



Vyvěšeno dne: 22. 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:

Astellas Pharma Europe B.V

IČ: 28053775

Sylviusweg 62, 2333 Leiden,

Nizozemské království

zastoupen:

Astellas Pharma s.r.o.

IČ: 26432765

Rohanské nábřeží 678/29, 180 00 Praha 8

(dále jen „žadatel“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „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 léčivého přípravku:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňěk názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

podané dne **24. 6. 2022** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS134712/2022 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.

a) zařazuje léčivý přípravek:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňěk názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

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 léčivé látky enzalutamid**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku nemění úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 61 386,28 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 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.“) tomuto **léčivému přípravku nemění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění, které zůstávají stanoveny takto:**

S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti 0-2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předlčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese onemocnění dle kritérií RECIST nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody);
- 2) u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG po selhání androgenní deprivací terapie, u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle kritérií RECIST.

b)

V souladu s ustanovením § 15 odst. 10 písm. a) a ustanovením § 39b odst. 11 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje jednu další úhradu ze zdravotního pojištění léčivého přípravku**

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňěk názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

ve výši 57 094,80 Kč

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2, ustanovení § 35 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky jedné další úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

V

S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců, kontinuálně léčených androgen-deprivační terapií (LHRH analogy či antagonisty nebo po orchiektomii);
- 2) v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) u pacientů s metastatickým, hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. ADT je užívána před nasazením enzalutamidu nejdéle po dobu 6 měsíců pro metastatické onemocnění anebo celkově 3 roky.

Pro obě indikace platí následující: Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do progresse onemocnění dle kritérií RECIST nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity.

Odůvodnění

Dne 24. 6. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňěk názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

(dále jen „XTANDI“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS134712/2022.

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

Dne 5. 9. 2022 Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatrování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení klinické evidence a analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet a usnesením č. j. sukl187509/2022 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **13. 9. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 10 dní, případně do doby dodání podkladů, podle toho, která situace nastane dříve. Žadatel svou žádost odůvodnil časovou náročností na přípravu odpovědi na výzvu k součinnosti a úpravy analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet.

Dne **14. 9. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl196762/2022 předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **27. 9. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 5. 9. 2022 a žádost o povolení změny obsahu podání, spočívající ve stanovení úhrady v indikacích M0 CRPC a mHSPC na úrovni jedné další úhrady.

Ústav se k odpovědi žadatele na výzvu k součinnosti blíže vyjadřuje v části „Hodnocení klinického přínosu“ a v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.

Dne **29. 9. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl209567/2022 požadovanou změnu povolil. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 27. 9. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **10. 10. 2022** Ústav do spisu vložil do spisu pod č. j. sukl220287/2022 cenové reference pro stanovení jedné další úhrady.

Dne **31. 10. 2022** Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl237237/2022, ve které navrhl léčivému přípravku XTANDI jednu další úhradu ze zdravotního pojištění nepřiznat, neboť uvedený léčivý přípravek v posuzovaných indikacích nesplňoval podmínku účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl237241/2022. 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 níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne **10. 11. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 75 dní, případně do doby dodání podkladů, podle toho, která situace nastane dříve. Žadatel uvedl, že za účelem limitace nákladů na LP XTANDI na úroveň komparátoru LP ERLEADA vstoupí v těchto dnech v jednání ze zdravotními pojišťovnami.

Dne **14. 11. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl250217/2022 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **26. 1. 2023** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odkaz na smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami zajišťující nákladovou efektivitu léčivého přípravku XTANDI, zveřejněné v registru smluv. Žadatel uvádí, že s ohledem na uzavřené smlouvy lze považovat léčivý přípravek XTANDI za nákladově efektivní intervenci v posuzovaných indikacích a rovněž dopad na rozpočet lze považovat za

neutrální, až náklady šetřící. Žadatel dále předkládá aktualizovanou analýzu dekrementu nákladů při zohlednění smluv, kterou označil jako obchodní tajemství, proto ji Ústav nezveřejnil. Zároveň žadatel žádá, aby Ústav pokračoval v předmětném správním řízení.

Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí a konstatuje, že lze léčivému přípravku XTANDI přiznat jednu další úhradu v předmětných indikacích, neboť na základě předložených smluv splňuje podmínku nákladově efektivní intervence. Podrobněji viz část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **27. 1. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 26. 1. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **16. 2. 2023** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl44348/2023, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl44367/2023 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. Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **20. 2. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém uvádí, že plně souhlasí se zhodnocením provedeným Ústavem a nemá k hodnotící zprávě žádné námítky, proto se vzdává práva na vyjádření.

Dne **21. 2. 2023** Ústav obdržel podání účastníků Svaz a VZP, ve kterém se vzdávají svého práva na vyjádření se ke druhé hodnotící zprávě.

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

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC Xtandi. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL [cit. 2022-09-20]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP v zásadě terapeuticky zaměnitelných s LL enzalutamid, sp. zn. SUKLS288531/2016, ze dne 25. 12. 2016, právní moci nabylo dne 30. 03. 2018.
3. Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP XTANDI, sp. zn. SUKLS308167/2019, ze dne 25. 11. 2019, právní moci nabylo dne 14. 01. 2020.
4. Novotvary 2018 ČR, Česká republika: ÚZIS [cit. 2022-09-08]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008352/novotvary2018.pdf>.
5. Hradil a spol. Diagnostika a staging karcinomu prostaty. Onkologie 2014; 8(1): 15–18.
6. Karcinom prostaty_Masarykův Onkologický Ústav_2022.
7. Parker et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.

8. *Figueiredo et al. Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Current Challenges and Trends. Clin Drug Investig. 2022 Aug;42(8):631-642. doi: 10.1007/s40261-022-01178-y.*
9. *Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubný novotvar prostaty. 28. vydání. Platnost od 1. 3. 2022. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.*
10. *EAU Guidelines for prostate cancer. Cit. 2022-09-08. Dostupné z: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>.*
11. *NCCN - Guidelines, Prostate Cancer, Version 4.2022. [citováno 2022-09-09]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>.*
12. *Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP NUBEQUA, sp. zn. SUKLS138362/2020, ze dne 2. 6. 2020, právní moci nabylo dne 4. 5. 2021.*
13. *Hussain et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.*
14. *Sternberg et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 Jun 4;382(23):2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa2003892.*
15. *Maggi et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Novel Hormonal Therapies for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update From Mature Overall Survival Data. Front Oncol. 2021 Jun 8;11:700258. doi: 10.3389/fonc.2021.700258.*
16. *Smith et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418. doi: 10.1056/NEJMoa1715546.*
17. *Fizazi et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Mar 28;380(13):1235-1246. doi: 10.1056/NEJMoa1815671.*
18. *Mulati et al. Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Oct 15;11:733202. doi: 10.3389/fonc.2021.733202.*
19. *Wenzel et al. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2022 Feb;25(2):139-148. doi: 10.1038/s41391-021-00395-4.*
20. *Armstrong et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2019 Nov 10;37(32):2974-2986. doi: 10.1200/JCO.19.00799.*
21. *Armstrong et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622. doi: 10.1200/JCO.22.00193.*
22. *Davis et al. ENZAMET Trial Investigators and the Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 11;381(2):121-131. doi: 10.1056/NEJMoa1903835.*
23. *Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP XTANDI, sp. zn. SUKLS170092/2021, ze dne 10. 06. 2021, právní moci nabylo dne 28. 04. 2022.*
24. *Chen et al. Comparison of Current Systemic Combination Therapies for Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer and Selection of Candidates for Optimal Treatment: A Systematic Review and*

Bayesian Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Sep 18;10:519388. doi: 10.3389/fonc.2020.519388.

25. *Rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady LP ERLEADA, sp. zn. SUKLS218404/2021, ze dne 29. 07. 2021, právní moci nabylo dne 10. 04. 2022.*
26. *Cenové reference a podklady pro stanovení výše úhrady dne 10. 10. 2022 pod č. j. sukl220287/2022.*

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Enzalutamid je kompetitivní inhibitor androgenního receptoru, který blokuje několik kroků androgenní signální dráhy. Inhibuje vazbu androgenu na jeho receptor, jadernou translokaci androgenního receptoru a následnou interakci s DNA. V důsledku toho se snižuje proliferace buněk karcinomu prostaty a dochází k regresi nádoru.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto řízení je stanovení jedné další úhrady léčivému přípravku XTANDI podávaného v kombinaci s androgen deprivační terapií (ADT) v indikacích:

- A) léčba dospělých pacientů s **nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců**
- B) léčba dospělých pacientů s **metastatickým, hormon-senzitivním karcinomem prostaty**

Požadované indikace jsou registrovanými terapeutickými indikacemi léčivého přípravku XTANDI dle SmPC¹.

Pro další trvale hrazené terapeutické indikace, zahrnující metastatický kastročně rezistentní karcinom prostaty po předchozí léčbě docetaxelem a po selhání androgenní deprivační terapie bez předchozí chemoterapie, žadatel navrhuje úhradu zachovat s odkazem na rozhodnutí v hloubkové revizi, pod sp. zn. SUKLS288531/2016² a rozhodnutí ve správním řízení pod sp. zn. SUKLS308167/2019³.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Karcinom prostaty (CaP) je nejčastějším zhoubným novotvarem u mužů, který v roce 2018 tvořil 25 % všech nových nádorových onemocnění. V roce 2018 bylo v ČR nově diagnostikováno celkem 7 938 případů, tj. 151,8 případů na 100 000 mužů, přičemž incidence CaP v dlouhodobém trendu výrazně narůstá. V souvislosti s karcinomem prostaty zemřelo v roce 2018 1 372 mužů, tj. 26,2 úmrtí na 100 000 mužů. V období 2014-2018 bylo 70 % nově diagnostikovaných CaP zachyceno v klinickém stadiu I a II, přičemž 5leté přežití léčených pacientů dosahovalo 93,5 %⁴.

Z histologického hlediska tvoří více než 95 % nádorů prostaty adenokarcinomy. Další typy zahrnují neuroendokrinní a uroteliální karcinomy, karcinosarkom, bazocelulární karcinom, lymfom nebo stromální sarkom. Pro stanovení stupně rizika rekurence se nejčastěji používá Gleasonovo skóre (GS) pro určování

stupně histologické diferenciaci nádoru, dále pak mezinárodní klasifikace TNM pro popis klinického stadia nádoru („staging“)⁵. Z hlediska rozsahu nádoru je CaP charakterizován jako lokalizovaný, lokálně pokročilý (přesahující hranice žlázy prostaty) a metastatický (s nálezem vzdálených nádorových ložisek). Na základě klinického stadia tumoru, hodnot sérové koncentrace prostatického antigenu (PSA) a GS jsou pacienti klasifikováni do prognostických skupin s nízkým, středním a vysokým rizikem^{6,7}.

Základem léčby pokročilého CaP je androgenní deprivace (ADT), které se dosahuje pomocí chirurgické nebo chemické kastrace LHRH agonisty/antagonisty. Navzdory počáteční odpovědi však u většiny pacientů dochází k progresivnímu nárůstu PSA nebo biochemické recidivě a vzniká kastračně rezistentní karcinom prostaty (CRPC). Přibližně 60 % pacientů s nemetastatickým (M0) CRPC progreduje do metastatického onemocnění do 5 let, přičemž většina z nich v prvních 3 letech⁸.

Postavení přípravku v managementu léčby

A) Nemetastatický, kastračně rezistentní karcinom prostaty (M0 CRPC) s vysokým rizikem vzniku metastatického onemocnění

i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP⁹

M0 CRPC je dle Modré knihy definován kastračním stavem pacienta (hladina testosteronu < 50 ng/ml nebo 1,7 nmol/l) a stoupající hladinou PSA (tři následné vzestupy PSA v odstupu minimálně jednoho týdne; výsledné zvýšení PSA je 2× o 50 % nad nadír a současně je výsledná hodnota PSA nad 2 ug/l) a zároveň absencí metastáz prokazatelných konvenčními zobrazovacími metodami (CT plic, břicha a malé pánve a scintigrafie skeletu).

U pacientů s M0 CRPC s vysokým rizikem vzniku metastatického onemocnění, s dobou zdvojnásobení PSA (PSA-DT) < 10 měsíců, je společně se zajištěním ADT (LHRH analoga/antagonisté nebo orchiektomie) indikován apalutamid, enzalutamid nebo darolutamid.

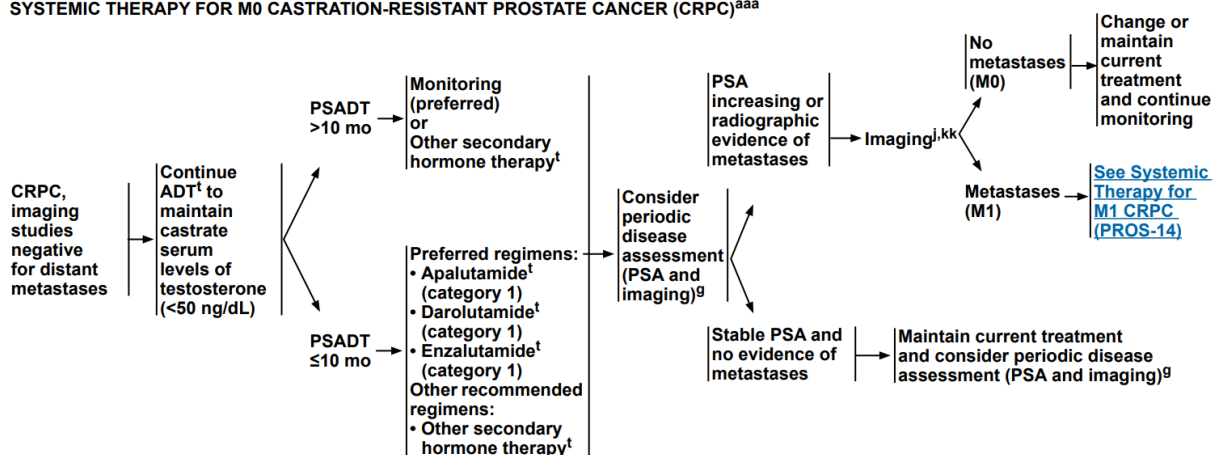
II) European Association of Urology (EAU)¹⁰

V léčbě M0 CRPC pacientů s vysokým rizikem rozvoje metastáz je s vysokou mírou doporučení („strong rating“) uváděno podávání apalutamidu, enzalutamidu nebo darolutamidu.

iii) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹

Pro M0 CRPC s vysokým rizikem metastatického onemocnění (PSA DT ≤ 10 měsíců) jsou jako preferované režimy systémové léčby uváděny apalutamid, enzalutamid nebo darolutamid (vše v kategorii 1) současně s ADT (Obr.1).

SYSTEMIC THERAPY FOR M0 CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER (CRPC)^{aaa}



Obrázek 1. Systémová terapie M0 CRPC dle NCCN.

iv) European Society for Medical Oncology (ESMO)⁷

V léčbě M0 CRPC s vysokým rizikem je doporučována terapie ADT + apalutamid, darolutamid nebo enzalutamid [vše ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 score: 3 (z pěti možných)] (Obr. 2).

| Table 1. Stage-matched therapeutic strategies | | |
|---|-----------------------------------|--|
| Localised disease | Low risk | Active surveillance Brachytherapy RP |
| | Intermediate risk | Radical RT RP Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy |
| | High risk | Active surveillance Long-term ADT + radical RT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy |
| Locally advanced disease | | Neoadjuvant ADT + radical RT + adjuvant ADT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy |
| M0 CRPC | High risk | ADT + apalutamide ADT + darolutamide ADT + enzalutamide |
| Metastatic disease | Hormone-naïve | ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide ADT for low volume ADT alone for frail patients who cannot tolerate the above treatments |
| | Castration-resistant (first line) | Bone health agent Abiraterone Docetaxel Enzalutamide ²²³ Ra for patients unfit for above treatments (and bone-only metastases) |
| | Second line or post-docetaxel | Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide ²²³ Ra |

²²³Ra, radium-223; ADT, androgen deprivation therapy; M0 CRPC, non-metastatic castration-resistant prostate cancer; RP, radical prostatectomy; RT, radiotherapy.

Obrázek 2. Terapeutické strategie v léčbě karcinomu prostaty dle ESMO.

B) Metastatický, hormon-senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

Cílem účinné terapie je oddálení přechodu z mHSPC do mCRPC.

Na základě studií LATITUDE (Fizazi et al., 2017) a CHAARTED (Kyriakopoulos et al., 2018)¹⁰ jsou definovány dva způsoby hodnocení rizikovosti metastatického CaP:

- Low/high risk (LATITUDE): High risk odpovídá přítomnosti minimálně 2 ze 3 kritérií (Gleason score ≥ 8 , přítomnost ≥ 3 kostních lézí a/nebo přítomnost viscerálních metastáz).
- Low/high volume (CHAARTED): High volume kritéria: ≥ 4 kostní metastázy (alespoň 1 mimo páteř, pánev) a/nebo viscerální metastázy.

i) Modrá kniha České onkologické společnosti ČLS JEP⁹

Modrá kniha uvádí v léčbě mHSPC primárně ADT (LHRH antagonist/agonisté nebo orchiektomie) podávanou samostatně (pouze u vybraných pacientů) nebo v kombinaci s dalšími režimy:

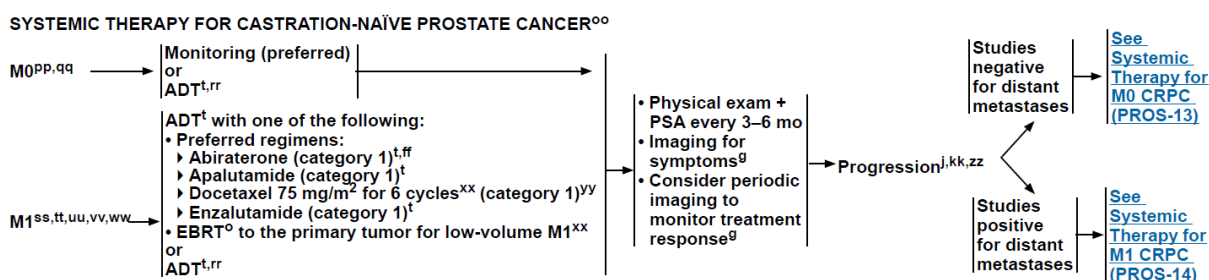
- Abirateron acetát spolu se zavedenou ADT, a to u pacientů s vysokým rizikem časně progresse, která je definovaná splněním dvou ze tří *high risk* kritérií (GS ≥ 8 , \geq tři kostní metastázy, viscerální metastázy)
- Chemohormonoterapie (ADT + docetaxel s/bez prednisonu). Chemoterapie je indikována u pacientů s vysokým rizikem časně progresse definovaným tzv. high volume kritérii: přítomnost viscerálních metastáz a/nebo ≥ 4 kostní metastázy (minimálně jedna z těchto metastáz musí být mimo pánev a páteř). Je indikováno 6 cyklů chemoterapie docetaxel s/bez prednisonu). Tato indikace docetaxelu je v současnosti off-label.
- Apalutamid nebo enzalutamid v kombinaci s ADT, a to bez ohledu na to, zda je nemoc generalizovaná již v době diagnózy nebo k ní došlo po lokoregionální léčbě a bez ohledu na rozsah metastatického onemocnění.
- U mHSPC pacientů v dobrém výkonnostním stavu (ECOG 0-1) s nově diagnostikovaným karcinomem prostaty s limitovaným metastatickým postižením (tedy nesplňujícími kritéria high-volume disease) lze zvážit i radioterapii.

II) European Association of Urology (EAU)¹⁰

V 1. linii mHSPC je i přes progresi onemocnění doporučeno pokračovat v konvenční ADT. Dále je uváděn abirateron, enzalutamid, docetaxel \pm prednison, sipuleucel-T (není dostupný v Evropě), ipatasertib (AKT inhibitor) v kombinaci s abirateronem a prednisonem. Léčba ADT v kombinaci s abirateronem (+ prednison), apalutamidem nebo enzalutamidem má vysokou míru doporučení („strong rating“).

iii) National Comprehensive Cancer Network (NCCN)¹¹

NCCN uvádí v jako preferované režimy systémové terapie mHSPC ADT nebo ADT v kombinaci s abirateronem, apalutamidem, docetaxelem nebo enzalutamidem (vše v kategorii 1) (Obr. 3).



Obrázek 3. Systémová léčba mHSPC dle NCCN.

iv) European Society for Medical Oncology (ESMO)⁷

V léčbě mHSPC je v 1. linii doporučována ADT v kombinaci s abirateronem/prednisonem, apalutamidem, docetaxelem nebo enzalutamidem (Obr. 2). Vše v kategorii I, A [ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 score: 4].

Závěr: Enzalutamid v kombinaci s ADT představuje podle národních i zahraničních doporučených postupů jednu z možností léčby v obou posuzovaných indikacích, M0 CRPC a mHSPC.

Identifikace relevantních komparátorů

Ad A) léčba nemetastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty s vysokým rizikem vzniku metastatického onemocnění (M0 CRPC) (PSA DT <10 měsíců)

Jako relevantní a hrazené komparátory v indikaci A) byly podle doporučených postupů identifikovány apalutamid a darolutamid (v kombinaci s ADT). Na základě rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS138362/2020¹² vedeném o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP NUBEQA, byl darolutamid vyhodnocen za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s apalutamidem (LP ERLEADA), obě léčivé látky byly zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace, perorální podání.

Ad B) léčba dospělých pacientů s metastatickým hormon-senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC)

Jako relevantní a hrazené komparátory v indikaci B) byly podle doporučených postupů identifikovány apalutamid (v kombinaci s ADT) a abirateron (v kombinaci s ADT a prednisonem nebo prednisolonem), který je hrazen u mHSPC pacientů s vysokým rizikem časně progresse onemocnění definovaným tzv. „high risk“ kritérii (tj. GS ≥ 8, ≥ 3 kostní metastázy, viscerální metastázy).

Souhrnně Ústav uvádí, že vzhledem k identifikaci srovnatelně účinné terapie pro účely stanovení jedné další úhrady považuje za relevantní komparátory pro obě indikace inhibitory androgenových receptorů druhé generace, perorální podání (apalutamid hrazený v indikacích M0 CRPC a mHSPC, darolutamid hrazený v indikaci M0 CRPC).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

A) Nemetastatický, kastročně rezistentní karcinom prostaty (M0 CRPC)

Účinnost a bezpečnost enzalutamidu u pacientů s M0 CRPC byla hodnocena oproti samostatně podávané ADT v registrační randomizované, kontrolované studii fáze III. **PROSPER**^{13,14}.

Do studie bylo zařazeno 1 401 pacientů s asymptomatickým, vysoce rizikovým M0 CRPC, kteří pokračovali s ADT (analog LHRH nebo předchozí bilaterální orchiektomie), s PSA DT ≤10 měsíců a PSA ≥ 2 ng/ml.

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání buď enzalutamidu v dávce 160 mg jednou denně nebo placebo. Stratifikace proběhla podle PSA DT (<6 měsíců nebo ≥6 měsíců) a podle užívání léků cílených na kostní tkáň (ano/ne).

Medián věku byl 74 let v rameni s enzalutamidem a 73 let v rameni s placebem. Většina pacientů (71 %) ve studii byli běloši; 16 % Asiati a 2 % černoši. 81 % pacientů mělo výkonnostní stav dle ECOG 0; 19 % ECOG 1.

Primárním cílovým parametrem bylo přežití bez metastáz (MFS), které bylo definováno jako doba od randomizace do radiografické progresy či úmrtí do 112 dnů od přerušení léčby bez průkazu radiografické progresy, podle toho, co nastane dříve. Klíčové sekundární cílové parametry byly doba do progresy PSA, doba do prvního užití nové antineoplastické terapie a celkové přežití (OS).

Výsledky:

| | Enzalutamid n = 933 | Placebo n = 468 |
|--|------------------------|--------------------|
| Primární cílový parametr | | |
| Přežití bez metastázy | | |
| Počet příhod (%) | 219 (23,5) | 228 (48,7) |
| Medián, měsíce (95% CI) ¹ | 36,6 (33,1; NR) | 14,7 (14,2; 15,0) |
| Poměr rizik (95% CI) ² | 0,29 (0,24; 0,35) | |
| p-hodnota ³ | p <0,0001 | |
| Klíčové sekundární cílové parametry účinnosti | | |
| Celkové přežití⁴ | | |
| Počet příhod (%) | 288 (30,9) | 178 (38,0) |
| Medián, měsíce (95% CI) ¹ | 67,0 (64,0; NR) | 56,3 (54,4; 63,0) |
| Poměr rizik (95% CI) ² | 0,734 (0,608; 0,885) | |
| p-hodnota ³ | p <0,0011 | |
| Doba do progresu PSA | | |
| Počet příhod (%) | 208 (22,3) | 324 (69,2) |
| Medián, měsíce (95% CI) ¹ | 37,2 (33,1; NR) | 3,9 (3,8; 4,0) |
| Poměr rizik (95% CI) ² | 0,07 (0,05; 0,08) | |
| p-hodnota ³ | p <0,0001 | |
| Doba do prvního užití nové antineoplastické terapie | | |
| Počet příhod (%) | 142 (15,2) | 226 (48,3) |
| Medián, měsíce (95% CI) ¹ | 39,6 (37,7; NR) | 17,7 (16,2; 19,7) |
| Poměr rizik (95% CI) ² | 0,21 (0,17; 0,26) | |
| p-hodnota ³ | p <0,0001 | |

NR = nedosaženo.

1. Na základě Kaplanových-Meierových odhadů.
2. Poměr rizik je odvozen od Coxova regresního modelu (s léčbou jako jedinou proměnnou), stratifikovaného podle doby zdvojnásobení PSA a dřívějšího nebo souběžného užívání na kostní tkáň cílených léků. Poměr rizik v porovnání s placebem <1 favorizuje enzalutamid.
3. p-hodnota je odvozena ze stratifikovaného log-rank testu podle doby zdvojnásobení PSA (<6 měsíců, ≥6 měsíců) a dřívějšího užívání na kostní tkáň cílených léků (ano, ne).
4. Na základě předem specifikované interim analýzy dat s cutoff k 15.10.2019

Obrázek 4. Výsledky studie PROSPER (DCO 15.10.2019)¹.

Bezpečnost:

Medián délky léčby ve studii PROSPER byl 33,9 měsíců (95 % CI; 0,2 - 68,8) v rameni enzalutamidu a 14,2 měsíců (95 % CI; 0,1 - 51,3) v rameni placeba. Incidence nežádoucích účinků (NÚ), NÚ stupně ≥3 a závažných NÚ byla vyšší v rameni enzalutamidu oproti placebu (94 % vs. 82 %, 48 % vs. 27 %, 40 % vs. 22 %). Závažné NÚ vedoucí k úmrtí nastaly u 51 (5 %) pacientů v rameni enzalutamidu a u 3 pacientů (1 %) v rameni placeba, z toho z kardiovaskulární příčiny u 14 pacientů (2 %) vs. 2 (<1 %).

Celkové nejčastější NÚ byly vyšší v rameni enzalutamidu vs. placebo a zahrnovaly únavu (46 % vs. 22 %), muskuloskeletální onemocnění (34 % vs. 23 %), zlomeniny (18 % vs. 6 %), hypertenzi (18 % vs. 6 %) a pády (18 % vs. 5 %).

Závěr:

Enzalutamid v kombinaci s ADT prokázal významný přínos u pacientů s M0 CRPC ve srovnání s ADT v monoterapii. Léčba enzalutamidem vedla ke klinicky významnému snížení rizika rozvoje metastáz nebo smrti, k oddálení doby do progresu PSA, doby do nasazení první nové antineoplastické léčby a snížení rizika úmrtí (o 27 %). NÚ všech stupňů byly častější v rameni enzalutamidu než v rameni placeba. Z důvodu

vyššího výskytu závažných NÚ vedoucích k úmrtí z kardiovaskulární příčiny je nutno zvážit léčbu pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním a pacienti, kteří dostávají léčbu enzalutamidem, by měli být pečlivě sledováni¹⁴.

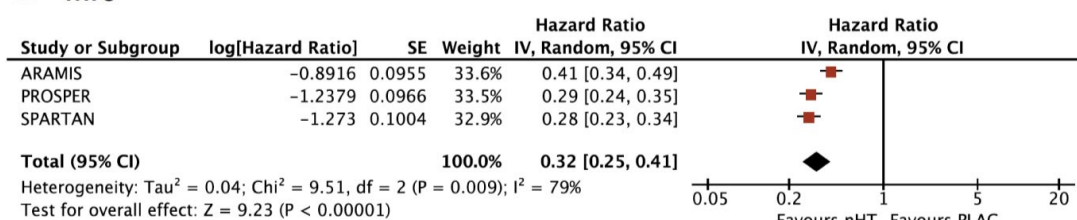
Nepřímé srovnání

Žadatel předložil nepřímé srovnání léčivých látek apalutamid, enzalutamid a darolutamid v léčbě M0 CRPC ve vysokém riziku rozvoje metastáz formou publikované meta-analýzy (Maggi et al., 2021)¹⁵, která zahrnovala výsledky randomizovaných klinických studií SPARTAN¹⁶ (apalutamid + ADT vs. placebo + ADT), PROSPER¹⁴ (enzalutamid + ADT vs. placebo + ADT, aktualizováno) a ARAMIS¹⁷ (darolutamid + ADT vs. placebo + ADT).

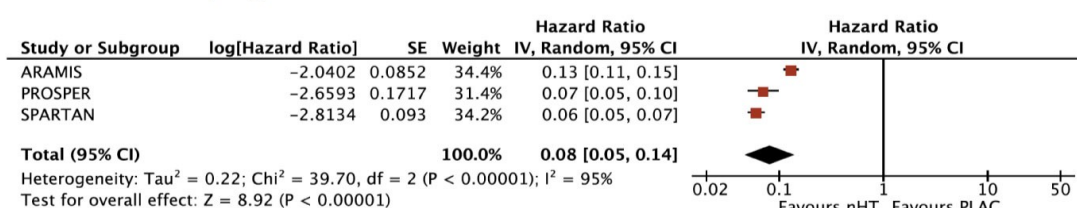
Z grafu zobrazujícího jednotlivé intervence (Obr. 5) je patrné, že účinnost enzalutamidu a apalutamidu se v parametrech MFS a PSA PFS významně neliší. Účinnost darolutamidu se v parametrech MFS a PSA PFS jeví jako nižší, nicméně intervaly spolehlivosti se pro enzalutamid a darolutamid navzájem překrývají, rozdíly tedy nejsou statisticky významné. V parametru OS je účinnost všech tří posuzovaných léčivých látek srovnatelná.

Příznivější bezpečnostní profil vykazoval darolutamid (ARAMIS)¹⁷ ve srovnání s apalutamidem (SPARTAN)¹⁶ a enzalutamidem (PROSPER)¹⁴ (Obr. 6).

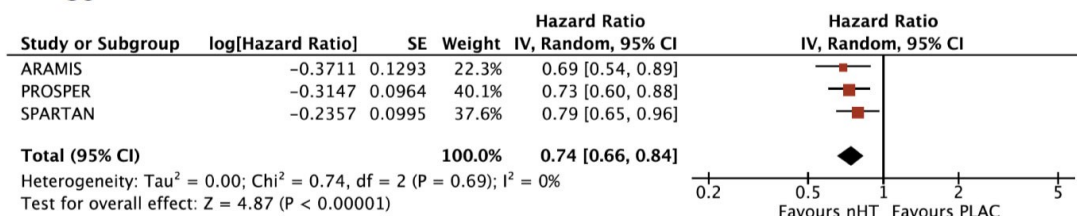
A MFS



B time to PSA progression

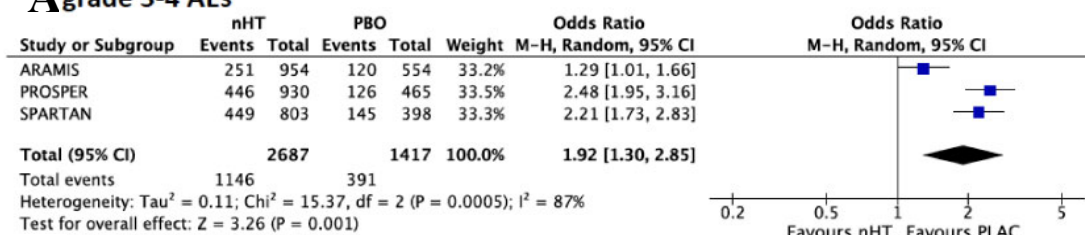


C OS[§]

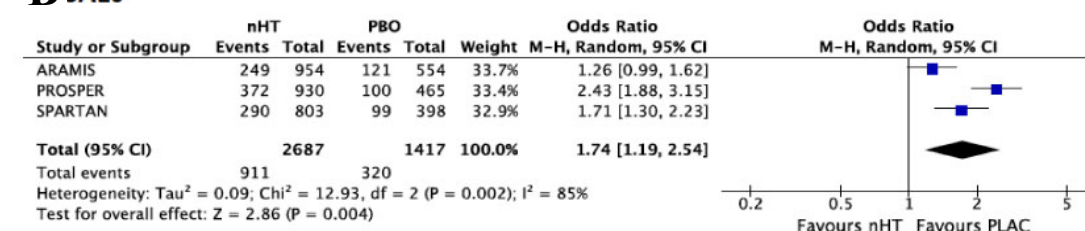


Obrázek 5. Forestovo zobrazení souhrnných finálních výsledků přežití ze 3 zahrnutých studií. (A) Přežití bez metastáz (MFS); (A) doba do dosažení prostatického specifického antigenu (PSA); (C) celkové přežití (OS). nHT – nová hormonální terapie, PLAC – placebo.

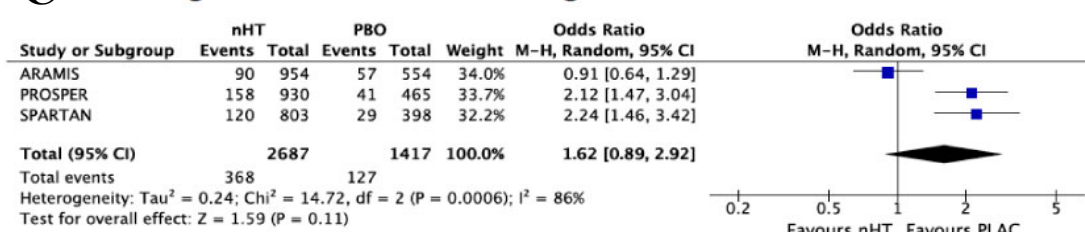
Agrade 3-4 AEs



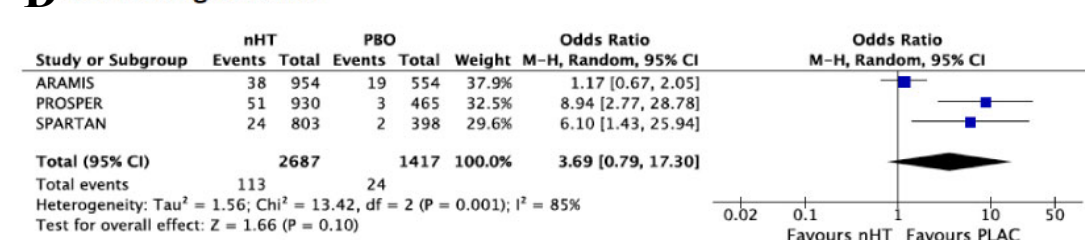
B SAEs



CAEs leading to discontinuation of trial regimen



DAEs leading to death



Obrázek 6. Forestovo zobrazení souhrnných výsledků finální analýzy 3 zahrnutých studií. (A) NÚ stupně 3-4, (B) závažné NÚ, (C) NÚ vedoucí k přerušení léčby a (D) NÚ vedoucí k úmrtí. nHT – nová generace hormonální terapie, PLAC – placebo

K nepřímému srovnání enzalutamidu, apalutamidu a darolutamidu Ústav dále dohledal další relevantní podklady. V recentně publikované NMA (Mulati et al., 2021)¹⁸ nebyl mezi jednotlivými inhibitory androgenových receptorů druhé generace u vysoce rizikových M0 CRPC pacientů nalezen signifikantní rozdíl v parametrech OS a doby do prvního užití nové antineoplastické terapie. Ve srovnání se skupinou s darolutamidem užívalo významně více pacientů následnou antineoplastickou léčbu ve skupině enzalutamidu a apalutamidu (OR;1,9; 2,7; 95 % CI; 1,4-2,7; 1,9-3,8). V souladu s předchozími studiemi vykazoval darolutamid nejpriznivější bezpečnostní profil (ve srovnání s apalutamidem a enzalutamidem). Obdobné výsledky prezentuje také recentní NMA Wenzel et al. (2022)¹⁹.

Závěr Ústavu ke klinické evidenci:

Na základě recentních podkladů (nepřímých srovnání)^{15,18,19} lze terapii enzalutamidem v léčbě pacientů s M0 CRPC s vysokým rizikem rozvoje metastáz považovat za srovnatelně účinnou s apalutamidem a darolutamidem.

B) Metastatický, hormon-senzitivní karcinom prostaty (mHSPC)

K posouzení účinnosti a bezpečnosti kombinace enzalutamidu s ADT u pacientů s mHSPC byly žadatelem předloženy dvě randomizované klinické studie fáze III: **ARCHES**^{20,21} (ve srovnání s terapií placebo + ADT) a **ENZAMET**²² oproti nesteroidním antiandrogenům (NSAA) v kombinaci s ADT. Ústav se uvedenými klinickými studiemi zabýval v předchozím správním řízení, které bylo vedeno pod sp. zn. SUKLS170092/2021²³. Vzhledem k tomu, že komparátor ve studii ENZAMET (kombinace NSAA + ADT) neodpovídá české klinické praxi, Ústav považuje výsledky této studie za doplňující a pro zhodnocení studie odkazuje na předchozí rozhodnutí SUKLS170092/2021²³.

ARCHES^{20,21}

Mezinárodní, dvojitě zaslepená, randomizovaná klinická studie fáze III., která hodnotila účinnost a bezpečnost enzalutamidu jako *add on* terapie k ADT u dospělých pacientů s mHSCP

- Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1; skupina s hodnocenou intervencí obdržela enzalutamid (ENZA, 160 mg 1x denně), kontrolním rameni bylo podáváno denně placebo; v obou ramenech byla kontinuálně podávána ADT
- Pacienti byli stratifikováni podle rizikovosti/rozsahu onemocnění (*high vs. low volume, dle definice CHAARTED*)) a podle předchozí terapie docetaxelem (tj. bez předchozí chemoterapie, 1-5 cyklů chemoterapie nebo 6 cyklů chemoterapie).
- Primární parametr: doba do radiografické progresy (rPFS), definovaná jako doba od randomizace do první objektivní radiografické progresy onemocnění (hodnoceno dle RECIST, verze 1.1)
- Klíčové sekundární parametry: doba do progresy PSA, doba do zahájení nové antineoplastické terapie, ORR a OS.

Vybrané základní charakteristiky pacientů:

| Parametr | ENZA + ADT (n = 574) | Placebo + ADT (n = 576) |
|---|-------------------------|----------------------------|
| Věk (medián, roky) | 70,0 (46-92) | 70,0 (42-92) |
| Region , n (%) | | |
| Evropa | 341 (59.4) | 344 (59.7) |
| Asie-Pacifik | 104 (18.1) | 113 (19.6) |
| Severní Amerika | 86 (15.0) | 77 (13.4) |
| Jižní Amerika | 32 (5.6) | 30 (5.2) |
| Ostatní | 11 (1.9) | 12 (2.1) |
| ECOG , n (%) | | |
| 0 | 448 (78.0) | 443 (76.9) |
| 1 | 125 (21.8) | 133 (23.1) |
| Gleason skóre při stanovení diagnózy , n (%) | | |
| < 8 | 171 (29,8) | 187 (32,5) |
| ≥ 8 | 386 (67,2) | 373 (64,8) |
| Rizikovost onemocnění* , n (%) | | |

| | | |
|---|------------|------------|
| Low volume | 220 (38,3) | 203 (35,2) |
| High volume* | 354 (61,7) | 373 (64,8) |
| Předchozí terapie docetaxelem, n (%) | | |
| Pacienti nepředlčení | 471 (82,1) | 474 (82,3) |
| 1 – 5 cyklů | 14 (2,4) | 11 (1,9) |
| 6 cyklů | 89 (15,5) | 91 (15,8) |
| Předlčenost ADT, n (%) | | |
| Pacienti bez předchozí léčby ADT | 39 (6,8) | 61 (10,6) |
| ≤ 3 měsíce | 414 (72,1) | 394 (68,4) |
| > 3 měsíce | 121 (21,1) | 120 (20,8) |

*High volume onemocnění u pacientů ve studii bylo definováno dle definice CHAARTED přítomností viscerálních lézí (event. bez viscerálních lézí), 4 a více kostních metastáz, přičemž minimálně jedna nebo více musí být mimo páteř a pánevní kost.

Výsledky:

Ústav uvádí aktualizované výsledky studie ARCHES s DCO 28. 5. 2021²¹. Hodnocení výsledků interim analýzy (DCO 14. 10. 2018) je podrobně uvedeno v předchozím správním řízení pod sp. zn. SUKLS170092/2021²³.

Medián délky sledování byl 44,6 měsíců; medián doby do přechodu („crossover“) z ramene placebo + ADT do ramene ENZA + ADT byl 21,5 měsíců.

| Výsledky účinnosti studie ARCHES | ENZA + ADT (n = 574) | Placebo + ADT (n = 576) |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| Medián délky léčby (měsíce) | 40,2 (0,2-58,1) | 13,8 (0,2-27,6) |
| rPFS (95% CI, měsíce) | 0,63 (0,52 - 0,76) | |
| Medián rPFS , měsíce | 49,8 (47,3 - NE) | 38,9 (28,2 - 46,2) |
| OS , (95% CI, měsíce) | 0,66 (0,53 - 0,81) P <0,001 | |
| Medián OS , měsíce | NR(NE-NE) | NR(49,7 - NE) |
| Přežívání pacientů (%) | | |
| 24 měsíců | 86 | 82 |
| 36 měsíců | 78 | 69 |
| 48 měsíců | 71 | 57 |
| Doba do zahájení nové antineoplastické terapie , (95% CI, měsíce) | 0,38 (0,31-0,48) | |
| Medián doby do zahájení nové antineoplastické terapie, měsíce | NR(NE-NE) | 40,5 (26,3-NE) |

NE – nehodnoceno, NR - nedosaženo

Bezpečnost

Profil toxicity enzalutamidu v kombinaci s ADT je konzistentní s primární analýzou. Frekvence nežádoucích účinků (NÚ) spojených s léčbou byla 90,9 % v rameni ENZA+ADT vs. 87,8 % v rameni placebo. NÚ 3 a 4

stupně byly v rameni ENZA+ADT 39,2 % vs. 27,9 % v rameni placebo. K NÚ vedoucím k úmrtí došlo u 5,2 % pacientů v rameni ENZA+ADT vs. 2,1 % v rameni placebo.

Jako nejčastější NÚ všech stupňů byly zaznamenány muskuloskeletální NÚ (26,0 % vs. 35,1 %), únava (14,2 % vs. 17,2 %), zlomeniny (7,0 % vs. 4,9 %), hypertenze (5,8 % vs. 5,5 %) a porucha funkce jater (2,8 % vs. 7,5 %).

Závěr:

Aktualizované výsledky klinické studie ARCHES²¹ potvrdily statisticky významný přínos kombinace enzalutamidu + ADT ve snížení rizika radiografické progresy, doby do zahájení nové antineoplastické terapie a prodloužení doby celkového přežití oproti samostatně podávané ADT.

Nepřímé srovnání

S ohledem na absenci přímé klinické evidence porovnávající účinnost a bezpečnost enzalutamidu oproti apalutamidu předložil žadatel nepřímé srovnání obou léčivých látek metodou síťové meta-analýzy (NMA) v režimu obchodního tajemství.

Výstupy analýzy NMA dokládají, že mezi oběma terapiemi (enzalutamid + ADT vs. apalutamid + ADT) nebyl u populace pacientů s mHSPC zjištěn statisticky významný rozdíl v parametrech účinnosti (rPFS, OS) a obě srovnávané terapie lze považovat za srovnatelně účinné.

Ústav dále dohledal publikovanou NMA (Chen et al., 2020)²⁴, která srovnává v léčbě mHSPC systémové terapie docetaxel, abirateron, enzalutamid a apalutamid v kombinaci s ADT. Nepřímé srovnání enzalutamidu a apalutamidu neprokázalo statisticky významný rozdíl v parametrech OS a doby do selhání léčby (FFP) (enzalutamid vs. apalutamid HR OS: 1,00; 95% CrI = 0,61–1,70; HR FFP apalutamid vs. enzalutamid: 1,30; 95% CrI = 0,86–2,10).

Závěr:

Na základě NMA předložené žadatelem a dalších podkladů²⁴ lze terapii enzalutamidem v léčbě pacientů s mHSPC považovat za srovnatelně účinnou s apalutamidem.

Doplnění Ústavu:

Žadatel v Odpovědi na výzvu k součinnosti poskytování informací (ze dne 27. 9. 2022) doplnil nepřímé srovnání enzalutamidu a abirateronu u pacientů s mHSPC s vysokým rizikem, ve kterém dokládá srovnatelnou účinnost obou intervencí.

Vzhledem k tomu, že Ústav identifikoval k LP XTANDI srovnatelně účinnou terapii léčivými přípravky s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace, perorální podání (LP ERLEADA, kód SÚKL 0238354 a LP NUBEQA, kód SÚKL 0238887), předložené srovnání s abirateronem již dále nepovažuje za relevantní.

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací, které by znemožňovaly posouzení předložené klinické evidence.

Posouzení inovativnosti

S ohledem na skutečnost, že žadatel nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací pro základní úhradu je **léčba metastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty**. Referenční indikací pro jednu další úhradu je léčba **nemetastatického kastrálně rezistentního karcinomu prostaty**.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky **enzalutamid**, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Pro účely stanovení jedné další úhrady Ústav identifikoval srovnatelně účinnou terapii léčivými přípravky s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace, perorální podání. Jedná se o léčivé přípravky s obsahem apalutamidu (LP ERLEADA, kód SÚKL 0238354: hrazený v indikacích M0 CPRC a mHSPC) a léčivé přípravky s obsahem darolutamidu (LP NUBEQA, kód SÚKL 0238887: hrazený v indikaci M0 CRPC). Podrobněji viz. výše v části „Komparativní účinnost a bezpečnost“.

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

Návrh žadatele

160 mg.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky enzalutamid byla stanovena v předchozí revizi úhrad sp. zn. SÚKLS288531/2016² dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) 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.“) na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Doporučené dávkování dle SmPC¹ je 160 mg enzalutamidu (čtyři 40 mg měkké tobolky) jako jedna denní perorální dávka.

| Léčivá látka | ATC | ODTD | Frekvence dávkování | DDD dle WHO | Doporučené dávkování dle SmPC |
|--------------|---------|-------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|
| enzalutamid | L02BB04 | 160,0000 mg | 1x denně | 0,16 g (160 mg) | 160 mg (4 x 40 mg) |

Vzhledem k tomu, že dávkování enzalutamidu je u obou posuzovaných indikací (MO CRPC a mHSPC) i v referenční indikaci stejné, stanovuje Ústav ODTD ve výši 160,0000 mg shodně pro základní i jednu další úhradu.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel v rámci Změny obsahu podání (ze dne 27. 9. 2022) žádá o stanovení jedné další úhrady pro indikace MOCRPC a mHSPC dle ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění a na základě srovnatelné účinnosti posuzované intervence (LP XTANDI) s relevantním komparátorem (LP ERLEADA), tj. dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Posouzení Ústavu

Úprava výše úhrady nebyla provedena, neboť jí žadatel nepožaduje.

Na základě provedeného hodnocení (viz. výše v části „Komparativní účinnost a bezpečnost“) Ústav navrhuje v souladu s návrhem žadatele stanovit jednu další úhradu předmětnému LP XTANDI v indikacích MO CRPC a mHSPC.

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

Léčivá látka (enzalutamid) je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 120 (antagonisté hormonů – antiandrogeny, perorální podání) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Změna maximální ceny není předmětem tohoto řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Ústav stanovil základní úhradu v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci hloubkové revize systému úhrad. Pro stanovení základní úhrady použil Ústav výši základní úhrady stanovenou pravomocně v rámci hloubkové revize systému úhrad.

Základní úhrada byla pro v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky s obsahem léčivé látky enzalutamid stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS288531/2016. Rozhodnutí v tomto správním řízení nabylo právní moci dne 30. 3. 2018 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků stanovena takto:

Základní úhrada: 2192,3672 Kč za ODTD

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu.

Základní úhrada pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **enzalutamid** (ODTD 160 mg)

Frekvence dávkování: 4 tobolky o síle 40 mg 1x denně

Interval: od 20 mg do 80 mg

160 mg (ODTD) 2192,3672 Kč (61386,28115547 Kč/28,00000000)

40 mg (výchozí pro ODTD) 548,0918 Kč (2192,3672 Kč/1/4)

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

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

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

| Kód SÚKL | Název LP | Doplňek názvu | Návrh žadatele: JUHR (Kč) | Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč) | UHR v SCAU (Kč) |
|----------|----------|------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 | 61 386,28 | 61 386,28 | 69 819,21 |

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

Jedna další zvýšená úhrada

Jedna další úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) s obsahem léčivé látky enzalutamid („dále jen posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. stanovil Ústav jednu další úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

Jedna další úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku XTANDI 40MG TBL FLM 112 a je **ve výši 2039,1000 Kč za ODTD**.

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 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 |
|--------------|---------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|----------------|
| enzalutamid | 160 mg | XTANDI 40MG TBL FLM 112 | 57094,80000000 Kč | 28,00000000 | Švédsko |

Jedna další úhrada za jednotku lékové formy – **enzalutamid** (ODTD X)

Frekvence dávkování: 1x denně 4 tablety/tobolky o síle 40 mg

Interval: od 20 mg do 80 mg

160 mg (ODTD) 2039,1000 Kč (57094,80000000 Kč/28,00000000)

40 mg (výchozí pro ODTD) 509,7750 Kč (2039,1000 Kč/160*40)

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

Navýšení jedné další 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 4,20 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Rumunsku a Slovensku.

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

Ústav našel jinou srovnatelně účinnou terapii, která však není nákladově efektivní, a proto neuplatnil postup stanovení jedné další úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Jedná se o terapii léčivými přípravky s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace, perorální podání.

Základní úhrada srovnatelně účinné terapie byla stanovena v individuálním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS218404/2021. Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 5. 4. 2022 a základní úhrada byla stanovena takto:

Jádrová základní úhrada: 2231,5315 Kč za ODTD

Jedna další úhrada léčivé látky enzalutamid stanovena podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění je ve výši 2039,1000 Kč za ODTD.

Úhrada srovnatelně účinné terapie (přípravky s obsahem inhibitorů androgenových receptorů druhé generace, perorální podání) je tedy vyšší než úhrada léčivé látky enzalutamid stanovena postupem podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Proto Ústav při stanovení jedné další úhrady léčivé látky enzalutamid nepostupoval v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Při stanovení jedné další úhrady byla zohledněna potřebná doba terapie obou způsobů léčby.

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

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

Stanovení jedné další 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 jedna další úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Léčivá látka enzalutamid je zařazena do skupiny číslo 120 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (antagonisté hormonů - antiandrogeny, perorální podání).

Jedna další úhrada za balení posuzovaného přípravku 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 | Doplňk názvu | Návrh žadatele: JUHR (Kč) | Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč) | UHR v SCAU (Kč) |
|----------|--------|------------------|---------------------------------|------------------------------------|-----------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 | 62 482,88 | 57 094,80 | 65 004,17 |

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.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Jak je uvedeno výše, Ústav identifikoval srovnatelně účinnou terapii k terapii posuzovanou léčivou látkou enzalutamid (LP XTANDI). Jedná se o léčivý přípravek s obsahem léčivé látky apalutamid (LP ERLEADA).

LP ERLEADA má stanovenou základní úhradu ve výši 2231,5315 Kč/ODTD. Posuzovanému LP XTANDI stanovuje Ústav jednu další úhradu ve výši 2039,1000 Kč/ODTD.

Ústavu je dále z úřední činnosti známo, že ve správních řízeních vedených pod sp. zn. SUKLS86413/2019 (M0 CRPC) a SUKLS218404/2021²⁵ (mHSPC) byly v předmětných indikacích mezi držitelem rozhodnutí o registraci a plátcí uzavřena cenová ujednání o limitaci nákladů na srovnatelně účinný léčivý přípravek ERLEADA. Ústav konstatuje, že při zohlednění cenového ujednání na LP ERLEADA není terapie LP XTANDI nákladově efektivní.

Žadatel dne 26. 1. 2023 předložil v režimu obchodního tajemství aktualizovaný návrh cenového ujednání (č. j. sukl23703/2023) na hodnocený přípravek XTANDI. Na základě aktualizovaného cenového ujednání na hodnocený přípravek XTANDI Ústav konstatuje, že při zohlednění reálných nákladů na přípravek ERLEADA pro výše uvedené indikace, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti, by bylo možné považovat hodnocenou intervenci za nákladově efektivní. Ve správním řízení byly dne 26. 1. 2023 rovněž předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami VZP a Svazem (č. j. sukl23703/2023) reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu cenového ujednání.

Na základě výše uvedeného Ústav uvádí, že nákladová efektivita posuzovaného léčivého přípravku XTANDI v posuzovaných indikacích byla prokázána, neboť hodnocená intervence představuje stejné nebo nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění ve srovnání s reálnými náklady na léčbu pacientů s M0 CRPC a mHSPC léčenými přípravkem ERLEADA. Dopad na rozpočet lze tak považovat za neutrální až náklady šetřící.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

Podmínky základní úhrady požaduje žadatel zachovat ve stávajícím znění.

S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti 0-2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předléčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese onemocnění dle kritérií RECIST nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody),
- 2) u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG po selhání androgenní deprivace terapie, u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle kritérií RECIST.

Podmínky jedné další úhrady požaduje žadatel stanovit takto:

V

S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG, kontinuálně léčené androgen-deprivací terapií (LHRH analogy či antagonisty nebo po orchiektomii). Terapie je hrazena do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity.
- 2) v kombinaci s androgen deprivací terapií (ADT) u pacientů s metastatickým, hormonálně senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG. ADT je užívána před nasazením enzalutamidu nejdéle po dobu 6 měsíců pro metastatické onemocnění anebo celkově 3 roky. Léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity.

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav zachovává posuzovanému léčivému přípravku podmínky základní úhrady ve stávajícím znění:

S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti 0-2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předléčeni jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese onemocnění dle kritérií RECIST nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody);

2) u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty a se stavem výkonosti 0-1 dle ECOG po selhání androgenní deprivací terapie, u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle kritérií RECIST.

Pro jednu další úhradu stanovuje Ústav dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2, § 35 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. následující podmínky úhrady:

V S

P: Enzalutamid je hrazen:

- 1) u pacientů s nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců, kontinuálně léčených androgen-deprivací terapií (LHRH analogy či antagonisty nebo po orchiektomii);
- 2) v kombinaci s androgen deprivací terapií (ADT) u pacientů s metastatickým, hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. ADT je užívána před nasazením enzalutamidu nejdéle po dobu 6 měsíců pro metastatické onemocnění anebo celkově 3 roky.

Pro obě indikace platí následující: Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do progresu onemocnění dle kritérií RECIST nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity.

Odůvodnění podmínek úhrady:

Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Ústav ponechává indikační omezení základní úhrady léčivého přípravku XTANDI, které vychází z hodnocení provedeného v poslední hloubkové revizi úhrad, sp. zn. SUKLS288531/2016² a je v souladu s platným SmPC předmětného léčivého přípravku¹.

Stanovené indikační omezení jedné další úhrady je v souladu se SmPC léčivého přípravku XTANDI¹ i s dalšími odbornými podklady, které jsou součástí spisu^{13,14,20,21} a je shodné s indikačním omezením základní úhrady LP ERLEADA. Ústav podmínky úhrady, které jsou pro obě indikace společné (stav výkonosti 0-1 dle ECOG, úhrada léčby do progresu nebo nepřijatelných projevů toxicity), uvádí souhrnně na konci textu.

K výroku 1.

a)

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 | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky enzalutamid.

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 léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky enzalutamid s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **nezměnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 61 386,28 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady posuzovaného léčivého přípravku je stejné výši jako návrh žadatele a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Enzalutamid je hrazen:

1) u pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty se stavem výkonnosti 0-2 dle ECOG dříve léčených docetaxelem, u kterých došlo k progresi onemocnění. Pacienti mohou být předloženi jednou až dvěma liniemi chemoterapie. Léčba je hrazena do progresu onemocnění (progrese onemocnění dle kritérií RECIST nebo výskytu nepříznivé skeletální příhody);

2) u asymptomatických či mírně symptomatických pacientů s metastatickým kastročně rezistentním karcinomem prostaty a se stavem výkonnosti 0-1 dle ECOG po selhání androgenní deprivace terapie, u nichž dosud nebyla chemoterapie klinicky indikována. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle kritérií RECIST.

Odůvodnění: Ústav ponechal stávající podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

b)

Ústav v souladu s ustanovením § 15 odst. 10 písm. a) a ustanovením § 39b odst. 11 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje jednu další úhradu ze zdravotního pojištění léčivého přípravku**

| Kód SÚKL | Název léčivého přípravku | Doplňek názvu |
|----------|--------------------------|------------------|
| 0222450 | XTANDI | 40MG TBL FLM 112 |

ve výši 57 094,80 Kč.

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

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je nižší než návrh žadatele (62 482,88 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2, ustanovení § 35 a ustanovení § 39 odst. 1a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky jedné další zvýšené úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

V

S

P: Enzalutamid je hrazen:

1) u pacientů s nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz, s dobou do zdvojení hladiny PSA menší nebo rovno 10 měsíců, kontinuálně léčených androgen-deprivace terapií (LHRH analogy či antagonisty nebo po orchiektomii);

2) v kombinaci s androgen deprivace terapií (ADT) u pacientů s metastatickým, hormonálně senzitivním karcinomem prostaty. ADT je užívána před nasazením enzalutamidu nejdéle po dobu 6 měsíců pro metastatické onemocnění anebo celkově 3 roky.

Pro obě indikace platí následující: Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu 0-1 dle ECOG. Přípravek je hrazen do progresu onemocnění dle kritérií RECIST nebo do rozvoje nepřijatelných projevů toxicity.

Odůvodnění: Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

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

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

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

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

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to 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 v. r.
koordinátor správních řízení
pověřena vedením Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 15.3.2023
Vyhотовeno dne 21.3.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová