), sipuleucel-T u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů bez viscerálních nebo jatrních metastáz (předpokládané dožití více než 6 měsíců a ECOG skóre 0-1), docetaxel rechallenge, alternativní chemoterapie (mitoxantron + prednison).⁸ Panel odborníků NCCN Guidelines zařadil kabazitaxel jako možnost terapie 2. linie po selhání docetaxelu pro pacienty se symptomatickými metastázami CRPC (kategorie 1 doporučení).⁸

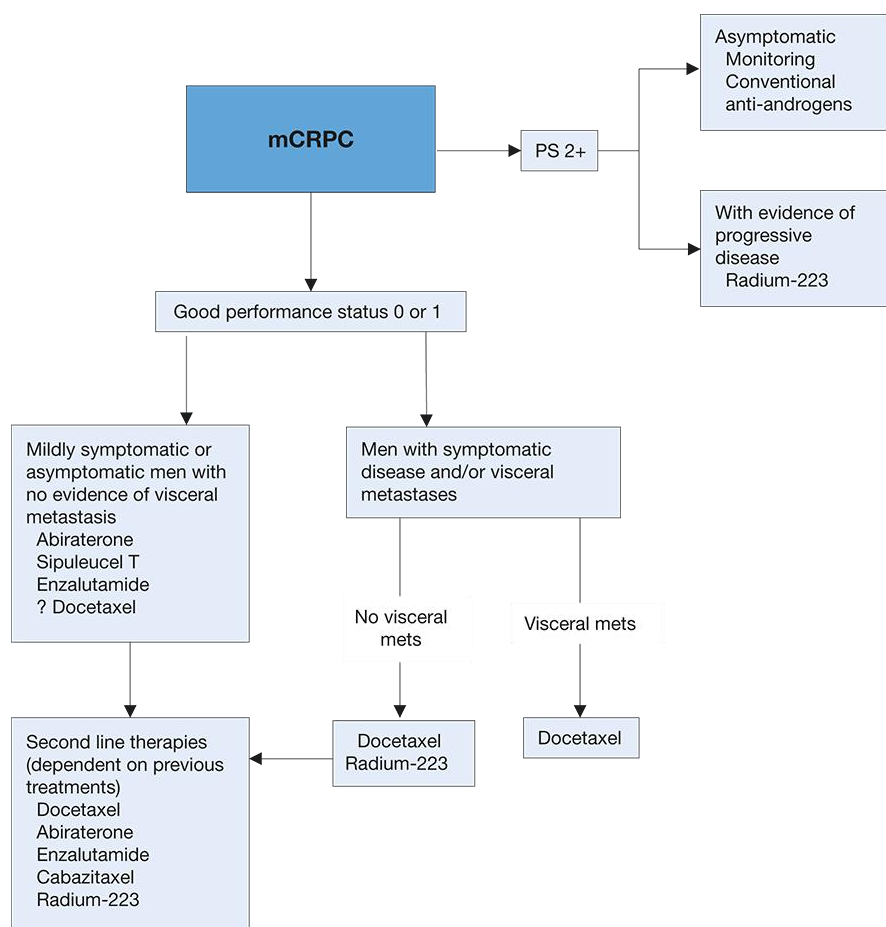
Doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (ESMO) Cancer of the prostate¹⁴: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up uvádí v doporučeních jako terapii 2. linie po docetaxelu: abirateron, kabazitaxel, enzalutamid a radium-223.

U pacientů s metastatickým CRPC dříve léčených docetaxelem je doporučenou možností terapie abirateron, enzalutamid, kabazitaxel a radium-223 (u pacientů bez viscerálních metastáz)¹⁴.

