STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Telefon: +420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail: posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn.: SUKLS90660/2022
Č. jedn. sukl53304/2023
Vyřizuje: Michaela Raichlová
Datum: 27. 2. 2023

Vyvěšeno dne: 27. 2. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g, § 39h a § 39i odst. 1 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Eli Lilly Nederland B.V.
IČ: 30087090
Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht
Nizozemské království
Zastoupena:
ELI LILLY ČR, s.r.o.
IČ: 64941132
Pobřežní 394/12, 186 00 Praha 8
(dále též „žadatel“ nebo „Eli Lilly“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
IČ: 47672234
Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4
Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.
IČ: 638 30 515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen jako „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
IČ: 41197518
Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

takto

Ústav na základě **žádosti o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238306	VERZENIOS	100MG TBL FLM 28
0238308	VERZENIOS	150MG TBL FLM 28
0238304	VERZENIOS	50MG TBL FLM 28

podané dne 2. 5. 2022 žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS90660/2022 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238306	VERZENIOS	100MG TBL FLM 28

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib)**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 12 761,05 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U

pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.
2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

2. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku**	**Doplněk názvu**
0238308	VERZENIOS	150MG TBL FLM 28

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib)**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 19 141,58 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **mu mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.

2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

3. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238304	VERZENIOS	50MG TBL FLM 28

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib)**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 7 438,91 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **mu mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.
2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly

pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

Odůvodnění

Dne 2. 5. 2022 Ústav obdržel žádost účastníka Eli Lilly o zahájení správního řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0238306	VERZENIOS	100MG TBL FLM 28
0238308	VERZENIOS	150MG TBL FLM 28
0238304	VERZENIOS	50MG TBL FLM 28

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS90660/2022.

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

Dne 12. 5. 2022 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl97889/2022 cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady.

Dne 8. 7. 2022 Ústav obdržel pod č. j. sukl143696/2022 podání účastníka Eli Lilly obsahující nové skutečnosti ve vztahu k předmětnému správnímu řízení, včetně aktualizovaných výsledků nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu (částečně v režimu obchodního tajemství).

Ústav vzal podání účastníka Eli Lilly na vědomí a odkazuje na část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 15. 7. 2022 Ústav vydal výzvu k součinnosti poskytování informací, ve které vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v doplnění údajů z klinické evidence

a předložení analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet. K tomu mu usnesením č. j. sukl143696/2022 stanovil lhůtu 10 dnů ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 1. 8. 2022 Ústav obdržel pod č. j. sukl160214/2022, č. j. sukl160669/2022 (v režimu obchodního tajemství) a č. j. sukl160210/2022 podání účastníka Eli Lilly s odpovědí na výzvu k součinnosti ze dne 15. 7. 2022.

Ústav se k podání účastníka řízení Eli Lilly vyjadřuje blíže v části „Komparativní účinnost a bezpečnost" a „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet".

Dne 24. 8. 2022 Ústav obdržel pod č. j. sukl179585/2022 podání žadatele obsahující odkaz na Registr smluv týkající se Smlouvy o ceně léčivého přípravku VERZENIOS uzavřené mezi žadatelem a účastníkem VZP a dále Prohlášení o ceně léčivého přípravku VERZENIOS. Žadatel uvádí, že na základě požadavku/doporučení Ústavu publikovaného dne 18. 8. 2022 na webu Ústavu tímto předkládá existence smluvních ujednání, která jsou potřebná k zajištění nákladové efektivity léčivého přípravku VERZENIOS v posuzované indikaci.

Ústav vzal výše uvedené podání na vědomí a konstatuje, že Smlouva o ceně na předmětné řízení nemá vliv, neboť taková smlouva nebyla uzavřená se všemi zdravotním pojišťovnami. Dále Ústav k Prohlášení o ceně uvádí, že není pro předmětné řízení relevantní, a to z důvodu, že se jedná pouze o jednostranný právní akt žadatele, a nikoli o smlouvu, která je ve správních řízení dle zákona vyžadována.

Dne 25. 8. 2022 Ústav vydal sdělení k obchodnímu tajemství týkající se předloženého Prohlášení o ceně (blíže viz sdělení, č. j. sukl179603/2022).

Dne 30. 8. 2022 vydal Ústav pod č. j. sukl182357/2022 první hodnotící zprávu (1HZ), ve které navrhl na rozšíření podmínek úhrady dle návrhu žadatele nepřistoupit, a to z důvodu neprokázání nákladové efektivity. Ústav zároveň ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl182359/2022 ze dne 30. 8. 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. V této lhůtě Ústav obdržel podání účastníků Eli Lilly a VZP.

Dne 9. 9. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl193003/2022 podání účastníka Eli Lilly, ve kterém uvedl, že souhlasí se zařazením molekuly abemaciklib do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib), s ohledem na dostupnou evidenci v daném čase. Ostatní na trhu dostupné přípravky s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib nejsou, v nové indikaci časný karcinom prsu (EBC) u pacientů s HR+/HER2- a vysokým rizikem rekurence, doposud registrovány a nelze tak prospektivně generalizovat použitelnost všech molekul pro léčbu pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů.
Dále se žadatel vyjádřil k hodnocení analýzy nákladové efektivity v základním scénáři (BC) a rovněž prezentoval výsledky modelací CEA (prezentován inkrement QALY) s různým nastavením trvání efektu terapie LP VERZENIOS v adjuvanci u cílové populace pacientů. K nastavení BC v rámci CE modelu žadatel

zkonstatoval, že i v rámci tzv. worst case dosahuje výše inkrementu QALY 0,53; a při skutečných úhradových cenách (všech CDK4/6i) je pak LP VERZENIOS v adjuvanci u cílové populace pacientů nákladově efektivní. Na základě výše uvedeného se žadatel však domnívá, že jako základní validní scénář je ten, při kterém je dosaženo inkrementu QALY vyššího než 0,53.

K tomu Ústav uvádí, že považuje LP VERZENIOS za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s LP KISQALI a LP IBRANCE, neboť se jedná o LP s obdobnou nebo blízkou účinností, bezpečností a obdobným klinickým využitím v referenční indikaci „terapie pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů". LP VERZENIOS je společně s LP KISQALI a LP IBRANCE zařazen do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy. Uvedený postup je v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění, dle kterého jsou „(pseudo)referenčními skupinami skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím". Stejným způsobem při posouzení terapeutické zaměnitelnosti postupoval Ústav také v předchozím individuálním správním řízení pro LP VERZENIOS, sp. zn. SUKLS286654/2020. Skutečnost, že LP VERZENIOS je nově registrován v indikaci léčby časného karcinomu prsu, není pro účely posouzení jeho terapeutické zaměnitelnosti s dalšími LP z pseudoreferenční skupiny inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s LP KISQALI a LP IBRANCE) v referenční indikaci (terapie pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů) relevantní.

K námitce na hodnocení nákladové efektivity Ústav uvádí, že argumentaci žadatele částečně akceptuje. Inkrementální přínos terapie lze v Ústavem preferovaném scénáři skutečně předpokládat ve výši 0,53 QALY. Vyšší přínos, jak jej předpokládá žadatelem preferovaný základní scénář, však Ústav považuje za nepravděpodobný. Ústav rovněž nesouhlasí s označením Ústavem preferovaného scénáře za „worst case". Za „worst case" Ústav považuje scénář uvažující nulový přínos LYG. Takovýto scénář by přitom měl své opodstatnění, jelikož podkladová studie statisticky významný přínos hodnocené terapie pro OS neprokázala. Přínos QALY daný v takovémto scénáři především vyšší kvalitou života ve stavu IDFS by byl násobně nižší a výsledný ICER by násobně přesahoval hodnotu 1,2 mil. Kč, a to i při zohlednění navrhované cenové limitace.
Své tvrzení, že v Ústavem preferovaném scénáři „při skutečných úhradových cenách (všech CDK4/6i) je pak LP VERZENIOS v adjuvanci u cílové populace pacientů nákladově efektivní", žadatel neprokázal. Pokud by však pojem „skutečné úhradové ceny" předpokládal i cenovou limitaci u LP VERZENIOS, pak by s tímto tvrzením bylo možno souhlasit. Podrobněji viz část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet".

Žadatel dále uvedl, že na základě 1HZ inicioval jednání se zdravotními pojišťovnami a požádal o přerušení správního řízení na nezbytně nutnou dobu, nejpozději však do 15. 10. 2022.

*K tomu Ústav uvádí, že dne **13. 9. 2022** vydal pod č. j. sukl195428/2022 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.*

Dne 14. 9. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl199305/2022 podání účastníka VZP, který nesouhlasí s akceptovatelností Ústavem předpokládaného dopadu na rozpočet, ke kterému dospěl v 1HZ. Účastník VZP provedl na základě interních dat analýzu a dospěl k závěru, že hodnocená intervence přináší navýšení

nákladů systému veřejného zdravotního pojištění ve výši 25,1—175,7 mil. Kč v 5 letech (totožně i v rámci centrových léčiv v diagnostické skupině nádoru prsu). Ve skupině léčivých přípravků s obsahem léčivé látky abemaciklib znamená navrhované rozšíření podmínek úhrady navýšení nákladů o 29 až 109,43 % v 5 letech, v centrových léčivech pak jde o navýšení o 2-13 % v 5 letech. Účastník VZP posoudil Ústavem prezentovaný dopad za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění a bez uzavření smluvních ujednání limitujících náklady na léčbu nelze dopad pokládat za akceptovatelný. V případě uzavření takových smluvních ujednání bude Ústav neprodleně informován.

K tomu Ústav uvádí, že vyjádření účastníka VZP akceptuje, jelikož ho považuje za řádně odůvodněné v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU, č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020 a v souladu s navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu (Dostupné z: https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu*, aktualizace k 22. 7. 2022). Ústav k tomuto závěru dospěl na základě toho, že uvedené vyjádření VZP obsahuje srovnání jednak predikce nákladů na hodnocené období 5 let v ATC skupině L01EF03 (abemaciklib) a jednak predikci nákladů na centrová léčiva v diagnostické skupině nádory prsu (dg. C50), s prezentovaným dopadem na rozpočet souvisejícím se stanovením úhrady hodnoceného léčivého přípravku při zohlednění 60 % podílu pojištěnců VZP. Navýšení nákladů VZP dále porovnala s finančními možnostmi systému veřejného zdravotního pojištění, na základě kterých dospěla k závěru, že žadatelem prezentovaný dopad na rozpočet je v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jak Ústav současně uvádí v části „Posouzení výše dopadu na rozpočet“, pokud Ústav odůvodněné vyjádření od zdravotní pojišťovny (či zdravotních pojišťoven) obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.*
Ústav nicméně dodává, jak je uvedeno níže, že došlo k uzavření smluvních ujednání mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami, a proto lze dopad na rozpočet pokládat za akceptovatelný.

Dne 17. 10. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl227337/2022 podání žadatele, který uvedl, že existuje prokazatelné smluvní ujednání o cenách přípravku VERZENIOS mezí ním a účastníkem VZP. Z vyjádření Ústavu v 1HZ nevyplývají žádné námitky Ústavu proti platnosti, účinnosti či účinkům této Smlouvy. Žadatel nesouhlasí se stanoviskem Ústavu, že Smlouva o ceně nemá na předmětné řízení vliv, když důvodem pro tento závěr má být to, že nebyla uzavřená se všemi zdravotními pojišťovnami. Takový závěr podle názoru žadatele nemá oporu v zákoně o veřejném zdravotním pojištění, a ani v textu zmíněné Smlouvy o ceně. Účastník Eli Lily dovodil, že konečná výše úhrady pro LP VERZENIOS, vyplývající z ceny sjednané ve Smlouvě o ceně uzavřené s VZP se promítá i do nákladové efektivity pro indikaci časný karcinom prsu, a to i u pojištěneckého kmene Svazu zdravotních pojišťoven ČR.

K tomu Ústav uvádí, že existenci Smlouvy o ceně uzavřené mezi žadatelem a účastníkem VZP nikterak nerozporoval, pouze v 1HZ konstatoval, že v souladu s nastavenou rozhodovací praxí je třeba, aby důkaz o akceptaci snížené ceny pro daný léčivý přípravek byl předložen ze strany všech zdravotních pojišťoven, a to skrze uzavření soukromoprávních smluv mezi žadatelem a plátci zdravotní péče. Jednostranné prohlášení o ceně učiněné žadatelem však jako dvoustranný kontrakt identifikovat nelze. Nadto, s ohledem na vyjádření účastníka VZP týkající se neakceptovatelného dopadu na rozpočet, byla ze strany žadatele zahájena jednání s cílem ošetřit nejistotu v otázce dopadu na rozpočet. Vzhledem k uzavření smluv, které

zajišťují nákladovou efektivitu a akceptovatelný dopad na rozpočet, Ústav LP VERZENIOS podmínky úhrady dle návrhu žadatele rozšířil.

Dne 18. 10. 2022 Ústav vyrozuměl účastníky řízení o pokračování předmětného správního řízené ode dne 16. 10. 2022 (č. j. sukl228562/2022). Vzhledem k technickému pochybení však nedošlo ke zveřejnění uvedené písemnosti na úřední desce (viz úřední záznam ze dne 19. 10. 2022, sukl228816/2022). Za účelem nápravy bylo vyrozumění vyvěšeno na úřední desce dne 19. 10. 2022 (č. j. sukl229110/2022).

Dne 11. 11. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl249363/2022 podání účastníka Eli Lilly, který uvedl, že s ohledem na plánované předložení nových důkazů, které v současné chvíli analyzuje, žádá o přerušení předmětného správního řízení do doby předložení této dokumentace, nejpozději však do 10. 12. 2022.

Dne 15. 11. 2022 vydal Ústav pod č. j. sukl251981/2022 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 29. 11. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl264265/2022 podání žadatele, který Ústavu předložil aktualizovanou klinickou evidenci a výsledky analýzy nákladové efektivity. Podklady předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavem zveřejněny. Současně účastník Elily Lilly uvedl, že jednání se zdravotními pojišťovnami nadále probíhají.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity“. Žadatel v rámci tohoto podání představil scénář označený „11/2022“, který označil za „nejvíce pesimistický“. Ústav k tomuto scénáři, obdobně jako v případě vyjádření ze dne 9. 9. 2022 uvádí, že za „nejvíce pesimistický“ by Ústav považoval scénář uvažující nulový přínos LYG.

Dne 9. 12. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl271522/2022 podání účastníka Eli Lilly, ve kterém mj. uvedl, že s ohledem na pokračující jednání se zdravotními pojišťovnami žádá o přerušení správního řízení na dobu nezbytně nutnou, nejpozději však do 9. 1. 2023.

Dne 12. 12. 2022 vydal Ústav pod č. j. sukl272673/2022 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 11. 12. 2022 do doby doručení tohoto usnesení o přerušení je v předmětném správním řízení pokračováno.

Dne 9. 1. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl7365/2023 podání účastníka Eli Lilly, který žádá o přerušení správního řízení na dobu nezbytně nutnou, nejpozději na dobu 30 dnů. Žadatel uvedl, že jednání žadatele se zdravotními pojišťovnami za účelem uzavření smluvních ujednání již finalizují.

*K tomu Ústav uvádí, že **dne 12. 1. 2023** vydal pod č. j. sukl10094/2023 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení přerušil do doby předložení podkladů pro rozhodnutí, nejpozději do dne 15. 2. 2023. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 10. 1. 2023 do doby doručení tohoto usnesení o přerušení je v předmětném správním řízení pokračováno.*

Dne 10. 1. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl8325/2023 podání účastníka VZP, který informoval o finalizaci jednání se žadatelem a současně požádal o stanovení lhůty k provedení tohoto úkonu v délce 30 dní.

K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k žádosti účastníka Eli Lilly ze dne 9. 1. 2023 o přerušení správního řízení a ve vymezené době obdrženým a předloženým smlouvám uzavřených se všemi plátci zdravotní péče, viz níže, nebylo Ústavem ke stanovení lhůty přistoupeno.

Dne 20. 1. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl19113/2023 podání účastníky Eli Lilly, který uvedl, že vzhledem k aktualizovaným výsledkům klinické evidence (studie monarchE), dle posledního data cut – z června 2022 a dále aktualizovaných výsledků nastavení modelací analýzy nákladové efektivity lze konstatovat, že terapie za pomocí LP VERZENIOS je nákladově efektivní v kontextu hranice WTP v ČR, a to i za podmínek kalkulace s konečnou výší úhrady navrženou Ústavem v tomto řízení, a zároveň při nejvíce konzervativním nastavení modelací nákladové efektivity. Žadatel současně odkázal na Registr smluv, resp. Smlouvu o dohodnuté ceně léčivého přípravku VERZENIOS uzavřenou s účastníkem Svaz a informoval Ústav, že smlouva s účastníkem VZP bude vložena do spisové dokumentace v následujících dnech.

K tomu Ústav uvádí, že s tvrzením žadatele nesouhlasí. Aktualizované výsledky studie monarchE nebyly v modelu plně zohledněny. Žadatelem uváděný přínos hodnocené terapie může být i „při nejvíce konzervativním nastavení modelací nákladové efektivity" nadhodnocený. Problémem předložených analýz je totiž fakt, že zatímco studie monarchE přínos hodnocené terapie pro celkové přežití neprokázala, model i ve svém „nejvíce konzervativním nastavení" předpokládá přínos vyšší než 1 LYG. Ústav proto nepovažuje tvrzení žadatele, že „terapie za pomocí LP VERZENIOS je nákladově efektivní v kontextu hranice WTP v ČR, a to i za podmínek kalkulace s konečnou výší úhrady navrženou Ústavem v tomto řízení, a zároveň při nejvíce konzervativním nastavení modelací nákladové efektivity", za prokázané.
Informaci o uzavření smlouvy s účastníkem Svaz, stejně jako sdělení o předložení smlouvy uzavřené s účastníkem VZP, vzal Ústav na vědomí.

Dne 1. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl28311/2023 podání žadatele, který odkázal na Registr smluv obsahující zveřejněnou smlouvu o limitaci rizik uzavřenou mezi žadatelem a účastníkem VZP.

K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k existenci smluv prokazujících naplnění nákladové efektivity a akceptovatelného dopadu na rozpočet uzavřených mezi žadatelem a plátci zdravotní péče přistoupil k vydání další hodnotící zprávy.

Dne 1. 2. 2023 vydal Ústav pod č. j. sukl28828/2023 vyrozumění o pokračování v předmětném správním řízení, a to ode dne 1. 2. 2023.

Dne 1. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl29218/2023 podání účastníka VZP s informací o uzavření smluvních ujednání limitujících náklady na léčbu LP VERZENIOS, které zajišťují nákladovou efektivitu a limitují dopad na rozpočet. Účastník VZP tak souhlasí s rozšířením podmínek úhrady posuzovaného léčivého přípravku.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání účastníka VZP na vědomí.

Dne 2. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl30270/2023 podání účastníka Svaz s informací, že byly splněny všechny jejich požadavky na smluvní ujednání ve věci rozšíření úhrady LP VERZENIOS ze strany žadatele.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání účastníka Svaz na vědomí.

Dne 16. 2. 2023 vydal Ústav pod č. j. sukl43651/2023 druhou hodnotící zprávu (2HZ) a ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí, o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl43654/2023 ze dne 16. 2. 2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. K tomu Ústav uvádí, že v uvedené lhůtě obdržel níže uvedená podání ze strany všech účastníků řízení.

Dne 20. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl48646/2023 podání žadatele, který uvádí, že souhlasí se závěry uvedenými ve 2HZ a se vzdává svého práva na vyjádření k 2HZ.

Dne 22. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl49798/2023 podání účastníka Svaz, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření k 2HZ.

Dne 22. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl50578/2023 podání účastníka VZP, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření k 2HZ.

K tomu Ústav uvádí, že vzal výše uvedená podání účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání tohoto rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC léčivých přípravků (VERZENIOS, IBRANCE, KISQALI), [cit. 3. 8. 2022]. Dostupné na: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
2. Novotvary 2018 – Současné epidemiologické trendy novotvarů v České republice, dostupné na: www.uzis.cz
3. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019;30(8):1194-1220. doi:10.1093/annonc/mdz173
4. Modrá kniha České onkologické společnosti. 28. aktualizace. Platnost od 1. 3. 2022. [Cit. 12. 5. 2022], Dostupné na**:** www.linkos.cz
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, v. 4. 2022. Breast Cancer. [Cit. 28. 6. 2022] Dostupné na: www.nccn.org
6. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). J Clin Oncol. 2020;38(34):3987-3998. doi:10.1200/jco.20.02514
7. Harbeck N, Rastogi P, Martin M et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study. Ann Oncol. 2021; 32(12): 1571-1581
8. EMA: Public Assessment Report, VERZENIOS, 24 February, 2022

9. NICE: Abemaciclib with endocrine therapy for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer at high risk of recurrence; Technology appraisal guidance, Published: 20 July 2022
10. ESMO MCBS Scorecards: ABEMACICLIB, monarchE study [cit. 29. 6. 2022], dostupné z: ESMO-MCBS Scorecards | ESMO
11. ATC/DDD Index. www.whocc.no [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (abemaciklib) [cit. 3. 8. 2022]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
12. ATC/DDD Index. www.whocc.no [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (ribociklib) [cit. 3. 8. 2022]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
13. ATC/DDD Index. www.whocc.no [Online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (palbociklib) [cit. 3. 8. 2022]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
14. Harbeck N, Rastogi P, Shahir A, Johnston S and O´Shaughenessy J. Letter to the Editor for 'Adjuvant abemaciclibcombined with endocrine therapy for high-risk early breast cancer: updated efficacy and Ki-67 analysis from the monarchE study' Annals of Oncology Volume 33, Issue 2, 2002 (227-228). [cit. 3. 8. 2022]. Dostupné z: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34756989/
15. Rozhodnutí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku VERZENIOS vedené Ústavem pod spisovou značkou SUKLS286654/2020, rozhodnutí nabylo právní moci dnem 15. 4. 2021
16. Cenové reference ke stanovení úhrady vložené do spisu dne 12. 5. 2022 pod č. j. sukl97889/2022

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Posuzovaný léčivý přípravek obsahuje léčivou látku abemaciklib, což je cílený lék, biologikum.
Je to silný a selektivní inhibitor cyklin-dependentní kinázy (CDK) 4 a 6 (viz platné SmPC)[1], CDK-kináza je serin-threonin kináza[1].

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto řízení je rozšíření úhrady léčivému přípravku VERZENIOS o indikaci *adjuvantní léčby dospělých pacientů s časným karcinomem prsu pozitivního na hormonální receptory (HR), negativního na receptor typu 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER2), s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence, v kombinaci s endokrinní terapií*.

Požadovaná indikace je jednou z registrovaných indikací léčivého přípravku VERZENIOS, viz platné SmPC[1].

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Karcinom prsu představuje druhou nejčastější příčinu onkologických úmrtí u žen (1621 (13,1 %) všech úmrtí na ZN bez C44 v roce 2018) a jeho prevalence setrvale výrazně narůstá (ke konci roku 2018 žilo v ČR s tímto onemocněním 88 059 žen, s meziročním nárůstem o 3,2 %). Z hlediska věkového složení převažovaly v období 2014-2018 ženy ve věku 60-74 let. Většina případů (78 %) nově diagnostikovaných pacientek v období 2014-2018 byla zachycena v časném stádiu onemocnění (*Early Breast Cancer*; klinické

stádium I- II u 78 %; klinické stádium III u 10 % pacientek), kdy je onemocnění omezeno na oblast prsu, případně regionálních lymfatických uzlin s možným kurativním záměrem léčby.[2] Mezi nejdůležitější rizikové faktory patří: genetická predispozice, expozice estrogenům (endogenním a exogenním, včetně dlouhodobé hormonální substituční terapie), expozice v ionizujícím záření, vysoká denzita prsní tkáně a výskyt nezhoubného onemocnění prsu (hyperplazie s atypiemi).

Karcinom prsu je diagnostikován i u mužů, výskyt zde je však nízký a případy onemocnění u mužů představují pouze asi 1 % všech případů tohoto onemocnění.[3]

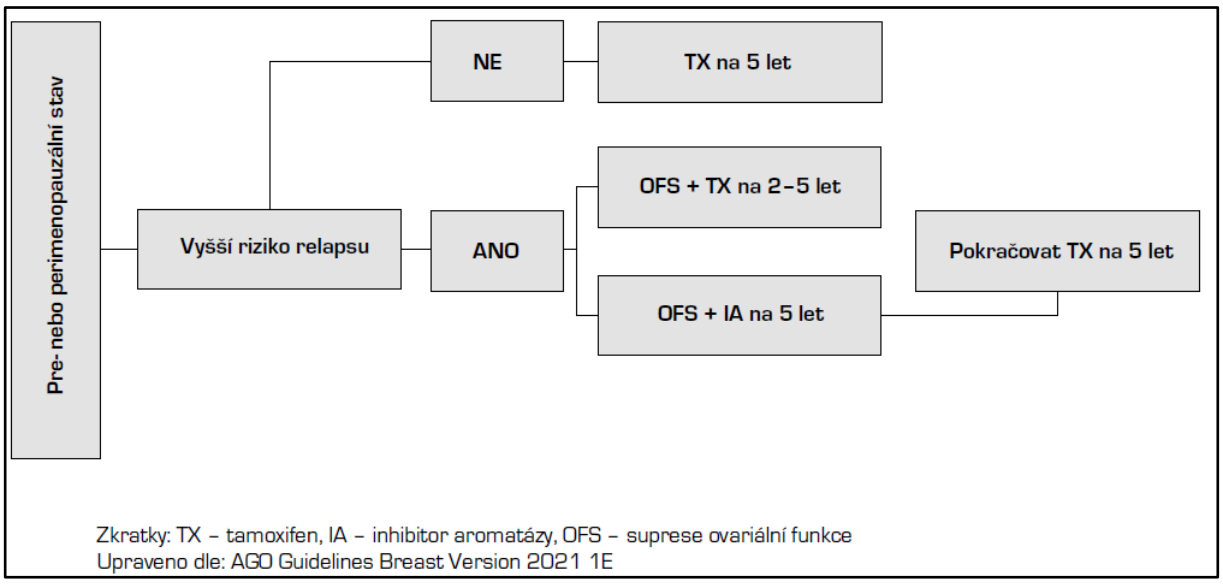
Postavení přípravku v managementu léčby

Adjuvantní systémová terapie podle tuzemských doporučení **Modré knihy** (28. vydání, 2022)[4]

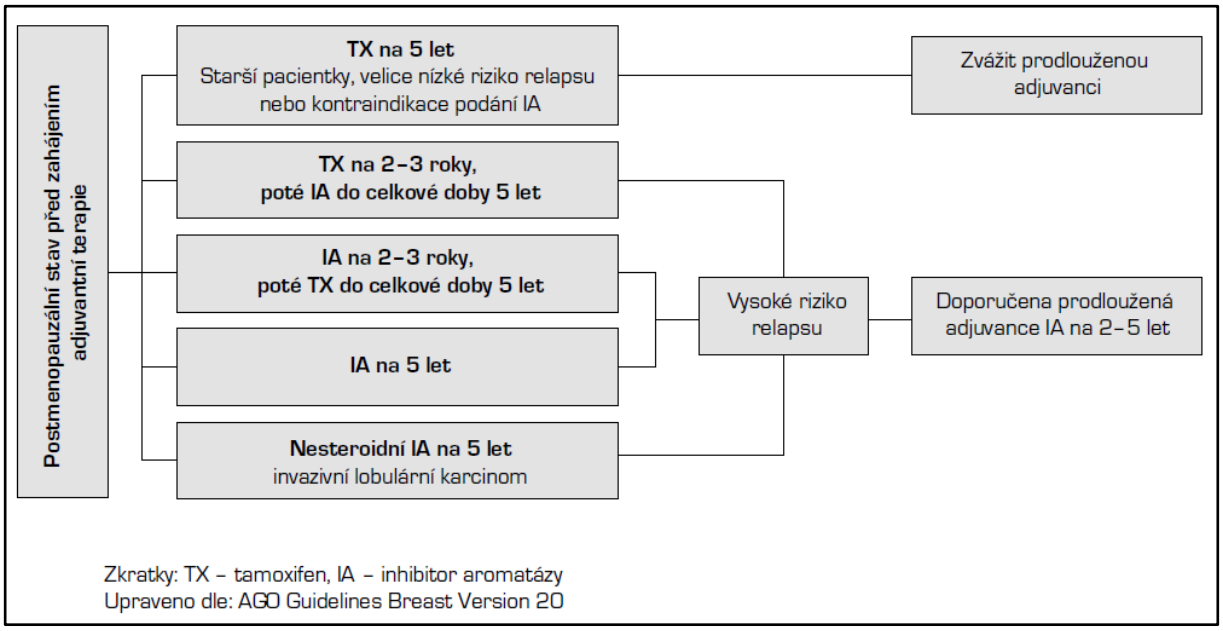
- Adjuvantní chemoterapie (CHT) by měla být zvažována u triple negativního karcinomu prsu, s pozitivitou na HER2 receptory a luminálních podtypů, podaná by měla být do 3–6 týdnů od provedeni operačního výkonu. U podtypů karcinomu prsu luminální A je CHT v adjuvanci doporučena ve vybraných případech s vysokým rizikem relapsu (postižení 4 a více axilárních uzlin a u nádoru prsu velikosti T3 a více), u luminálního B podtypu HER2 negativních karcinomů prsu je podání CHT individualizováno a vychází z rozsahu postižení v prsu/axile, biologického chovaní tumoru. V indikovaných případech lze použit genomické testy k upřesnění prognózy onemocněni a predikci benefitu adjuvantní chemoterapie.
- Adjuvantní hormonální terapie (HT) by měla být indikována u všech pacientek s HR pozitivním onemocněním. V případě vyššího rizika relapsu je u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek indikována HT tamoxifenem (TX) nebo inhibitorem aromatázy (IA), u premenopauzálních pacientek se podává navíc v kombinaci s ovariální supresí (OFS). U postmenopauzálních pacientek je léčba doporučena podle individuálního rizika relapsu, komorbidit, profilu nežádoucích účinků a preference pacientek.

Schémata adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních a postmenopauzálních pacientek je specifikována na obrázcích 1 a 2.[4]

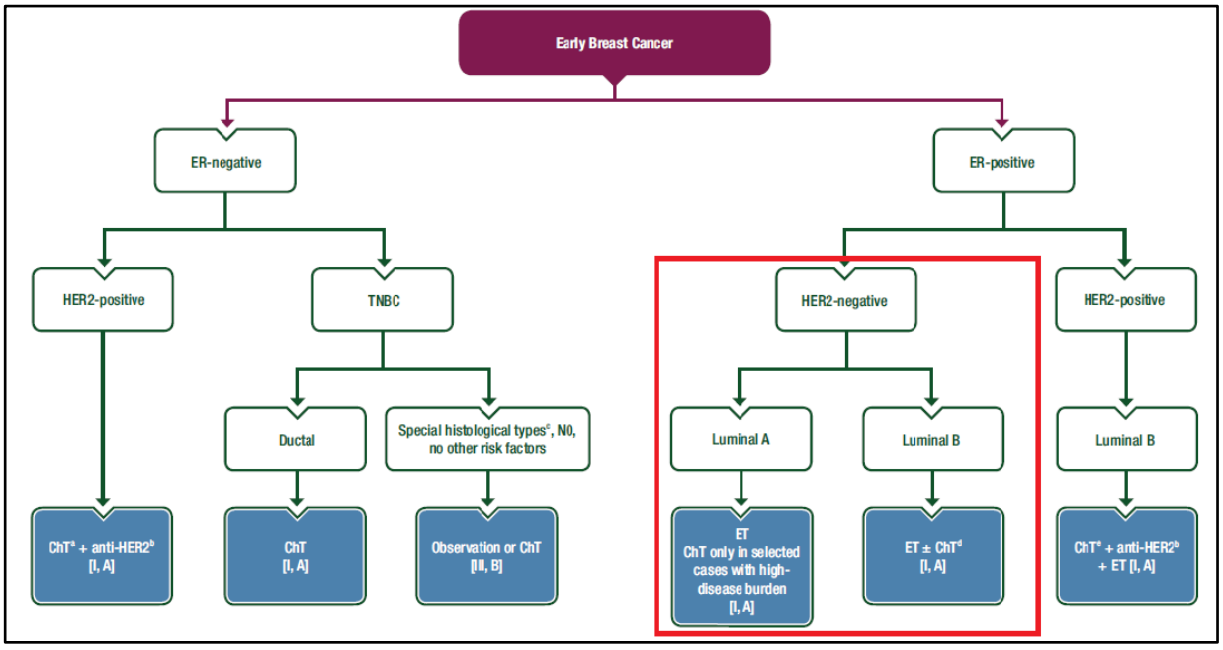
Obr.1: Adjuvantní hormonální terapie premenopauzálních pacientek[4]



Obr.2: Adjuvantní hormonální terapie postmenopauzálních pacientek[4]



Podle platného evropského doporučení společnosti **ESMO** (Cardoso F et al, 2019)[3] je algoritmus adjuvantní léčby karcinomu prsu (HR pozitivní, HER2 negativní) v časném stádiu onemocnění následující:



Zahraniční terapeutické postupy[3,5] v souladu s tuzemskými doporučují u pacientů s časným karcinomem prsu (HR pozitivní, HER2 negativní) adjuvantní hormonální terapii tamoxifenem/inhibitory aromatázy (u pre/perimenopauzálních pacientek je doporučeno podání hormonální terapie v kombinaci s OFS).

Aktuální doporučení **americké společnosti NCCN** verze 4.2022 (National Comprehensive Cancer Network)[5] zahrnují hodnocenou intervenci, tj. abemaciklib v kombinaci s ET v algoritmu léčby jako léčebnou alternativu u pacientů s vysokým rizikem relapsu/rekurence onemocnění (definovaným buď jako přítomnost ≥ 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru ≥ 5 cm nebo b) histologický stupeň (*grade*) 3).

Zahraniční hodnocení a další dostupná evidence*:

Britská agentura (NICE)[9] schválila použití adjuvantní terapie abemaciklibem v kombinaci s ET u pacientů s časným (HR pozitivním, HER2 negativním) karcinomem prsu, kteří jsou ve vysokém riziku relapsu onemocnění.

Dle ESMO MCBS Scorecards[10] je míra klinického přínosu abemaciklibu v kombinaci s ET u pacientů s časným (HR pozitivními, HER2 negativními) karcinomem prsu, s vysokým rizikem relapsu onemocnění, s ohledem na výsledky ve studii monarchE, ohodnocena **stupněm A**, tj. terapeutická intervence s vysokým klinickým přínosem.

** Hodnocení zahraničních agentur nejsou závazná pro hodnocení v ČR.*

Identifikace relevantních komparátorů

Na základě tuzemských[4] a zahraničních[3,5] terapeutických doporučení a s ohledem na platné podmínky úhrady jednotlivých léčiv užívaných u pre/perimenopauzálních + postmenopauzálních pacientek s karcinomem prsu s HR pozitivními, HER2 negativními receptory, jsou vhodnými (trvale hrazenými) komparátory v adjuvantní terapii časných stádii karcinomu prsu (s vysokým rizikem relapsu) **tamoxifen a monoterapie inhibitorem aromatázy** (letrozol, anastrozol).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost LP VERZENIOS (léčivá látka abemaciklib) v kombinaci s adjuvantní endokrinní terapií (ET) byla hodnocena v randomizované, otevřené studii fáze III, **monarchE** [6,7] u pacientů s HR pozitivním, HER2 negativním časným karcinomem prsu s postižením uzlin a s vysokým rizikem rekurence oproti standardní, samostatně užívané ET.

Do studie bylo randomizováno 5 637 pacientů v poměru 1:1 k 2letému užívání abemaciklibu (2x denně 150mg) v kombinaci s ET dle volby lékaře, nebo k užívání standardní ET v monoterapii.

Podskupina pacientů, pro kterou je požadována úhrada, odpovídá kohortě 1 z registrační studie monarchE (Harbeck et al, 2021)[7], která představovala 91 % ITT populace.

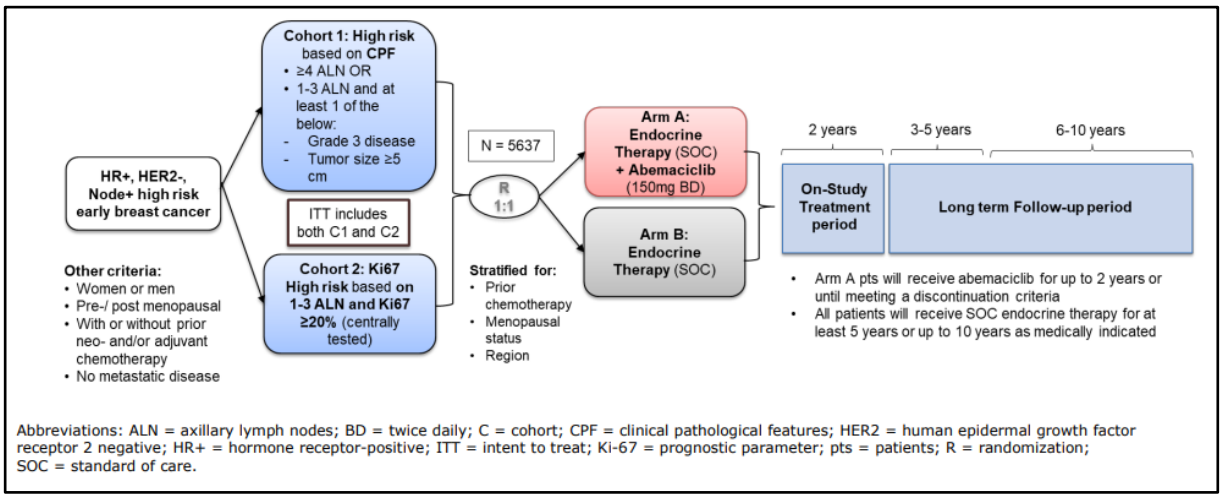
Vysoké riziko rekurence v kohortě 1 bylo definováno klinickými a patologickými znaky: buď ≥ 4 pALN (pozitivní axilární lymfatické uzliny), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: velikost nádoru ≥ 5 cm nebo histologický stupeň (*grade*) 3.

Randomizace byla stratifikována:

- podle předchozí chemoterapie (indikace chemoterapie neoadjuvantní / adjuvantní / bez použití chemoterapie)
- podle stavu menopauzy (premenopauzální vs postmenopauzální)
- podle regionu

Muži byli stratifikováni jako postmenopauzální.

Design studie MonarchE



Abbreviations: ALN = axillary lymph nodes; BD = twice daily; C = cohort; CPF = clinical pathological features; HER2 = human epidermal growth factor receptor 2 negative; HR+ = hormone receptor-positive; ITT = intent to treat; Ki-67 = prognostic parameter; pts = patients; R = randomization; SOC = standard of care.

Základní charakteristiky zařazených pacientů

Medián věku zařazených pacientů byl 51 let (rozmezí 22–89 let), 15 % pacientů bylo ve věku 65 let a starších, 99 % byly ženy, 71 % bylo bílé rasy. 43 % pacientů bylo před menopauzou nebo perimenopauzální. Většina pacientů obdržela předchozí chemoterapii (36 % neoadjuvantní, 62 % adjuvantní) a předchozí radioterapii (96 %). Pacientům před randomizací bylo povoleno absolvovat až 12 týdnu adjuvantní ET. Mezi úvodní ET, kterou pacienti obdrželi, patřily inhibitory aromatázy (69 %) (zastoupeno letrozolem (39 %), anastrozolem (22 %) nebo exemestanem (8 %) a tamoxifen (31 %) dle volby ošetřujícího lékaře.

65 % pacientů mělo 4 a více pozitivních lymfatických uzlin, 41 % mělo nádor histologického stupně (grade) 3 a 24 % mělo v době chirurgického zákroku patologickou velikost nádoru ≥ 5 cm.

Primární sledovaný parametr: přežití bez invazivního onemocnění (*invasive disease-free survival*, IDFS) v ITT populaci, definované jako doba od randomizace do prvního výskytu ipsilaterální rekurence invazivního karcinomu prsu, regionální rekurence invazivního karcinomu prsu, vzdálené rekurence, kontralaterálního invazivního karcinomu prsu, druhého primárního invazivního karcinomu jiného než karcinom prsu, nebo smrti z jakýchkoli příčin.

Hlavní sekundární sledovaný parametr: přežití bez vzdáleného relapsu (*distant relapse free survival*, DRFS) v ITT populaci definované jako doba od randomizace do prvního výskytu vzdálené rekurence nebo úmrtí z jakýchkoli příčin.

Další sekundární sledované parametry zahrnovaly hodnocení celkového přežití (OS), bezpečnosti a pacienty reportované výsledky léčby (*patients reported outcomes*, PRO).

Výsledky sledovaných parametrů účinnosti u hodnocené populace (kohorta 1):

- poslední ukončení sběru dat k 1. 4. 2021 – publikována i první předběžná analýza pro parametr OS
- Medián trvání následného sledování byl 6 měsíců v kohortě 1

	ABE + ET **n = 2 555**	**Samotná ET** **n = 2 565**
Přežití bez invazivního onemocnění (IDFS)[1]		
Počet pacientů s událostí (n, %)	218 (8,5)	318 (12,4)
Poměr rizik (95 % CI)	**0, 680 (0,572-0,808)**	
IDFS ve 24 měsících (%)	92,6	89,6

Přežití bez vzdáleného relapsu (DRFS)[1]		
Počet pacientů s událostí (n, %)	179 (7,0)	266 (10,4)
Poměr rizik (95 % CI)	**0,669 (0,554-0,809)**	
DRFS ve 24 měsících (%)	94,1	91,2
Celkové přežití (OS)[8]		
Počet pacientů s událostí (n, %)	90 (3,5)	88 (3,4)
Poměr rizik (95 % CI)	**1,044 (0,778-1, 401)**	

ABE, abemaciklib; ET, endokrinní terapie; IDFS, invasive-disease free survival; DRFS, distant relapse-free survival; CI, konfidenční interval; OS, celkové přežití

Výsledky dle předchozí (úvodní) hormonální léčby[8]:

	Léčba TX		**Léčba IA**	
	ABE + ET (n = 783)	**Samotné ET (n = 805)**	**ABE + ET (n = 1753)**	**Samotné ET n = 1725)**
IDFS				
Počet pacientů s událostí (n)	59	110	158	206
Poměr rizik (95 % CI)	0,537 (0,392, 0,737)		0,760 (0,618, 0,935)	
IDFS ve 24 měsících (%)	94,1	89,2	91,9	89,9
DRFS				
Počet pacientů s událostí (n)	50	93	129	171
Poměr rizik (95 % CI)	0,539 (0,383, 0,761)		0,748 (0,595, 0,94)	
IDFS ve 24 měsících (%)	95,0	91,0	93,6	91,4

TX, tamoxifen; IA, inhibitor aromatázy; ABE, abemaciklib; ET, endokrinní terapie; IDFS, invasive-disease free survival; DRFS, distant relapse-free survival; CI, konfidenční interval; HT, hormonální terapie

S přihlédnutím k výsledkům v tabulce výše se jeví, že efekt abemaciklibu není ovlivněn typem předchozí ET, tj. přínos kombinovaného režimu byl pozorován bez ohledu na použitou ET (tamoxifen vs. inhibitory aromatázy). Nicméně typ podané ET není stratifikačním faktorem, nebyla tedy v rámci uvedených podskupin zachována randomizace a výsledky je vhodné interpretovat s přihlédnutím k této skutečnosti. Dle analýzy podskupin (DCO 04/2021) byl přínos terapie v podskupinách, s ohledem, na něž byla stratifikována randomizace (předchozí chemoterapie v neo-/adjuvanci, stavu menopauzy, geografického regionu), konzistentní[8].

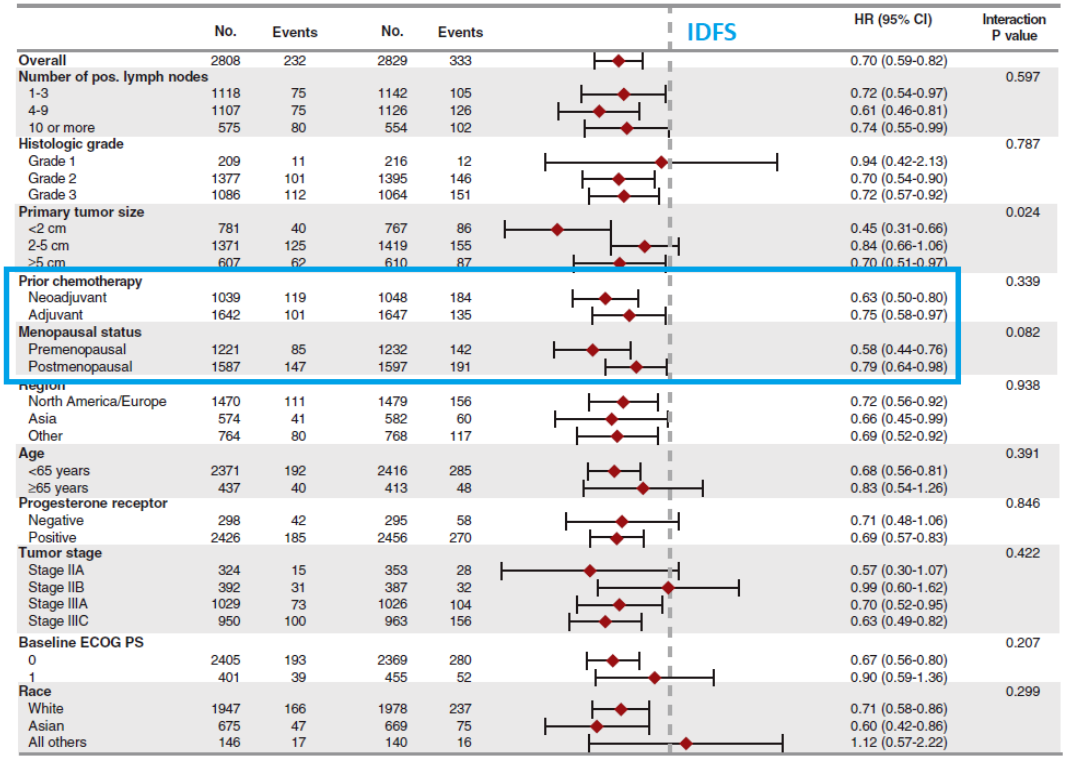


Figure 1. Invasive disease-free survival (IDFS) in the intent-to-treat (ITT) population at additional follow-up 1 (AFU1).
CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ET, endocrine therapy; HR, hazard ratio.

Po ukončení léčby ve studii pokračovalo v další post-studijní léčbě v čase analýzy (k 1. 4. 2021) 80,7 % pacientů v rameni s abemaciklibem + ET a 80,7 % pacientů v rameni samotné ET. Mezi studijními rameny nebyly významné rozdíly v indikované navazující léčbě. Nejčastější navazující léčbou byla ET, a dále chemoterapii dostalo po ukončení léčby ve studii 3,3 % v rameni s abemaciklibem + ET a 4,0 % pacientů v rameni se samotnou ET.[8]

Bezpečnost:

V registrační studii monarchE ukončilo terapii abemaciklibem z jakéhokoliv důvodu celkem 30,4 % pacientů ve 24. měsíci. Nejčastějšími nežádoucími účinky stupně ≥ 3 (s výskytem> 2,0 %) v rameni abamaciklib + ET zahrnovaly neutropenii, leukopenii, průjem, lymfopenii a únavu.

Po vydání 1. HZ byla Ústavu předložena aktualizace dat v parametrech IDFS a DRFS (v režimu OT) s delším mediánem následného sledování (FU 2 roky). Z předložených výstupů vyplývá, že Kaplan-mayerovy křivky se pro oba parametry dále proporcionálně oddalují a je patrné snížení absolutního rizika (HR) v porovnání s předchozí analýzou. Výsledky v parametru OS jsou i nadále nezralé. Bezpečnostní profil je konzistentní s předchozími údaji.

Závěr Ústavu ke studii monarchE:

Registrační studie monarchE prokázala statisticky i klinicky významný přínos adjuvantní terapie abemaciklibem v kombinaci se standardní ET v požadované indikaci ve smyslu prodloužení doby do invazivního onemocnění (IDFS), a dále v prodloužení přežití bez vzdáleného relapsu (DRFS), oproti samostatně podávané ET.

Vliv adjuvantní terapie abemaciklibem společně s ET na celkové přežití je dosud s ohledem na nezralost dat ve sledovaném sekundárním parametru OS provázen nejistotou. Ústav v tomto souhlasí s žadatelem,

že tato situace je očekávatelná vzhledem k dostupné délce sledování pacientů ve studii a obecnému přežívání pacientů v rámci adjuvantně podávané terapií.

Bezpečnostní profil kombinace abemaciklibu s ET v se jeví podobný bezpečnostnímu profilu zjištěnému u kombinace abemaciklib + ET v léčbě pokročilého onemocnění, včetně výskytu a četnosti výskytu nežádoucích příhod jako průjem, neutropenie, žilní tromboembolie. Ve studii **monarchE** tedy nebyla identifikována nová bezpečnostní rizika posuzované intervence.[6]

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy. V tuto chvíli nejsou dostupná data to účinnosti pro cílovou populaci pacientů.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací.

Ústav pouze doplňuje, že nezralost dat o celkovém přežití (OS) představuje dosud nejistotu ohledně konečného efektu adjuvantního abemaciklibu přidaného k ET na přežívání pacientek s vysoce rizikovým časným karcinomem prsu. Ústav dále dodává, že jak vyplývá z dostupných podkladů o celkovém přežívání pacientů ze studie monarchE (Harbeck et al., 2022)[14], přidání abemaciklibu ke standardní ET u vysoce rizikové populace definované v kohortě 1 nemá významnější negativní vliv na celkové přežití.

Posouzení inovativnosti

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je **terapie pokročilého HER2 negativního karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních receptorů.**

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib), a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

0,3 g

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky abemaciklib byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) dle WHO. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace".

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO [11,12,13]	Doporučené dávkování dle SmPC [1]
abemaciklib	**L01EF03**	**300,0000 mg**	2x denně, kontinuálně	0,3 g	Při použití v kombinaci s endokrinní terapií je doporučená dávka abemaciklibu **150 mg dvakrát denně.** Přípravek Verzenios se má podávat nepřetržitě.
ribociklib	L01EF02	450,0000 mg	cyklické (ve 28-denních cyklech)	0,45 g	**600 mg** (3 potahované tablety o síle 200 mg) ribociklibu jednou denně **po dobu 21 dnů** následováno 7denní přestávkou, **cyklus** má tedy celkem **28 dnů**
palbociklib	L01EF01	93,7500 mg	cyklické (ve 28-denních cyklech)	94 mg	**125 mg** palbociklibu jednou denně **po dobu 21 dnů** následováno 7denní přestávkou v léčbě, **cyklus** má tedy celkem **28 dnů**

Dávkování abemaciklibu, ribociklibu a palbociklibu dle aktuálních doporučení[4,5] odpovídá jejich doporučenému dávkování dle SmPC[1].

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje **ODTD abemaciklibu ve výši 300,000 mg, frekvence dávkování 2x denně (po 150 mg).**

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

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

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

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

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

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Není předmětem žádosti.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku VERZENIOS 150MG TBL FLM 28 a je ve výši 1 367,2554 Kč za ODTD.

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků (dále jen „posuzovaná skupina“) byly zařazeny léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků dostupných se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky 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 1. čtvrtletí 2022.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
abemaciklib	**300 mg**	VERZENIOS 150MG TBL FLM 28	**19 141,57532000 Kč**	**14,00000000**	**Německo**

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***abemaciklib*** (ODTD 300 mg)
Frekvence dávkování: 2x denně
Interval: od 75 mg do 300 mg

300 mg (ODTD)	1 367,2554 Kč (1 9141,57532000/14,00000000)
150 mg (výchozí pro ODTD)	683,6277 Kč (1 367,2554 Kč/2)
100 mg	455,7518 Kč (683,6277 Kč/150*100)
75 mg (hraniční fiktivní síla)	341,8139 Kč (683,6277 Kč/150*75)
50 mg	265,6753 Kč (341,8139 Kč*(50/75)^{0,621488})

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***ribociklib*** (ODTD 450 mg)
Frekvence dávkování: 3 tbl o síle 200 mg 1x denně po dobu 21 dní
Interval: od 100 mg do 400 mg

450 mg (ODTD)	1 367,2554 Kč
200 mg (výchozí pro ODTD)	607,6691 Kč (1 367,2554 Kč/450*200)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***palbociklib*** (ODTD 93,7500 mg)
Frekvence dávkování: 125 mg 1x denně po dobu 21 dní
Interval: od 62,5 mg do 250 mg

93,75 mg (ODTD)	1 367,2554 Kč
125 mg (výchozí pro ODTD)	1 823,0072 Kč (1 367,2554 Kč/93,75*125)
100 mg	1 458,4058 Kč (1 823,0072 Kč/125*100)
75 mg	1 093,8043 Kč (1 823,0072 Kč/125*75)

koeficient dle vyhlášky = $(S/SI)^{0,621488}$, kde S je posuzovaná síla a SI je síla odpovídající hranici intervalu

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu dle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Úhrada byla stanovena koeficientem podle ustanovení § 19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. pro síly mimo interval.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 10,86 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Rumunsku a Maďarsku.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění
Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění
Žádná z léčivých látek v posuzované skupině není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

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

Kód SÚKL	*Název*	*Doplněk názvu*	*Návrh žadatele: JUHR (Kč)*	*Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)*	*UHR v SCAU (Kč)*
0238306	*VERZENIOS*	*100MG TBL FLM 28*	*16 864,73*	***12 761,05***	*14 947,10*
0238308	*VERZENIOS*	*150MG TBL FLM 28*	*23 758,33*	***19 141,58***	*22 420,65*
0238304	*VERZENIOS*	*50MG TBL FLM 28*	*9 831,10*	***7 438,91***	*8 661,06*

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku VERZENIOS v kombinaci s endokrinní terapií ve srovnání s endokrinní terapií samotnou v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii HR+, HER2- karcinomu prsu, s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl Markovův model, celoživotní (49 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie monarchE, Johnston et al., 2020[6]. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí log-logistické funkce (závislý model) pro IDFS, Weibullova rozdělení pro TTD (komparátor) a generalizované gama funkce pro TTD (hodnocená terapie). Celkové přežití bylo modelováno dle přežití běžné populace. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studií monarchE, monarch3 a dalších. Ve studii monarchE byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

<table>
<tr><td rowspan="3">Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity</td><td colspan="2">Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.</td></tr>
<tr><td>Délka života dle klinické evidence v části 3.4</td><td>Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části F-4.2 Strukturovaného podání</td></tr>
<tr><td colspan="2">Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života, jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu cost-utility</td></tr>
</table>

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii a její administraci, podpůrnou léčbu, diagnostiku, terminální péči, management nežádoucích účinků, hospitalizace a terapii následných linií. Zdrojem pro určení nákladů byla především studie MONARCH 2, náklady na hodnocený přípravek představovaly 19 730 Kč/28 tbl (vážený průměr dle zastoupení jednotlivých balení; kalkulace Ústavu ke dni 12. 5. 2022).
V žadatelem představeném základním scénáři (předloženém dne 1. 8. 2022 v reakci na výzvu k součinnosti) hodnota ICER činila 564 053 Kč/QALY ve srovnání se samotnou endokrinní terapií (ET). K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Údaje o účinnosti

Studie monarchE neprokázala statisticky významný přínos hodnocené terapie pro celkové přežití. Naproti tomu žadatelem preferovaný základní scénář uvažuje přínos hodnocené terapie ve výši 2,65 LYG. I při Ústavem preferovaném konzervativnějším nastavení extrapolací model předpokládá přínos hodnocené terapie ve výši 1,5 LYG. Výše přínosu terapie je proto velmi nejistá a přínos přesahující Ústavem níže uváděnou hodnotu 0,53 je i při zohlednění aktuálních dat ze studie monarchE předložených žadatelem dne 29. 11. 2022 (č. j. sukl264265/2022) nepravděpodobný.

Extrapolace

Ústav se přiklání k mírně konzervativnějšímu způsobu extrapolace IDFS pomocí Weibullova rozdělení (sdružený model), které vizuálně vykazuje velmi dobrou přilnavost i hodnoty informačních kritérií a s ohledem na ukončení terapie po 2 letech se konzervativnější nastavení jeví jako vhodnější. Ústav rovněž preferuje konzervativnější nastavení kratší doby přetrvávání efektu terapie, konkrétně nastavení, kde efekt léčby začíná vyhasínat ve 3 letech a zcela vymizí 8 let po zahájení terapie.

Náklady

Ústav upravil náklady dle aktuálních cenových referencí (tj. uvažuje náklady na hodnocenou terapii ve výši 19 789,55 Kč (vážený průměr dle zastoupení jednotlivých balení; aktuální kalkulace Ústavu).
Ústav konstatuje, že je mu z úřední činnosti známo, že náklady na následnou terapii léčivými přípravky IBRANCE, KISQALI a VERZENIOS jsou ovlivněny dohodami o limitaci nákladů, viz správní řízení vedená pod sp. zn. SUKLS212963/2020, SUKLS116543/2020 a SUKLS286654/2020. Náklady vstupující do modelu na následnou terapii nejsou z toho důvodu relevantní.

Výsledky analýzy

Ústav s ohledem na nedostatky popsané výše provedl změnu nastavení v předloženém modelu analýzy nákladové efektivity. Za relevantní považuje Ústav výsledek analýzy nákladové efektivity s následujícím nastavením: extrapolace IDFS pomocí Weibullova rozdělení, efekt léčby začíná vyhasínat ve 3 letech a zcela vymizí 8 let po zahájení terapie a náklady na balení LP VERZENIOS ve výši 19 789,55 Kč.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	1 405 774 Kč	9,644	-	-	**-**
Endokrinní terapie	851 903 Kč	9,116	553 871 Kč	0,53	**1 049 337**

Ústav rovněž posoudil scénář, ve kterém zohlednil veřejné náklady na léčbu LP VERZENIOS v adjuvantní léčbě a současně reálné náklady na následnou terapii léčivými přípravky IBRANCE, KISQALI a VERZENIOS, které jsou Ústavu známé z úřední činnosti ze správních řízení sp. zn. SUKLS212963/2020, SUKLS116543/2020 a SUKLS286654/2020. Tento scénář ukazuje, že výsledný ICER leží nad hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY.
Na základě výše uvedeného nelze LP VERZENIOS v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele
Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře leží pod hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY, a to i v případě zohlednění reálných nákladů na následnou terapii, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti. Scénář je (při zohlednění reálných nákladů na následnou terapii) relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity
Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek časový horizont a přechodové pravděpodobnosti do stavu nemetastatické rekurence.

Zásadní nedostatky předložené analýzy
Nebyly shledány.

Závěr analýzy
Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku VERZENIOS v kombinaci s endokrinní terapií ve srovnání s endokrinní terapií samotnou v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii HR+, HER2- karcinomu prsu, s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence ukazuje ICER ve výši 1 049 337 Kč/QALY.
Uvedený scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, jelikož náklady na následnou léčbu jsou ovlivněny existencí cenového ujednání.

Ústav posoudil scénář, ve kterém zohlednil veřejné náklady na hodnocenou intervenci a zároveň náklady na následnou léčbu ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správních řízení sp. zn. SUKLS212963/2020, SUKLS116543/2020 a SUKLS286654/2020. Tento scénář ukazuje, že výsledný ICER překračuje hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY.
Ústav rovněž posoudil scénář s navrženým finančním ujednáním a zároveň se zohledněním reálných nákladů na LP IBRANCE, KISQALI a VERZENIOS v následné léčbě (dle sp. zn. SUKLS212963/2020, sp. zn. SUKLS116543/2020 a sp. zn. SUKLS286654/2020). Scénář ukazuje výsledek ICER pod hodnotou 1,2 milionu Kč/QALY. Tento scénář (při zohlednění reálných nákladů na následnou terapii) je relevantní pro hodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy všechny předmětné smlouvy. **Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.**

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

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku VERZENIOS v kombinaci s endokrinní terapií ve srovnání s endokrinní terapií samotnou v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii HR+, HER2- karcinomu prsu, s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence. Velikost cílové populace byla na základě epidemiologických údajů z evropských registrů a registru SVOD odhadnuta na 312 pacientů ročně a penetrace na trh představovala 40 až 92 %, čemuž odpovídá 125 až 288 pacientů zahajujících léčbu v letech 1 až 5. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii LP VERZENIOS (včetně následných linií). Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 19 730 Kč/28 tbl (kalkulace Ústavu ke dni 12. 5. 2022 – vážený průměr dle zastoupení jednotlivých balení).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 25,1 až 175,7 mil. Kč v prvních pěti letech.

Posouzení předložené analýzy

Náklady

Žadatel předpokládal výši úhrady za 28 tbl (vážený průměr dle zastoupení jednotlivých balení) ve výši 19 730 Kč. Dle aktuálních kalkulací Ústavu tento vážený průměr činí 19 789,55 Kč.

Ústav konstatuje, že je mu z úřední činnosti známo, že náklady na následnou terapii léčivými přípravky IBRANCE, KISQALI a VERZENIOS jsou ovlivněny dohodami o limitaci nákladů, viz správní řízení vedená pod sp. zn. SUKLS212963/2020, SUKLS116543/2020 a SUKLS286654/2020. Tyto náklady vstupovaly rovněž do analýzy dopadu na rozpočet. Z toho důvodu nelze náklady považovat za relevantní.

Výsledky a nejistota analýzy

Výsledek analýzy předložený žadatelem nepovažuje Ústav za relevantní z důvodu, že náklady na následnou léčbu jsou ovlivněny cenovým ujednáním.

Ústav níže uvádí výsledek scénáře předloženého dne 1. 8. 2022 v reakci na výzvu k součinnosti. Reálný výsledek však s ohledem na existenci cenových ujednání u CDKi v následné léčbě v rameni komparátoru bude vyšší.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (scénáře předloženého dne 1. 8. 2022 v reakci na výzvu k součinnosti).

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů zahajujících léčbu ET	125	251	264	276	288

	Náklady ET (mil. Kč)	0,6	5,2	14,7	28,6	46,4
	Náklady celkem (mil. Kč)	0,6	5,2	14,7	28,6	46,4
Svět s intervencí	Počet pacientů zahajujících léčbu HI	125	251	264	276	288
	Náklady HI (mil. Kč)	25,7	114,6	189,6	212,2	222,2
	Náklady celkem (mil. Kč)	25,7	114,6	189,6	212,2	222,2
	Dopad na rozpočet (mil. Kč)	**25,1**	**109,4**	**174,9**	**183,7**	**175,7**

ET – endokrinní terapie, HI - hodnocená intervence

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář je (při zohlednění reálných nákladů na následnou terapii) relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na následnou terapii, které jsou ovlivněny dohodami o limitaci nákladů.

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže uvádí přehled správních řízení vedených v indikaci karcinomu prsu.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS26195/2012	TYVERB	karcinom prsu	neutrální
SUKLS81971/2013	AFINITOR	karcinom prsu	116–209 mil. Kč (celkem 861 mil.)
SUKLS142893/2016	HALAVEN	karcinom prsu	30 mil. Kč ročně
SUKLS127371/2017	PERJETA	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS255192/2017	KADCYLA	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS141283/2018	FASLODEX	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS142893/2018	PERJETA	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS308886/2019	NERLYNX	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS71859/2020	KADCYLA	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS116543/2020	KISQALI	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS212963/2020	IBRANCE	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS286654/2020	VERZENIOS	karcinom prsu	dohoda s plátci
SUKLS122791/2021	PHESGO	karcinom prsu	dohoda s plátci

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, **že stanovení úhrady léčivému přípravku není s ohledem na reálný dopad na rozpočet v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Ústav dne 14. 9. 2022 takovéto vyjádření od účastníka VZP obdržel. Nicméně dne 1. 2. 2023 byla Ústavu předložena smlouva, resp. odkaz na Registr smluv, kde byla tato smlouva uzavřená mezi žadatelem a účastníkem VZP zveřejněna. Ústav dále uvádí, že smlouva o limitaci nákladů byla uzavřena i se Svazem zdravotních pojišťoven. Vzhledem k tomu Ústav považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku VERZENIOS v kombinaci s endokrinní terapií ve srovnání s endokrinní terapií samotnou v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii HR+, HER2- karcinomu prsu, s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence odhaduje 125 až 288 pacientů ročně zahajujících léčbu hodnocenou terapií a ukazuje při oficiálních úhradách výsledek přibližně ve výši 25,1 až 175,7 milionů Kč v prvních pěti letech. Tento výsledek však nelze považovat za relevantní. Reálný výsledek by byl s ohledem na existenci cenových ujednání u CDKi v následné léčbě v rameni komparátoru vyšší. Při zohlednění žadatelem navrženého finančního ujednání vychází naopak výsledek příznivější.

Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

Žadatel požaduje rozšíření stávajících podmínek úhrady o následující bod (viz podtrženo):

S

P: Abemaciklib je hrazen v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:

1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.

2) v kombinaci s fulvestrantem A) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, B) u žen, které dostávaly předchozí hormonální

léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone). Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.

3) v kombinaci s endokrinní terapií v adjuvantní léčbě dospělých pacientů s časnými stádii HR+, HER2- karcinomu prsu, s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost ≥ 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru ≥ 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3.

Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U žen před menopauzou nebo peri-menopauzálních žen se má endokrinní terapie kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH).

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a ustanovení § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil LP VERZENIOS tyto podmínky úhrady (nově stanovená indikace je uvedena tučně):

S

P: Abemaciklib je hrazen:

A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:

1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.

2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).

Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.

B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit):

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „**S**“. 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. 11 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 karcinomu prsu.

Indikační omezení:

Ústav rozšířil podmínky úhrady o požadovanou indikaci léčby dospělých pacientů s časným stádiem karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence.

Ústav stran znění podmínek úhrady v předmětné indikaci (viz výše bod B) indikačního omezení, vyznačeno tučně) uvádí, že text indikačního omezení je v souladu se SmPC LP VERZENIOS [1] a s aktuálními odbornými terapeutickými doporučeními [3,4,5] a je podložen vstupními kritérii a výsledky registrační studie monarchE [6,7]. Omezení úhrady na pacienty s vysokým rizikem rekurence vychází ze vstupních kritérií podkladové studie, kde je toto riziko definováno klinickými a patologickými znaky: ≥ 4 pALN (pozitivní axilární lymfatické uzliny), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: velikost nádoru ≥ 5 cm nebo histologický stupeň (grade) 3.

Omezení úhrady na pacienty s výkonnostním stavem 0-1 dle ECOG, a rovněž podmínka užívání adjuvantní léčby s přidáním abemaciklibu v maximální délce 24 měsíců, která je časově vymezena, reflektuje design registrační studie [6,7].

Podmínky úhrady v již hrazené indikaci (lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2) Ústav ponechal ve znění, v jakém byly stanoveny, neboť nenalezl důvod k jejich změně.

K výroku 1.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238306	VERZENIOS	100MG TBL FLM 28

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib) s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 12 761,05 Kč.**

Jak je uvedeno v části *„Stanovení výše úhrady*" tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, 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.

Ústavem stanovená výše úhrady (12 761,05 Kč) posuzovaného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (16 864,73 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je proto rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a, b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.
2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to

v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

Odůvodnění:
Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto dokumentu.

K výroku 2.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238308	VERZENIOS	150MG TBL FLM 28

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib) s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 19 141,58 Kč.**

Jak je uvedeno v části „*Stanovení výše úhrady*“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, 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.

Ústavem stanovená výše úhrady (19 141,58 Kč) posuzovaného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (23 758,33 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je proto rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a, b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.
2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

Odůvodnění:
Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto dokumentu.

K výroku č. 3

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238304	VERZENIOS	50MG TBL FLM 28

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib).

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů cyklin-dependentní kinázy (tj. s obsahem léčivých látek palbociklib, ribociklib a abemaciklib) s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 7 438,91 Kč.**

Jak je uvedeno v části *„Stanovení výše úhrady*" tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, 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.

Ústavem stanovená výše úhrady (7 438,91 Kč) posuzovaného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (9 831,10 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je proto rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a, b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S
P: Abemaciklib je hrazen:
A) v indikaci lokálně pokročilého (neresekovatelného) nebo metastazujícího karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory a negativního na receptor HER2, ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1:
1) v kombinaci s letrozolem nebo anastrozolem jako (iniciální) hormonální terapie u postmenopauzálních žen, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby.
2) v kombinaci s fulvestrantem a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny, b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jsou s ohledem na celkový stav vhodné k podání intenzivnější/účinnější kombinační léčby (podání monoterapie inhibitorem aromatázy by u nich znamenalo nedostatečnou léčbu). U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s agonistou hormonu uvolňujícího luteinizační hormon (LHRH - luteinizing hormone releasing hormone).
Pro oba body platí: léčba je hrazena do progrese onemocnění.
B) v indikaci adjuvantní léčby časného stádia karcinomu prsu pozitivního na hormonální receptory (HR+) a negativního na receptor HER2 (HER2-) s postižením uzlin a vysokým rizikem rekurence definovaným buď jako přítomnost nejméně 4 pozitivních axilárních lymfatických uzlin (pALN), nebo 1–3 pALN a alespoň jedno z následujících kritérií: a) velikost nádoru nejméně 5 cm nebo b) histologický stupeň (grade) 3, a to v kombinaci s endokrinní terapií u dospělých pacientů ve výkonnostním stavu dle ECOG 0-1. Terapie abemaciklibem v rámci adjuvantní léčby je hrazena v maximální délce 24 měsíců. U pre- nebo perimenopauzálních žen je třeba endokrinní léčbu kombinovat s LHRH agonistou.

Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

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

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

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová
koordinátor správních řízení
pověřena vedením 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 6.3.2023
Vyhotoveno dne 8.3.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová