



Vyvěšeno dne: 8. 2. 2022

## ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

### **GlaxoSmithKline (Ireland) Limited**

IČ: 15513

12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24,  
Irsko

*Zastoupena:*

**GlaxoSmithKline, s.r.o.**

IČ: 48114057

Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4

### **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 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

**RBP, 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

**takto:**

Ústav na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

doručené dne **31. 3. 2021** společností:

**GlaxoSmithKline (Ireland) Limited**

IČ: 15513

12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24,  
Irsko

*Zastoupena:*

**GlaxoSmithKline, s.r.o.**

IČ: 48114057

Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „GlaxoSmithKline“)

po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39a, § 39b, § 39c a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

**1.**

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

**maximální cenu ve výši 98 599,97 Kč.**

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

**2.**

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

**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) a dle ustanovení § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto léčivému přípravku **stanovuje první dočasnou úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 90 373,59 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. tomuto léčivému přípravku **stanovuje podmínky první dočasné úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

## S

**P:** Niraparib v lékové formě tobolek je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které na terapii prvoliniové chemoterapie režimem obsahujícím platinu dosáhly odpovědi (parciální či kompletní remise) přetrvávající po ukončení platinové chemoterapie. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Udržovací léčba niraparibem musí být zahájena do 12 týdnů po poslední dávce platinového derivátu. Léčba niraparibem je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity, nebo nejdéle po dobu 3 let (36 měsíců).

**První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 24 měsíců ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.**

## Odůvodnění:

Dne **31. 3. 2021** Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

(dále jen „ZEJULA“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS98381/2021.

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

Dne **19. 4. 2021** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl115075/2021 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady.

Dne **15. 6. 2021** Ústav založil podklady pro výzvu k součinnosti (č. j. sukl174688/2021) a vyzval účastníka GlaxoSmithKline výzvou k součinnosti č. j. sukl17407/2021 k opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v poskytnutí údajů potřebných pro rozhodnutí (dále též „Výzva k součinnosti“) a stanovil mu pro tento účel lhůtu 10 dnů od doručení výzvy spolu s usnesením.

Dne **30. 6. 2021** obdržel Ústav pod č. j. sukl191676/2021 (v režimu obchodního tajemství) a č. j. sukl191666/2021 vyjádření účastníka řízení GlaxoSmithKline obsahující odpověď na Výzvu k součinnosti.

*K předloženým podkladům se Ústav vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“. Část podkladů byla předložena v režimu obchodního tajemství, proto je Ústav nezveřejnil.*

**Dne 2. 9. 2021** Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl249183/2021, ve které navrhl žádost v části stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady zamítnout z důvodu nepředložení závazku ve smyslu ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a zároveň maximální cenu stanovit, neboť se jedná o léčivý přípravek pro vzácná onemocnění. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl249190/2021 ze dne 2. 9. 2021. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání žadatele.

**Dne 12. 9. 2021** Ústav obdržel žádost účastníka GlaxoSmithKline o přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení uzavřených závazků se zdravotními pojišťovnami, nejpozději však do 30. 11. 2021. Žadatel uvedl, že důvodem k přerušení předmětného správního řízení je poskytnutí nezbytné doby pro uzavření závazků se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 13. 9. 2021** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl256579/2021 předmětné správní řízení podle jeho požadavku přerušil.

**Dne 25. 11. 2021** Ústav obdržel žádost účastníka GlaxoSmithKline o v pořadí druhé přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení uzavřených závazků se zdravotními pojišťovnami, nejpozději však do 5. 1. 2022. Žadatel uvedl, že důvodem k přerušení předmětného správního řízení je časová náročnost jednání, a to s ohledem na složitost problematiky, tak na časové možnosti účastníků jednání, a dále uvádí, že prozatím nebyla jednání definitivně uzavřena. Důvodem žádosti o přerušení je tedy poskytnutí nezbytné doby pro uzavření závazků se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 29. 11. 2021** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl322011/2021 předmětné správní řízení podle jeho požadavku přerušil.

**Dne 3. 1. 2022** Ústav obdržel žádost účastníka GlaxoSmithKline o v pořadí třetí přerušení předmětného správního řízení, a to do doby předložení uzavřených závazků se zdravotními pojišťovnami, nejpozději však do 25. 1. 2022. Žadatel uvedl, že důvodem k přerušení předmětného správního řízení je časová náročnost jednání, a to s ohledem na složitost problematiky, tak na časové možnosti účastníků jednání, a dále uvádí, že prozatím nebyla jednání stále definitivně uzavřena. Důvodem žádosti o přerušení je tedy poskytnutí nezbytné doby pro uzavření závazků se zdravotními pojišťovnami.

**Dne 5. 1. 2022** Ústav výše uvedené žádosti částečně vyhověl a usnesením č. j. sukl3070/2022 předmětné řízení do 21. 1. 2022 přerušil.

**Dne 17. 1. 2022** Ústav obdržel smlouvu o závazku k zajištění povinností v souvislosti s dočasnou úhradou vysoce inovativního léčivého přípravku ZEJULA, uzavřenou mezi: Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, RBP, zdravotní pojišťovna, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, všechny zastoupené Ing. Marcelou Malinovou, bytem Polní 331,

Hostouň (dále též „Svaz zdravotních pojišťoven“ nebo „Svaz“) a držitelem rozhodnutí o registraci, dne 14. 1. 2022 (č. j. sukl12177/2022).

**Dne 20. 1. 2022** Ústav obdržel smlouvu o závazku k zajištění povinností v souvislosti s dočasnou úhradou vysoce inovativního léčivého přípravku ZEJULA, uzavřenou mezi Všeobecnou zdravotní pojišťovna České republiky, Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3 (dále též „VZP“) a držitelem rozhodnutí o registraci, dne 20. 1. 2022 (č. j. sukl14932/2022).

**Dne 24. 1. 2022** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 20. 1. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

**Dne 31. 1. 2022** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl21119/2022.

**Dne 2. 2. 2022** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém uvádí, že souhlasí s Ústavem nově navrhovanými výšemi maximální ceny i úhrady pro předmětný léčivý přípravek a žádá Ústav, aby bez odkladu přistoupil k vydání nové hodnotící zprávy.

*Ústav vzal výše uvedené vyjádření žadatele na vědomí.*

**Dne 4. 2. 2022** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl26585/2022, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl26591/2022 ze dne 4. 2. 2022. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

**Dne 4. 2. 2022** Ústav obdržel podání účastníka řízení VZP, ve kterém vzhledem k předloženému závazku v souvislosti s dočasnou úhradou VILP a novým cenovým referencím žádá Ústav o nové zhodnocení.

*Ústav vzal výše uvedené vyjádření účastníka VZP na vědomí.*

**Dne 4. 2. 2022** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke druhé hodnotící zprávě.

**Dne 7. 2. 2022** Ústav obdržel podání účastníků řízení VZP a Svaz, ve kterém se vzdávají práva na vyjádření se ke druhé hodnotící zprávě.

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

**Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:**

1. SPC. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL [cit. 2021-08-26]. Dostupná z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.

2. Zvarikova M. Masarykův onkologický ústav – standard – karcinom vaječníku a vejcovodu. Publikováno online 2019. <https://www.mou.cz>
3. EMA. Zejula – assessment report 2020 [Internet]. 2020. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zejula-h-c-003943-ii-0019-epar-assessment-report-variation_en.pdf)
4. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-2402.
5. Úmrtnostní tabulky za r. 2019. Dostupné z: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje>
6. ČOS, Modrá kniha České onkologické společnosti, 27. aktualizace, Brno: Masarykův onkologický ústav, 2021.
7. eUpdate – Newly Diagnosed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations; **Publikováno: 19 July 2021**. Authors: N. Colombo & J.A. Ledermann, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Dostupné z: <https://www.esmo.org/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-newly-diagnosed-epithelial-ovarian-carcinoma-treatment-recommendations>
8. NCCN Clinical Practice guidelines in Oncology. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 1.2022. Published 2022. Accessed January 18, 202. Dostupné z: [ovarian.pdf \(nccn.org\)](#)
9. NICE: Niraparib for maintenance treatment of relapsed platinum-sensitive ovarian fallopian tube and peritoneal cancer; Technology appraisal guidance, Published: 4 July 2018
10. Scottish Medicines Consortium (SMC): Niraparib 100mg hard capsules (Zejula); 9 April 2021
11. CADTH: Final Recommendation for Niraparib (Zejula) for First-Line Ovarian Cancer; published: April 29, 2021
12. ATC/DDD Index. [www.whocc.no](http://www.whocc.no) [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (niraparib) 2020-12-17 [cit. 2021-11-05]. Dostupné z: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
13. Ara R, Brazier JE. Using Health State Utility Values from the General Population to Approximate Baselines in Decision Analytic Models when Condition-Specific Data are Available, *Value in Health* 2011, doi: 10.1016/j.val.2010.10.029
14. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny, výše a podmínek úhrady léčivých přípravků s obsahem léčivé látky olaparib, vedeném pod sp. zn. SUKL260221/2020 ze dne 4. 3. 2021, které nabylo právní moci dnem 11. 3. 2021.
15. Podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady založené do spisové dokumentace dne 31. 1. 2022 pod č. j. sukl21119/2022.

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

## HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

### Charakteristika léčivého přípravku

Niraparib je inhibitorem enzymů zvaných poly (ADP-ribóza) polymerázy (PARP), PARP-1 a PARP-2, které se účastní oprav DNA. Studie *in vitro* prokázaly, že cytotoxicita indukovaná niraparibem může zahrnovat

inhibici enzymatické aktivity PARP a zvýšenou tvorbu komplexů PARP-DNA, což vede k poškození DNA, apoptóze a buněčné smrti. Zvýšená cytotoxicita indukovaná niraparibem byla pozorována v nádorových buněčných liniích s deficiencemi nebo bez deficiencí tumor supresorových genů karcinomu prsu (Breast Cancer) BRCA 1 a 2.<sup>1</sup>

### **Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení**

V tomto řízení je žádáno o stanovení první dočasné úhrady v indikaci udržovací léčba dospělých pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epitelialním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které dosáhly odpovědi (parciální či kompletní remise) přetrvávající po ukončení platinové chemoterapie.

Požadovaná indikace, posuzovaná cílová populace je užší, než je registrovaná indikace (viz platné SPC)<sup>1</sup>

### **Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi**

#### *Charakteristika onemocnění*

Ovariální karcinomy zauímají dlouhodobě první místo v mortalitě na gynekologické nádory. U dvou třetin pacientek je nemoc diagnostikována v pozdním stadiu, které výrazně zhoršuje prognózu nemoci.

Většina ovariálních karcinomů je epitelialního původu (~90 %). Histologická typizace Světové zdravotnické organizace (WHO) epitelialní nádory vaječníků rozpoznává nádory serózní, mucinózní, endometrioidní, ze světlých buněk, Brennerův tumor, nádory smíšené.

Incidence ovariálního karcinomu stoupá s věkem a nejvyšší prevalence je mezi 6. a 7. dekádou života ženy. V ČR bylo v roce 2016 diagnostikováno celkem 998 nových případů karcinomu ovaria (odpovídá incidenci 18,58 onemocnění na 100 000 žen). Celoživotní riziko rozvoje ovariálního karcinomu v běžné populaci se pohybuje kolem 1,5 %. Genetická zátěž se na všech případech ovariálního karcinomu účastní až v 15 % a nejlépe prozkoumanou je souvislost s mutacemi v genech BRCA 1 a BRCA2. Podle nejnovějších odhadů, u nosiček BRCA 1 mutace existuje riziko rozvoje ovariálního karcinomu kolem 39 % a u nosiček BRCA 2 mutace v 11 až 17 %. <sup>2</sup>

Pětileté celkové přežití (OS) u pacientek s pokročilým karcinomem vaječníků klesá ze 42 % u stadia IIIA, 32 % u stadia IIIC a 19 % u stadia IV. <sup>3</sup>

Věkový medián hodnocené populace pacientů v podkladové studii PRIMA <sup>4</sup> byl 62 let v kontrolním rameni studie (a v tomto věku je očekávaná délka života 22 let) <sup>5</sup>.

Výše uvedené 5leté přežití těchto pacientek pak představuje významné zkrácení předpokládané délky života a je tedy možné dojít k závěru, že **onemocnění ovariálním karcinomem bez ohledu na mutaci BRCA 1/2 je** (v souladu s ustanovením § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.) **vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %.**

#### *Postavení přípravku v managementu léčby*

Tuzemská doporučení (Modrá kniha, 27. vydání) <sup>6</sup> uvádí, že u pacientek s epitelialním zhoubným novotvarem vaječníků, tuby nebo peritonea, stadium II, III, IV bez ohledu na grade a histologický typ je indikována chemoterapie jako součást primární léčby. Voleny jsou zejména režimy paklitaxel + karboplatina (ev. alternativní režimy), v 6–9 cyklech. Ve stadiu IV nebo ve stadiu III s pooperačním reziduem nádoru větším, než 1cm<sup>3</sup> je indikováno doplnění kombinace o bevacizumab. U III. stadia lze použít IP (intraperitoneální) chemoterapii v případě rezidua menšího než 1 cm, která však není vhodná u pacientek s operačními výkony na střevě v rámci primární cytoredukční operace.



Niraparib v monoterapii je indikován k udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým high grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea bez ohledu na mutační status (tzn. i u gBRCA nebo sBRCA negativních pacientek), které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Dále je indikován rovněž u rekurentního platinu senzitivního serózního epiteliálního OC, opět nezávisle na BRCA mutaci. U nově diagnostikovaného epiteliálního OC, u pacientek, které odpovídají na chemoterapii na bázi platiny (úplnou nebo částečnou odpověď) a u rekurentního platinu senzitivního serózního epiteliálního OC, je dále indikována monoterapie olaparibem (PARP inhibitor), pouze však specificky u pacientek se zárodečnou/somatickou BRCA 1 / 2 mutací.<sup>1,6</sup>

Aktualizované postupy Evropské společnosti pro lékařskou onkologii ESMO (e-update, 2021)<sup>7</sup> doporučují u pacientů s nově diagnostikovaným epiteliálním OC s mutací BRCA a částečnou nebo úplnou odpovědí na léčbu první linie chemoterapií na bázi platiny udržovací léčbu inhibitorem PARP (dva roky pro olaparib [ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)]. v1.1: 4], tři roky pro niraparib [ESMO-MCBS v1.1: 3]). Kombinace olaparibu a bevacizumabu by měla být použita, pokud je bevacizumab přidán k chemoterapii v první linii léčby [I, A; ESMO-MCBS v1.1 skóre: 3], ačkoli není zde zcela jasný vyšší přínos ve srovnání s použitím samotného olaparibu.

Podle NCCN doporučení (verze 1, 2022)<sup>8</sup> je niraparib společně s olaparibem doporučován k udržovací léčbě v monoterapii navazující na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny i k udržovací léčbě při rekurenci onemocnění, u pacientek, které odpovídají na prvoliniovou chemoterapii částečnou nebo kompletní odpovědí (kategorie 1, u pacientek nepředléčených kombinací chemoterapie + bevacizumab). Niraparib je na rozdíl od olaparibu doporučován nezávisle na statusu BRCA.

#### *Identifikace relevantních komparátorů*

V současné době není pro udržovací léčbu následující po primární léčbě chemoterapií založené na platině (bez kombinace s bevacizumabem) dostupná žádná trvale hrazená léčba. V dané linii léčby je, zejména u pacientů s negativním HRD (neboli deficitem homologní rekombinace), uplatňována strategie observace.

Ústav k tomu dále doplňuje, že monoterapie olaparibem (LP LYNPARZA) po primární léčbě chemoterapií založené na platině (s parciální či kompletní remisí) přetrvávající po ukončení chemoterapie, je nyní hrazena v režimu 1. dočasné úhrady na základě rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS260221/2020 ze dne 4. 3. 2021. Zároveň olaparib může být nasazen pouze pacientkám s BRCA1/2 mutací. Naproti tomu niraparib je registrován (s požadavkem na úhradu) bez ohledu na BRCA mutaci.<sup>1,6</sup>

#### **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

##### *Komparativní účinnost a bezpečnost*

###### **PRIMA<sup>4</sup>**

- je multicentrická, dvojitě zaslepená, randomizovaná studie fáze III, která sledovala účinnost a bezpečnost niraparibu versus placebo (2:1) v monoterapii v udržovací léčbě u nově diagnostikovaného pokročilého (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózního či endometroidního epiteliálního karcinomu vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem (zahrnuty byly pacientky ve stadiu III, které podstoupily neoadjuvantní chemoterapii s následnou intervalovou chirurgickou

cytoredukci, mohly mít viditelné reziduální onemocnění, ale mohly být i bez rezidua, dále inoperabilní pacientky ve stadiu III a jakékoli pacientky stadia IV)

- dávkování: v době zahájení studie obdrželi všechny pacientky v rameni hodnocené intervence 300 mg niraparibu, po změně protokolu (listopad 2017) se počáteční dávka hodnocené intervence změnila buď na 200 mg nebo setrvala na dávce 300 mg, a to na základě výchozí tělesné hmotnosti a / nebo výchozího počtu krevních destiček

- všechny pacientky absolvovaly alespoň 6–9 cyklů neoadjuvantní / adjuvantní chemoterapie na bázi platiny, přičemž zahrnutí byly i pacientky, které obdržely intraperitoneální chemoterapii (IP), hodnocení odpovědi (úplná/částečná) lékařem bylo provedeno po  $\geq 3$  cyklech léčby

- vyloučeny byly pacientky, které by obdržely bevacizumab jako udržovací léčbu po primární kombinované prvoliniové léčbě (1L) chemoterapii na bázi platiny, navzdory tomu pacientky, které byly léčeny kombinací s bevacizumabem v 1L, ale nemohly z jakéhokoliv důvodu obdržet udržovací terapii bevacizumabem, nebyly ze studie vyloučeny; dále byli vyloučeni pacientky s onemocněním ve stadiu III, u kterých se dosáhlo kompletní cytoredukce (tj. byly bez viditelného reziduálního onemocnění) po primárním cytoredukčním chirurgickém zákroku.

- stratifikační faktory:

- neoadjuvantní chemoterapie (neoChT, ano/ne), z celkové (ITT) populace 67 % patientek podstoupilo neoChT
- nejlepší odpověď na prvoliniovou chemoterapii na bázi platiny (částečná vs. kompletní odpověď)
- HRD status (pozitivní vs. negativní nebo neurčen)

- primárním cílem studie bylo přežití bez progresu (PFS) u HRD a u celkové populace (ITT).

- 

U skupiny patientek, které byly randomizovány do placebového ramene, nebyl v průběhu studie povolen cross over.

**Tabulka: Rozložení patientek dle BRCA, HRD statutu v celkové (ITT) populaci studie PRIMA<sup>3</sup>**

Parametr	Niraparib (n = 487)	Placebo (n = 246)
BRCA status		
BRCAm	152 (31,2 %)	71 (28,9 %)
BRCAwt	310 (63,7 %)	163 (66,3 %)
BRCAnd	25 (5,1 %)	12 (4,9 %)
HRD status		
HRDpos	247 (50,7 %)	126 (51,2 %)
BRCAm	152 (31,2 %)	71 (28,9 %)
Not BRCAm + HRDpos	95 (19,5 %)	55 (22,4 %)
HRDneg	169 (34,7 %)	80 (32,5 %)
HRD not determined	71 (14,6 %)	40 (16,3 %)

BRCAm – karcinomy s pozitivní BRCA mutací; BRCAwt – karcinomy bez BRCA mutace; BRCAnd – neurčeno

HRDpos – deficitní homologní rekombinace, pozitivní test; HRDneg – deficitní homologní rekombinace, negativní test

### Výsledky studie PRIMA <sup>3,4</sup>:

bez ohledu na strategii dávkování

	HRDpos		Celková ITT populace	
	Niraparib (N= 247)	Placebo (N= 126)	Niraparib (N= 487)	Placebo (N= 246)
Primární parametr účinnosti:				
PFS hodnoceno dle BICR				
Medián PFS, měs	21,9	10,4	13,8	8,2
HR, (95 % CI)	0,43 (0,31 -0,59), p<0,001		0,62 (0,50 – 0,76), p<0,001	
Sekundární parametry účinnosti:				
OS <sup>3</sup>				
Medián OS, měs (zralost dat 11 %)	30,3	ne	30,3	ne
HR, (95 % CI)	0,61 (0,27 – 1,39), p=0,232		0,70 (0,44 – 1,11), p=0,124	
PFS2 <sup>3</sup>				
Medián PFS2, měs	ne	ne	27,2	ne
HR, (95 % CI)	0,84 (0,49 – 1,45), p=0,531		0,81 (0,58 – 0,80), p=0,224	
TFST <sup>3</sup>				
Medián TFST, měs	ne	13,7	18,6	12,0
HR, (95 % CI)	0,46 (0,33 – 0,64), p<0,0001		0,65 (0,52 – 0,80), p=0,0001	

BICR = nezávislé centrální hodnocení; HRD = deficit homologní rekombinace; PFS = doba do progresu onemocnění; PFS2 = doba do progresu onemocnění na následné léčbě; TFST=doba do první následné léčby

Niraparib prokázal účinek i v podskupině HRDneg (N=249; 169 ve skupině s niraparibem vs. 80 ve skupině s placebem) s HR 0,68 (95% CI: 0,492, 0,944; p=0,0203) a mediánem PFS 8,1 měsíce v rameni s niraparibem vs. 5,4 měsíce v rameni s placebem. <sup>3</sup>

### Výsledky explorativní (post – hoc) analýzy:<sup>3</sup>

- **Výsledky účinnosti (PFS) pro podskupinu s fixní počáteční dávkou (FSD)**
- Skupina s FSD odpovídá ~65 % celkové ITT populace, z níž všechny pacientky s váhou <77 kg nebo výchozím počtem trombocytů <150 000/μl dostávali 300 mg jako počáteční dávku.
- DCO („data cut off“) k 17. 5. 2019 (podle hodnocení BIRC):

Primární parametr PFS	HRD pos		Celková ITT populace		HRD neg	
	Niraparib N= 119	Placebo N= 66	Niraparib N= 243	Placebo N= 116	Niraparib N= 86	Placebo N= 33
Medián PFS v měs	22,1	8,2	14,2	8,2	8,3	4,5

HR	HR = 0,46 (95% CI: 0,30, 0,71) P=0,0003	HR = 0,62 (95% CI: 0,47, 0,83) P=0,0013	HR = 0,61 (95% CI: 0,37, 1,012) P=0,531
----	---	---	---

- **Výsledky účinnosti (PFS) pro podskupinu s individuální počáteční dávkou (ISD)**
- Skupina ISD odpovídá ~35 % celkové populace ITT, z nichž pacientky s váhou <77 kg nebo výchozím počtem trombocytů <150 000/μl dostávali 200 mg jako počáteční dávku.
- DCO k 17. 5. 2019 (podle hodnocení BIRC):

Primární parametr PFS	HRD pos		Celková ITT populace		HRD neg	
	Niraparib N= 66	Placebo N= 30	Niraparib N= 122	Placebo N= 61	Niraparib N= 40	Placebo N= 17
Medián PFS v měs	14,0	10,9	11,4	8,3	5,5	5,4
HR	HR=0,35 (95% CI : 0,17, 0,72) P=0,003		HR=0,68 (95% CI: 0,44 -1,056) P=0,086		HR = 0,75 (95% CI: 0,36, 1,59) P=0,4761	

#### Bezpečnost:

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky (NÚ) jakéhokoliv stupně byly hematologické NÚ, dále zácpa a únava. Výskyt NÚ stupně 3 a vyšší byl vyšší v rameni niraparibu ve srovnání s kontrolním ramenem (70 % vs. 19 %). Nejčastějšími NÚ stupně 3 byla anemie (31 % vs. 1,6 %), trombocytopenie (28, 7 % vs. 0,4 %), neutropenie (12, 8 % vs. 1,2 %), pokles hladiny krevních destiček (13 % vs. 0 %). Úprava v dávkovacím schématu byla vyžadována u většiny pacientů v rameni niraparibu ve srovnání s kontrolním ramenem (71 % vs. 8,2 %), podíl NÚ, které vedly k přerušení dávky, byl 80 % vs. 18 % a pacienti, kteří přerušili léčbu kvůli NÚ, byly 12 % vs. 2,5 %.

#### Závěr:

Podkladová studie PRIMA<sup>4</sup> prokázala statisticky významný přínos v prodloužení doby do progresu onemocnění ve skupině užívající niraparib v monoterapii oproti placebové skupině, u dospělých patientek s pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po ukončení první linie chemoterapie založené na platině.

Niraparib signifikantně snížil riziko progresu onemocnění o 57 % u skupiny patientek s deficiencí homologní rekombinace (HRDpos), a současně bylo prokázáno snížení rizika progresu o 38 % u celkové (ITT) populace pacientů, tj. bez ohledu na HRD status (tzn. i u patientek negativních na germinální/somatickou BRCA mutaci).

Výsledky podkladové studie PRIMA v sekundárním parametru OS dosud neprokázaly statisticky signifikantní přínos niraparibu ve srovnání s placebem, data jsou v tuto chvíli nezralá. Data pro další sekundární parametry (PFS2, TFST) jsou rovněž nezralá.

S ohledem na skutečnost, že studie nebyla původně designována pro srovnání dvou různých dávkovacích režimů (FSD vs ISD), není proto možné s jistotou uzavřít, zda nižší dávka (200 mg) sníží účinnost niraparibu ve srovnání s počáteční dávkou 300 mg. Nicméně potenciální ztráta účinnosti se zdá být spíše mírná a pozorovaný přínos zůstává klinicky relevantní.

Dále současné údaje naznačují, že ve srovnání s dávkou 300 mg by dávka 200 mg mohla vést k nižší účinnosti niraparibu u pacientů s HRDneg. Vzhledem k tomu, že pacienti s HRDneg nemají deficit v HR mechanismu, nejsou pravděpodobně tak citliví na inhibitory PARP jako pacienti s HRDpos. Proto se u těchto pacientů očekává odlišný vztah mezi dávkou a odpovědí a nezávisle na dávce je účinek léčby u pacientů HRDneg nižší než u pacientů HRDpos.

#### Hodnocení zahraničních agentur:

Britská agentura (NICE) <sup>9</sup> ve svém hodnocení doporučuje použití udržovací terapie niraparibem u pacientek s pokročilým (FIGO III a IV) high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo s primárním karcinomem peritonea, a které dokončily první linii chemoterapie na bázi platiny, pouze prostřednictvím Fondu pro léčbu rakoviny („Cancer Drugs Fund“), a to s ohledem na nedostatečně prokázanou klinickou účinnost (dosud nedostatečná klinická evidence, nejistota přínosu v parametru OS) a neprokázanou nákladovou efektivitu.

Skotská agentura (SMC) <sup>10</sup> doporučila úhradu udržovací léčbu niraparibem v monoterapii u pacientek s pokročilým (FIGO III a IV) high-grade epiteliálním karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo s primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení první linie chemoterapie založené na platině. Doporučené počáteční dávkování niraparibu je 200 mg/1xd, u pacientek s váhou  $\geq 77$  kg a výchozím počtem trombocytů  $\geq 150,000$ /mikrolitr je doporučena počáteční dávka 300 mg/1xd.

Skotská agentura k použitému dávkování, které se liší v počáteční dávce dle váhy pacientů a výchozího počtu krevních destiček, uvádí, že v tuto chvíli je nejasné, zdali bude incidence NÚ v klinické praxi nižší než ve studii PRIMA, pokud budou pacienti užívat sníženou počáteční dávku 200 mg.

Kanadská agentura (CADTH) <sup>11</sup> doporučila úhradu u pacientů s high-grade serózními nebo endometrioidními tumory (stadium III a IV podle klasifikace FIGO). Pacienti by měli absolvovat 6 až 9 cyklů první linie chemoterapie na bázi platiny a měli by dosáhnout úplné nebo částečné odpovědi. Udržovací léčba niraparibem by měla začít do 12 týdnů od poslední dávky chemoterapie na bázi platiny a měla by pokračovat až do nepřijatelné toxicity, progresu onemocnění nebo ukončení léčby po dobu 3 let, podle toho, co nastane dříve. Úhrada by měla být poskytována pacientům s dobrým výkonnostním stavem.

#### *Údaje z klinické praxe*

Nebyly předloženy.

#### *Limitace klinické evidence*

Ústav uvádí, že registrovaná populace zahrnuje všechny pacienty ve stádiu III. a IV., tj. součástí registrované indikace jsou též pacientky ve stádiu III, u kterých se po intervalové chirurgické cytoredukci

(debulking surgery) dosáhlo kompletní cytoredukce (tj. byly bez viditelného zbytkového tumoru). Registrovaná indikace LP ZEJULA je tedy širší než populace zahrnutá ve studii PRIMA (viz vylučovací kritéria)<sup>4</sup>. Ústav i s ohledem na odůvodnění uvedené hodnocení Evropské agentury pro léčivé přípravky akceptuje žádost o úhradu i pro podskupinu pacientů bez viditelného zbytkového tumoru (výsledky explorativní analýzy pro parametr PFS: HR=0,58 [95 % CI: 0,374, 0,902]).<sup>3</sup>

Dále Ústav uvádí, že studie PRIMA<sup>4</sup> byla pozměněna v protokolu z důvodu snížení hematologických NÚ a bylo zavedeno individualizované dávkování podle tělesné hmotnosti pacienta a / nebo počtu krevních destiček. Pouze přibližně třetina pacientů ve studii však dostávala individualizované dávkování (200 mg) a studie nebyla zaměřena na srovnání individualizovaného a fixního dávkování (300 mg). Post hoc analýzy ukázaly, že může dojít k mírnému snížení léčebného účinku při počáteční dávce 200 mg ve srovnání s počáteční dávkou 300 mg u HRDneg populace. Dostupné údaje pro HRDneg populaci pacientů však nejsou dostatečně robustní, aby umožnily jakýkoli jednoznačný závěr o účinnosti dávky 200 mg ve srovnání s dávkou 300 mg. Vztah mezi dávkou a účinností u těchto pacientů s HRDneg může být vysvětlován i sníženou citlivostí na PARP inhibitory ve srovnání s pacienty s HRDpos, a proto se u těchto pacientů dá očekávat jiný vztah mezi dávkou a odpovědí. Post hoc (explorativní) analýzy však ukázaly, že u pacientů léčených počáteční dávkou 200 mg nebo 300 mg na výchozí hmotnost nebo počet trombocytů, vykazoval niraparib přínos pro PFS ve srovnání s placebem.<sup>3,4</sup>

## **Posouzení inovativnosti**

### Návrh žadatele

**Žadatel navrhuje stanovení první dočasné úhrady** v režimu vysoce inovativního léčivého přípravku posuzovanému **léčivému přípravku ZEJULA**, jelikož splňuje podmínku stanovenou **ustanovením § 40 odst. 2 písm. c) bodu 1. vyhlášky č. 376/2011 Sb.**, neboť nemá alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

### Hodnocení Ústavu

Na základě splnění podmínky stanovené ustanovením § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. že epiteliální ovariální karcinom zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %, lze toto onemocnění považovat za vysoce závažné, viz část „Charakteristika onemocnění“.

Jak je uvedeno výše, udržovací léčba niraparibem nemá alternativu trvale hrazenou ze zdravotního pojištění, viz část „Identifikace relevantních komparátorů“.

**Závěr Ústavu: posuzovaný léčivý přípravek splňuje odborná kritéria vysoké inovativnosti, jelikož vyhovuje podmínce ustanovení § 40 odst. 2 písm. c) bod 2 v návaznosti na ustanovení § 27 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb.**

Ústav dále konstatuje, že v předmětném správním řízení žadatel předložil závazek uzavřený mezi držitelem rozhodnutí o registraci předmětného přípravku a zdravotními pojišťovnami, kterým doložil, jakým způsobem zajistí náležitosti uvedené v ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

**S ohledem na výše uvedené Ústav stanovuje léčivému přípravku ZEJULA v posuzované indikaci první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění. První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d**

**odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 24 měsíců od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.**

### **Závěr k terapeutické zaměnitelnosti**

#### *Stanovení referenční indikace*

Referenční indikací je udržovací léčba high-grade epiteliálního nádoru vaječníku, vejcovodu, nebo primárně peritoneálního nádoru.

#### *Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků*

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi neodpovídá žádné skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, a proto posuzovaný léčivý přípravek do žádné skupiny nezařazuje.

#### *Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění*

Nebyla nalezena.

#### *Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)*

##### Návrh žadatele

200 mg.

##### Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky niraparib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC<sup>1</sup>. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Podle platného SPC<sup>1</sup> léčivého přípravku ZEJULA je doporučena počáteční dávka 200 mg (dvě 100mg tobolky) užívaná jednou denně. U pacientek s hmotností  $\geq 77$  kg a výchozím počtem trombocytů  $\geq 150\,000/\mu\text{l}$  je doporučená počáteční dávka 300 mg (tři 100mg tobolky) užívaná jednou denně.

Doporučené postupy<sup>6</sup> uvádí totožné dávkování jako je doporučeno v SPC<sup>1</sup> a bylo použito v podkladové studii PRIMA<sup>4</sup>, tj. počáteční dávka 200 nebo 300 mg denně (dle hmotnosti pacientky a výchozího počtu trombocytů).

Ve studii PRIMA<sup>4</sup> v rameni hodnocené intervence 300 mg niraparibu se počáteční dávka hodnocené intervence změnila buď na 200 mg nebo setrvala na dávce 300 mg, a to na základě výchozí tělesné hmotnosti a / nebo výchozího počtu krevních destiček. Populace užívající 300 mg byla ve studii dominantní (~65 % celkové populace).

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO <sup>12</sup>	Doporučené dávkování dle SPC <sup>1</sup>
niraparib	L01XK02	300,0000	1x denně	nestanovena	200 mg nebo

					300 mg 1x denně
--	--	--	--	--	--------------------

**Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši 300,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.**

Ústav očekává při žádosti o trvalou úhradu aktualizaci údajů o dávkování přípravku ZEJULA v klinické praxi na základě údajů z registru VILP či dalších odborných podkladů.

*Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace*

Návrh žadatele

Nepožaduje.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

**Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Léčivá látka niraparib není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

**STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY**

Léčivý přípravek podléhá regulaci maximální cenou.

**STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

Základní úhrada

Výše úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku byla stanovena dle ustanovení § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb., neboť posuzovaný léčivý přípravek splňuje podmínky ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 40 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Cenové srovnání bylo provedeno pro každou sílu a velikost balení zvlášť. Do cenového srovnání byly zařazeny všechny posuzované přípravky v odpovídající síle a velikosti balení s možnou odchylkou podle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 4. čtvrtletí 2021.

Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou u každé odpovídající síly a velikosti balení posuzovaného přípravku:



Léčivý přípravek	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Cena výrobce/jednotku lékové formy	Země
ZEJULA 100MG CPS DUR 56X1	100 mg	56 tobolek	<b>90 373,58748000 Kč</b>	<b>1 613,8141 Kč</b>	<b>Slovinsko</b>

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

Výše úhrady za balení posuzovaného přípravku:

ZEJULA 100MG CPS DUR 56X1 90 373,59 Kč

Rozhodným obdobím je 4. čtvrtletí 2021 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Léčivá látka niraparib není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 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 (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:*

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1	112 908,09	<b>90 373,59</b>	102 342,97

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

#### Jedna další zvýšená úhrada

Nebyla stanovena.

## HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

### Analýza nákladové efektivity

Dne **30. 6. 2021** Ústav vložil do spisu aktualizované farmakoekonomické analýzy (č. j. sukl191676/2021 a č. j. sukl191666/2021). Ústav se tedy dále vyjadřuje k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

### **Základní popis a vstupy do analýzy**

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku ZEJULA ve srovnání s komparátorem běžná péče (routine surveillance – RS) v 1. linii udržovací léčby u populace dospělých pacientek s pokročilým high-grade karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení 1. linie chemoterapie založené na platině byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl *partitioned-survival cohort* model, celoživotní (39 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií PRIMA, González-Martín et al., 2019<sup>4</sup>. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce pro OS, generalizovaná gama pro PFS a Weibullový funkce pro TOT. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie PRIMA, González-Martín et al., 2019<sup>4</sup>, kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

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

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, vyšetření, zdravotní stavy před a po progresi, management nežádoucích účinků a paliativní péči. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam hrazených léčivých přípravků a platná legislativa a náklady na hodnocený přípravek představovaly 127 626,68 Kč (dle ceny ve Švédsku), což je vyšší než úhrada navrhovaná Ústavem (102 342,97 Kč).

**V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 1 576 524 Kč/QALY ve srovnání s běžnou péčí (RS). K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

### **Posouzení předložené analýzy**

#### *Údaje o účinnosti a bezpečnosti*

Žadatel při modelaci vycházel z dat ITT populace studie PRIMA<sup>4</sup>. Zahrnuty byly pouze pacientky s tumory klasifikovanými dle kritérií FIGO jako stupeň IV, popřípadě jako stupeň III, pokud se jednalo o neoperabilní tumor či onemocnění s viditelným reziduálním tumorem po primárním chirurgickém výkonu. Žadatel požaduje úhradu pro všechny pacientky ve stadiu III a IV, což znamená rovněž pacientky ve stadiu III dle FIGO bez viditelného zbytkového tumoru (no visible residual disease; NVRD patients). Jedná se o množinu pacientek, které v rámci indikace nejlépe reagují na systémovou terapii, obecně mají nejlepší prognózu a jejich nezahrnutí umožnilo zkrátit časový interval, ve kterém nastane dostatečný počet událostí, aby bylo možné data analyzovat (a považovat za zralá). Současně výsledky ITT populace nejsou subpopulací ve stadiu III NVRD nadhodnocovány a je možné je prezentovat jako konzervativní (oproti registrované populaci). Ústav modelaci na ITT populaci studie PRIMA akceptuje.

V době analýzy (data cut-off k 17. květnu 2019) byla zralost dat o PFS v rameni niraparibu 48 % a v rameni komparátoru 63 %. Data pro PFS niraparibu tedy nelze považovat za dostatečně zralá.

U parametru OS je zralost dat ještě menší – pouze 9,9 % v rameni niraparibu a 12,6 % v rameni RS. Z uvedeného důvodu nebyly KM křivky pro OS publikované. Žadatel proto předložil data z clinical study reportu studie PRIMA v rámci obchodního tajemství.

**Nezralost výchozích dat o klinické účinnosti (zejména parametru OS) považuje Ústav za zdroj nejistoty.**

#### *Extrapolace*

Křivky PFS niraparibu a komparátoru extrapoloval žadatel nezávisle/samostatně, vzhledem k nemožnosti vyvrácení nebo přijetí hypotézy proporcionality rizik.

Pro extrapolaci PFS niraparibu zvolil žadatel generalizovanou gama distribuci na základě nejlepšího statistického fitu dle AIC/BIC kritérií. Žadatel dále uvádí, že tato extrapolace vykazuje nejlepší přilnavost ke KM křivce. Vzhledem k tomu, že žadatel předložil porovnání křivek v příliš dlouhém časovém horizontu (40 let), Ústav nemohl provést vizuální kontrolu a považuje ji za nepřezkoumatelnou. **Pro stanovení trvalé úhrady bude požadovat doložení grafů dostatečně podrobných pro vizuální ověření přilnavosti jednotlivých extrapolací ke KM křivkám (např. s horizontem 5 let).**

Dále žadatel v odůvodnění výběru extrapolace PFS niraparibu uvádí, že průběh PFS křivky RS s extrapolací generalizovaná gama nejlépe odpovídá reálnému přežití bez progresu pacientů v klinické praxi. Žadatel toto tvrzení nicméně nepodložil žádným srovnáním s daty z reálné klinické praxe, proto Ústav považuje toto tvrzení za nepřezkoumatelné. Žadatel se odkazuje na hodnocení NICE<sup>9</sup>, kde generalizovanou gama distribuci validovali kliničtí experti. Z podkladů NICE („committee papers“) nicméně vyplývá, že kliničtí experti považovali za vhodnou jak extrapolaci generalizovaná gama, tak log-logistickou, vzhledem k tomu, že tyto extrapolace leží v rozmezí dat z reálné klinické praxe („All four interviewed health care professionals put their choice between the log-logistic and the generalised gamma curves for RS and agreed that the ‘fat tail’ observed in these distributions are clinically plausible in the first-line setting.“ „The loglogistic and generalised gamma curves lie on either side of the long-term real-world data, aligning with the feedback obtained from the clinicians.“). Z hodnocení NICE rovněž vyplývá, že posuzující experti (ERG) rovněž považovali extrapolaci generalizovaná gama za nejistou a nadhodnocující podíl pacientek přežívajících bez progresu. **Pro stanovení trvalé úhrady bude proto Ústav požadovat podrobné diskutování výběru způsobu extrapolace a její externí validaci dle dat z reálné klinické praxe. Ve scénáři s extrapolací PFS niraparibu generalizovanou gama distribucí bude Ústav požadovat aplikaci zastropování („cap“) křivky PFS ve 20 letech, jelikož dle průběhu křivky zůstává v celém časovém horizontu nezanedbatelný podíl pacientek ve stavu bez progresu, což dle Ústavu neodpovídá reálné klinické praxi. Dále bude Ústav požadovat předložení alternativních scénářů s log-logistickou extrapolací PFS niraparibu a modelací PFS křivky jako průměru z generalizované gama/log-logistické extrapolace (vzhledem k tomu, že se dle britských klinických expertů obě nacházejí v pásmu výsledků z reálné klinické praxe).**

Pro extrapolaci PFS v rameni komparátoru (RS) zvolil žadatel rovněž generalizovanou gama distribuci. Žadatel volbu odůvodnil rovněž nejlepším statistickým fitem a nejlepším fitem dle reálného přežití bez

progrese pacientů v klinické praxi. **K extrapolaci PFS RS má Ústav stejné výhrady jako k extrapolaci PFS niraparibu a pro stanovení trvalé úhrady bude požadovat předložení dostatečně podrobných grafů pro vizuální ověření přilnavosti ke KM křivce (horizont 5 let), srovnání s průběhem dle reálných klinických dat (např. s využitím dat z registru The Edinburgh Ovarian Cancer Database) a předložení scénářů s odlišnou extrapolací (generalizovaná gama se zastropováním ve 20 letech, scénář s log-logistickou extrapolací s průměrnou křivkou z generalizované gama/log-logistické extrapolace).**

Ověření vhodnosti a validity extrapolace PFS v obou ramenech považuje Ústav za důležité i vzhledem k tomu, že jsou využita pro modelaci křivky OS niraparibu (viz níže).

Pro extrapolaci OS v rameni RS zvolil žadatel log-logistickou distribuci dle dobrého statistického fitu, vhodné přilnavosti ke KM křivce a externí validace pomocí RWE z registru The Edinburgh Ovarian Cancer Database. Ústav tento postup akceptuje, nicméně pro ověření přilnavosti křivek bude pro stanovení trvalé úhrady požadovat doplnění podrobnějších grafů extrapolací s horizontem 5 let.

Vzhledem k nezralým datům OS Ústav rovněž požadoval předložení scénářů s extrapolací K-M křivek pro OS komparátoru pomocí funkce log-normal, Weibull a generalizovaná gama. Tyto scénáře žadatel nepředložil. **Ústav uvádí, že pro stanovení trvalé úhrady bude požadovat hodnocení vlivu odlišných extrapolací OS komparátoru na výsledný ICER.**

Vzhledem k vysoké nezralosti OS dat niraparibu nemohl žadatel provést standardní modelaci KM křivky. Proto žadatel odvodil celkové přežití na základě zjištěných korelací mezi parametry PFS a OS:

Průměrné OS niraparib = Průměrné OS RS + (Inkrement průměrných PFS\*1,13)

Pro modelaci základního scénáře zvolil žadatel poměr  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS v hodnotě 1:1,13. Tato hodnota přibližně odpovídá situaci, kdy by bylo celkové přežití odhadnuto aplikací HR OS (=0,70) odvozeného z aktuálního data-cutu studie PRIMA. V alternativním scénáři použil žadatel poměr  $\Delta$ PFS:  $\Delta$ OS v hodnotě 1:1 (což vedlo k navýšení ICER). Ústavem požadovanou modelaci OS dle přímých dat ze studie PRIMA žadatel vzhledem k vysoké nezralosti dat nemohl předložit.

**Ústav k tomu uvádí, že vzhledem k vysoké nezralosti dat OS (a částečně i PFS) a faktu, že právě parametry OS a PFS nejvíce ovlivňují výsledný ICER je tato modelace zatížená vysokou nejistotou. Přínos OS niraparibu je dle aktuální dostupné evidence neznámý. Nepřímé modelování OS dle zástupných parametrů je vždy zatížené nejistotou. Vzhledem k tomu, že modelace OS niraparibu je založená na rozdílech PFS extrapolovaných za horizontem klinické studie (extrapolace PFS považuje Ústav za nepřezkoumatelné), tento přístup považuje Ústav za zásadní limitaci.**

#### *Údaje o kvalitě života*

Utility použité v analýze pocházejí ze studie PRIMA. Požadovanou adjustaci na utilitu běžné populace dle publikace Ara et Brazier, 2011<sup>13</sup> žadatel neprovedl. **Pro stanovení trvalé úhrady bude Ústav požadovat adjustaci na utilitu běžné populace dle věkových kategorií.**

### *Náklady*

V následné linii léčby žadatel uvažoval u části pacientek podávání olaparibu (LP LYNPARZA). Ústavu je z úřední činnosti známa existence ujednání o limitaci nákladů mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami pro LP LYNPARZA. Žadatel proto předložil prahovou analýzu, ve které uvažoval pokles nákladů na olaparib v rozmezí 0–100 %. Ústav konstatuje, že pokles nákladů na olaparib má na výsledný ICER minimální vliv.

V průběhu studie PRIMA byla provedena změna protokolu. Dle původní verze byla pacientkám podávána fixní dávka 300 mg niraparibu denně. Po změně protokolu byla dávka individualizována pro pacientky s hmotností nižší než 77 kg a počtem krevních destiček nižším než 150 000 mm<sup>3</sup> na 200 mg denně. Dle hodnocení NICE vykazuje fixní dávka vyšší účinnost (pro parametr PFS HR = 0,59) než individualizovaná dávka (pro parametr PFS HR = 0,69). Výsledek sice vyšel jako statisticky nesignifikantní, ale existuje nejistota ohledně účinnosti fixní a individualizované dávky. Ústav proto požadoval předložení scénáře s uvažovanou účinností vycházející pouze z individualizované dávky (pro parametr PFS HR=0,69). Tento scénář žadatel, vzhledem k vyšší nezralosti dat pacientek administrovaných individualizovanou dávkou ve srovnání s daty ITT populace nepředložil. **Ústav k tomu uvádí, že pro stanovení trvalé úhrady bude rovněž požadovat předložení scénáře s účinností vycházející pouze z individualizované dávky a diskutování vlivu změny protokolu.**

Při kalkulaci nákladů na niraparib uvažoval žadatel úhradu za balení ve výši 127 626,68 Kč, což je o 24,7 % vyšší než úhrada navrhovaná Ústavem (102 342,97 Kč). To bude mít příznivý vliv na výsledný ICER. Vzhledem k metodickým nedostatkům nastavení základního scénáře Ústav však nepřistoupil k jeho přepočtu.

### *Výsledky analýzy*

Výsledek analýzy nákladové efektivity Ústav z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní (nejistota vstupujících dat o komparativní účinnosti daná jejich nezralostí, nedostatečně odůvodněný způsob extrapolace PFS niraparibu a RS, nejistota nepřímého modelování OS niraparibu, analýza senzitivity).

### *Návrh finančního ujednání ze strany držitele*

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

### *Nejistota a analýzy senzitivity*

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze má největší vliv na výsledky změna parametrů účinnosti (OS, PFS, TTD). Ústav doplňuje, že rozpětí změny parametrů v jednocestné analýze senzitivity nepovažuje za přezkoumatelnou (v části F-7.4.1 Jednocestná analýza senzitivity žadatel odkazuje na podrobnosti v příloze I-5 Vstupy do DSA a PSA. Zde je však u parametru PFS, OS a TTD pouze obecný odkaz na klinické vstupy). Pro stanovení trvalé úhrady bude Ústav požadovat přesný popis změn jednotlivých parametrů v analýze senzitivity.

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 19,12 %.

Vzhledem k vysoké nejistotě nastavení základního scénáře Ústav nepovažuje předloženou analýzu senzitivity za relevantní. Ústavu rovněž nebyly předloženy všechny doplňující alternativní scénáře, nejistotu tak nelze považovat za dostatečně vyhodnocenou.

### ***Zásadní nedostatky předložené analýzy***

Ústav uvádí, že za zásadní limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především nejistotu v modelovaných údajích o účinnosti a bezpečnosti vzhledem k jejich nezralosti, výběr extrapolací parametru PFS, nepřímé modelování parametru OS a výsledek a analýzy senzitivity (viz výše). Dosavadní podklady neumožňují řádně s akceptovatelnou mírou nejistoty posoudit, zdali je intervence nákladově efektivní.

### ***Závěr analýzy***

V předložené analýze nákladové efektivity srovnával žadatel náklady a přínosy léčivého přípravku ZEJULA s komparátorem běžná péče (routine surveillance – RS) v 1. linii udržovací léčby s pokročilým high-grade karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení 1. linie chemoterapie založené na platině u populace dospělých pacientek.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity nesplňuje minimální požadavky na kvalitu, neboť Ústavu dosud nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře a nákladovou efektivitu tak nelze s akceptovatelnou mírou nejistoty vyhodnotit. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci.

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

**Vzhledem k tomu že přípravek ZEJULA je vyhodnocen jako vysoce inovativní, není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady.**

### ***Analýza dopadu na rozpočet***

#### ***Základní popis a vstupy do analýzy***

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku ZEJULA ve srovnání s běžnou péčí (RS) v 1. linii udržovací léčby s pokročilým high-grade karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení 1.

linie chemoterapie založené na platině u populace dospělých pacientek. Velikost cílové populace byla na základě správního řízení LP LYNPARZA, sp. zn. SUKLS260221/2020, odhadnuta na 272 až 273 nově indikovaných pacientek a penetrace na trh představovala 40 až 63 %, což odpovídá celkem 109 až 171 pacientek nově léčených v prvních pěti letech (kumulativně 109–721). Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek 127 626,68 Kč (dle ceny ve Švédsku), což je vyšší než úhrada navrhovaná Ústavem. **V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 130 až 311 miliónů v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného přípravkem ZEJULA odpovídaly 1 876 340 Kč, léčeného běžnou péčí (RS) 0 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

### **Posouzení předložené analýzy**

Ústav považuje analýzu za zatíženou nejistotou, jelikož převzaté náklady vycházející z analýzy nákladové efektivity Ústav nepovažuje za relevantní (viz část Hodnocení nákladové efektivity).

### **Náklady**

Při kalkulaci nákladů na niraparib uvažoval žadatel úhradu za balení ve výši 127 626,68 Kč, což je o 24,7 % vyšší než úhrada navrhovaná Ústavem (102 342,97 Kč). To bude mít příznivý vliv na výsledný dopad na rozpočet. Vzhledem k metodickým nedostatkům nastavení základního scénáře Ústav nepřistoupil k jeho přepočtu.

### **Výsledky a nejistota analýzy**

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet nových pacientek RS	272	272	273	273	273
	Náklady RS (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady celkem (Kč)	0	0	0	0	0
Svět s intervencí	Počet nových pacientek RS	163	139	126	112	102
	Počet nových pacientek HI	109	133	147	161	171
	Kumulativně pacientek HI	109	242	389	550	721
	Náklady RS (Kč)	0	0	0	0	0
	Náklady HI (Kč)	130 240 083	209 205 742	260 998 698	289 468 571	310 957 884
	Náklady celkem (Kč)	130 240 083	209 205 742	260 998 698	289 468 571	310 957 884
	<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>130 240 083</b>	<b>209 205 742</b>	<b>260 998 698</b>	<b>289 468 571</b>	<b>310 957 884</b>
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)		97,74	164,16	209,84	238,27	259,73
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)		162,74	254,26	312,15	340,67	362,18

HI - hodnocená intervence

### **Návrh finančního ujednání ze strany držitele**

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

### **Posouzení výše dopadu na rozpočet**

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje.

## **Závěr analýzy**

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku ZEJULA v 1. linii udržovací léčby u populace dospělých pacientek s pokročilým high-grade karcinomem vaječníků (stadia FIGO III a IV), vejcovodů nebo primárním karcinomem peritonea, které odpovídají (úplná nebo částečná odpověď) po dokončení 1. linie chemoterapie založené na platině odhaduje 109 až 171 nově léčených pacientek (kumulativně 109 – 721) a ukazuje výsledek ve výši 130 až 311 milionů Kč v prvních pěti letech, **nicméně Ústavu dosud nebyl předložen relevantní a metodicky správný scénář, který by umožnil dopad na rozpočet řádně vyhodnotit.**

## **PODMÍNKY ÚHRADY**

### Žadatelem navrhované podmínky úhrady

**S**

**P:** Niraparib v lékové formě tobolek je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které na terapii prvoliniové chemoterapie režimem obsahujícím platinu dosáhly odpovědi (parciální či kompletní remise) přetrvávající po ukončení platinové chemoterapie. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Léčba niraparibem je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity.

### Ústavem 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. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2, § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

**S**

**P:** Niraparib v lékové formě tobolek je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které na terapii prvoliniové chemoterapie režimem obsahujícím platinu dosáhly odpovědi (parciální či kompletní remise) přetrvávající po ukončení platinové chemoterapie. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Udržovací léčba niraparibem musí být zahájena do 12 týdnů po poslední dávce platinového derivátu. Léčba niraparibem je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity, nebo nejdéle po dobu 3 let (36 měsíců).

### Odůvodnění podmínek úhrady

#### Preskripční omezení

Ústav stanovil léčivému přípravku ZEJULA podmínku úhrady „S“, která definuje posuzovaný léčivý přípravek jako přípravek, jehož použití je s ohledem na veřejný zájem účelné koncentrovat do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění.



#### Indikační omezení:

Ústavem stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku ZEJULA jsou v souladu se zněním SPC<sup>1</sup> posuzovaného léčivého přípravku a se zařazovacími kritérii studie PRIMA<sup>4</sup>.

Úhrada niraparibu dogrese onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo nejdéle po dobu 3 let (36 měsíců), podle toho co nastane dříve je rovněž v souladu s designem registrační studie PRIMA<sup>4</sup> a obdobně, i podmínka zahájení léčby niraparibem do 12 týdnů od poslední dávky platiny (Gonzalez-Martin, 2019: „Within 12 weeks after completion of the last dose of platinum-based chemotherapy, the patients were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive oral niraparib or placebo once daily in 28-day cycles for 36 months or until disease progression.“).

#### **K výroku č. 1**

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil** léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

**maximální cenu ve výši 98 599,97 Kč.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 4. čtvrtletí 2021.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Slovinsko, Belgie, Švédsko).

Návrh žadatele (125 000,00 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0238299	ZEJULA 100MG CPS DUR 56X1	<b>98 599,97 Kč</b>	111 572,97 Kč

#### **K výroku č. 2**

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařadil** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238299	ZEJULA	100MG CPS DUR 56X1

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

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi neodpovídá žádné referenční skupině dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto léčivý přípravek do žádné referenční skupiny nezařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 44 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **první dočasnou úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 90 373,59 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústav porovnal návrh žadatele (112 908,09 Kč) a stanovisko Ústavu a pro stanovení úhrady je rozhodná nižší z obou hodnot s ohledem na ustanovení § 39g odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky první dočasné úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

## S

**P:** Niraparib v lékové formě tobolek je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientek s pokročilým (stádium FIGO III, FIGO IV) high-grade serózním či endometroidním epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které na terapii prvoliniové chemoterapie režimem obsahujícím platinu dosáhly odpovědi (parciální či kompletní remise) přetrvávající po ukončení platinové chemoterapie. Jedná se o pacientky nepředléčené bevacizumabem, ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG. Udržovací léčba niraparibem musí být zahájena do 12 týdnů po poslední dávce platinového derivátu. Léčba niraparibem je hrazena do progresu onemocnění nebo neakceptovatelné toxicity, nebo nejdéle po dobu 3 let (36 měsíců).

## Odůvodnění:

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

První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 24 měsíců ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě že rozhodnutí, resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním. Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skuteností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

### **Poučení o odvolání**

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová

vedoucí Oddělení koordinace správních řízení

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. Mgr. Eva Forgáčová v. r.

zástupce vedoucí Oddělení koordinace správních řízení

Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 13. 2. 2022

Vyhotoveno dne 14.2.2022

Za správnost vyhotovení: Klára Krkonošková BA (Hons)