European Association of Urology 2016, Guidelines on Prostate Cancer⁷ uvádí, že u metastatického CRPC je docetaxel standardem, kabazitaxel, abirateron acetát, enzalutamid a sipuleucel-T zvyšují přežití

chemoterapií léčených i naivních seniorů. U pacientů s mCRPC progredujících po docetaxelu se nabízí život prodlužující možnosti léčby, jež zahrnují kabazitaxel, abirateron, enzalutamid a radium-223.⁷

Tabulka potencionálních terapeutických možností po PSA progresi po hormonální terapii pacientů s metastázami:



Shrnutí Ústavu k terapeutickým doporučením:

Z doporučení vyplývá, že po selhání docetaxelu je možné s ohledem na stav pacienta volit buď následnou chemoterapii kabazitaxelem, nebo terapii abirateronem či enzalutamidem (ARTA). K terapeutické zaměnitelnosti kabazitaxelu a ARTA Ústav uvádí, že kabazitaxel je, na rozdíl od hormonální terapie ARTA, chemoterapií (taxanem), který je provázen výraznou závažnou hematologickou toxicitou (která se u terapie ARTA nevyskytuje, viz Scher, 2012²¹ versus Fizazi, 2012²²). Nejedná se tedy o přípravek s obdobným profilem bezpečnosti. V souvislosti s tím, je kabazitaxel možno v klinické praxi podávat pouze u pacientů v dobrém klinickém stavu s dostatečnou rezervou kostní dřeně – nejedná se tedy ani o totožnou cílovou skupinu pacientů.

Proto nelze podle názoru Ústavu považovat léčivý přípravek s obsahem kabazitaxelu za terapeuticky zaměnitelný s jinými léčivými látkami užívanými v indikaci mCRPC u pacientů předléčených docetaxelem. **Referenční indikací je léčba pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty refrakterním na hormonální léčbu dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel.**

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Referenční indikace byla stanovena na základě znění SPC¹ posuzovaného léčivého přípravku a v souladu se zněním aktuálních terapeutických doporučení^{4,7,8,14}.

Úpravu úhrady oproti základní úhradě včetně stanovení další zvýšené úhrady

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena. Úprava úhrady nebyla provedena v předchozím individuálním správním řízení. Žádný z účastníků řízení o úpravu úhrady nepožádal.

Na základě hodnocení posuzovaných přípravků nebyla nalezena specifická indikace nebo určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. Další zvýšená úhrada nebyla stanovena v předchozím individuálním správním řízení.

Charakteristiku léčivých látek nezařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků

K terapeutické zaměnitelnosti kabazitaxelu s dalšími hrazenými léčivými látkami (ARTA, tj. enzalutamidem a abirateron acetátem) v indikaci terapie mCRPC (po selhání docetaxelu) Ústav shrnuje, že se nejedná o látky s obdobnou bezpečností (vysoká hematologická toxicita kabazitaxelu²³ versus příznivý profil toxicity ARTA)^{21,22}.

Proto Ústav nepovažuje uvedené léčivé látky jako terapeuticky zaměnitelné.

Nebyla tedy nalezena terapie v zásadě zaměnitelná, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

Přehled léčivých přípravků náležejících do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků

Přehled byl vypracován na základě Seznamu cen a úhrad publikovaného na webových stránkách Ústavu (<http://www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>) ke dni 1. 12. 2016 (SCAU161201).

léčivé přípravky ve správním řízení zahájeném ex offio:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňek názvu
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML

Stanovení ODTD

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg/den)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²	Doporučené dávkování dle SPC ¹	Dávkování v klinické praxi ^{8,24}
kabazitaxel	L01CD04	2,0595 mg	1x za 3 týdny	ne- stanovena	Doporučená dávka je 25 mg/m ² podávaná formou	25 mg/m ² + prednison

					jednohodinové intravenózní infuze každé 3 týdny v kombinaci s 10 mg prednisonu nebo prednisolonu perorálně denně po celou dobu léčby.	(Richter, 2016) ²⁴ standardní dávka 25 mg/m ²
--	--	--	--	--	---	---

V předcházejícím pravomocném individuálním správním řízení na základě žádosti o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Jevtana, vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS198243/2014³ předcházejícímu tomuto správnímu řízení v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky kabazitaxel byla ODTD stanovena dle doporučeného dávkování uvedeného v SPC¹ přípravku ve výši 2,0595 mg podaných s frekvencí dávkování cyklicky.

V předchozím pravomocném individuálním správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku Jevtana, vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS198243/2014³, byla stanovena referenční indikace ve znění léčba pacientů s metastazujícím karcinomem prostaty refrakterním na hormonální léčbu dříve léčených režimem obsahujícím docetaxel. Na základě posouzení shromážděných důkazů uvedeném v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ Ústav tuto referenční indikaci zachoval.

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) dosud nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO)² stanovena.

Dle SPC¹ se přípravek Jevtana podává v dávce 25mg/m² každé 3 týdny. Po přepočtení na ideální tělesný povrch 1,73 m²) činí denní dávka 2,0595mg ($25 \cdot 1,73 / 21 = 2,0595$ mg).

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a ustanovení § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ODTD ve výši **2,0595 mg**, frekvence dávkování **cyklicky**.

Stanovená výše ODTD vychází z doporučeného dávkování dle SPC¹ a je v souladu s doporučeným dávkováním dle aktuálních guidelines^{8,24}.

Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kabazitaxel je zařazena do skupiny č. 112 (taxany) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jelikož uvedená léčivá látka svou charakteristikou (jedná se o semisyntetický taxan třetí generace), cestou podání a klinickým použitím odpovídá názvu skupiny č. 112 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav ji do této skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazuje.

Skupina dle přílohy 2	Název skupiny	ATC	Název léčivé látky
č. 112	taxany	L01CD01	paklitaxel
		L01CD01	paklitaxel ve formě nanočástic vázaných na albumin
		L01CD02	docetaxel
		L01CD04	kabazitaxel

Maximální cenu

Ústav v tomto řízení neposuzuje změnu maximální ceny.

Stanovení podmínek úhrady

a) Stávající podmínky úhrady

S

P: Kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel. Pacienti mohou být předlčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie (docetaxelem). Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese PSA nebo bolesti nebo rentgenologické progresu nádoru nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody), maximálně však do 10 podaných cyklů léčivého přípravku. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

b) Stanovené podmínky úhrady

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii metastazujícího kastročně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel. Pacienti mohou být předlčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie (docetaxelem). Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese PSA nebo bolesti nebo rentgenologické progresu nádoru nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody), maximálně však do 10 podaných cyklů léčivého přípravku. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

Odůvodnění:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, 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 centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění. Ústavem stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku s obsahem kabazitaxelu jsou stále v souladu se zněním terapeutických doporučení^{4,7,8,14} i aktuálního SPC¹ i s enrollment kritérii registrační studie i režimem použitým ve studii (maximálně 10 podaných cyklů kabazitaxelu (viz de Bono, 2010)²³. Proto Ústav nemění preskripční ani indikační omezení.

K výroku 1.

Ústav stanovil pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel **základní úhradu** ve výši **2 853,8749 Kč** za ODTD na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Léčivé přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky s obsahem léčivé látky kabazitaxel nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

Základní úhrada ve výši 2 853,8749 Kč za ODTD vychází z nejnižší ceny výrobce v přepočtu na ODTD referenčního přípravku JEVTANA 60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML (cena výrobce 83 142,75000000 Kč) zjištěné ve Slovinsku.

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 se silou v rámci intervalu nebo v níže specifikovaných případech i mimo interval. Dostupné přípravky jsou takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v České republice dosáhl v rozhodném období dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. ve 3. čtvrtletí 2017, alespoň 3 % denních dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o prodeji přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších právních předpisů.

Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle DDD. Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako při použití přepočtu přes ODTD. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž léčivou látku stanoveny různé ODTD, např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Za dostupné jsou bez ohledu na jejich tržní podíl považovány i

přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“), s dohodou o úhradě a první až třetí podobný přípravek k léčivé látce.

Rozhodné období je vztaženo k datu po uplynutí každých 3 kalendářních čtvrtletí po zahájení správního řízení, tedy ke dni 1. 10. 2017.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku kabazitaxel i pro síly mimo interval, protože se dává podle tělesných parametrů.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

ODTD byly stanoveny způsobem popsaným v části „stanovení ODTD“.

Od velkoobchodní ceny nalezené ve Slovinsku (EUR) byla odečtena degresivní obchodní přírážka distributora.

Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

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. Referenčním přípravkem je JEVTANA 60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML zjištěný ve Slovinsku.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
kabazitaxel	2,0595 mg	JEVTANA 60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML	60 mg	1 lahvička	83 142,75000000 Kč	29,13328478

* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přírážky přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***kabazitaxel*** (ODTD 2,0595 mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

Interval: od 1,0298 mg do 4,1190 mg

2,0595 mg (ODTD) 2853,8749 Kč (83142,75000000 Kč/29,13328478)

60 mg 83142,7502 Kč (2853,8749 Kč/2,0595*60)

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 přípravky dávkované dle tělesných parametrů.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav porovnal nejnížší cenu v přepočtu za ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnížší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnížší cena výrobce zjištěná ve Slovinsku je o 8,27 % nižší než průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nebyla splněna.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, 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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kabazitaxel je zařazena do skupiny číslo 112 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (taxany).

V této skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění je zajištěn alespoň jeden plně hrazený dostupný přípravek se silou v rámci intervalu nenáležící do posuzované skupiny. Jedná se např. o TAXOL 6MG/ML INF CNC SOL 1X16,7ML, kód 0044134.

Období hodnocení dostupnosti je identické jako v případě výpočtu základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění výše.

Ústav ke dni vydání rozhodnutí ověřil, že je zajištěn plně hrazený přípravek ve skupině č. 112 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jedná se o léčivý přípravek TAXOL 6MG/ML INF CNC SOL 1X16,7ML, kód 0044134, který je dle Seznamu hrazených přípravků k 1. 1. 2018 (SCAU180101) plně hrazen (MFC = 784,30 Kč, UHR1 = 784,30 Kč). Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód LP	Název LP	Doplňk	Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML	95 949,11

Informativní přepočtení úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „ $UHR_{LP} = [JUHR_{LP} \times sazba + NÁPOČET / (\text{počet ODTD v balení ref. LP} / \text{počet ODTD v balení LP})] \times DPH$ “ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011

Odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění

Na základě výše úhrady předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora úhrady o cca 10 mil. Kč ročně. Odhad byl zpracován na základě spotřeb přípravků za rok 2015 a porovnání s úhradou platnou k 7. 1. 2016.

Vzhledem k tomu, že revize úhrad Ústav zahájil v roce 2016, je jako srovnávací úhrada před začátkem revize brána úhrada uvedená v Seznamu cen a úhrad k 7. 1. 2016. Tento postup Ústav uplatňuje konzistentně na všechna správní řízení a tím je zajištěna vzájemná porovnatelnost výstupů Ústavu.

Ústav při posouzení dopadu změny úhrady na prostředky veřejného zdravotního pojištění zohledňuje situaci, kdy je cena pro konečného spotřebitele (MFC) nižší než úhrada. Pro situaci, kdy je přípravek reálně obchodován za cenu nižší než je jeho úhrada, počítá Ústav s tím, že pojišťovna takový přípravek reálně uhradí pouze do výše jeho reálné ceny pro konečného spotřebitele.

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0168043	JEVTANA	60MG INF CSL LQF 1+1X4,5ML

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část posouzení terapeutické zaměnitelnosti) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Ústav **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tak, že nově činí 83 142,75 Kč.**

Jak je uvedeno ve výroku 1. tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto výroku, byla změněna 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.

Ústav **nemění dosavadní podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2, a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., **které zůstávají stanoveny takto:**

S

P: Kabazitaxel v kombinaci s prednisonem nebo prednisolonem je hrazen v terapii metastazujícího kastrocně rezistentního karcinomu prostaty pacientům se stavem výkonnosti ECOG 0-1 dříve léčeným režimem obsahujícím docetaxel. Pacienti mohou být předlčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie (docetaxelem). Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese PSA nebo bolesti nebo rentgenologické progresu nádoru nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody), maximálně však do 10 podaných cyklů léčivého přípravku. Přípravek není hrazen pacientům s periferní neuropatií nebo stomatitidou 2. či vyššího stupně a pacientům se závažnými komorbiditami (včetně duplicitních malignit).

Odůvodnění:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Stanovení podmínek úhrady“.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 § 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. Dana Vosáhlová v. r.
vedoucí oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 30. 1. 2018
Vyhотовeno dne 1.2.2018

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová