

Vyvěšeno dne: 21. 8. 2025

VÝZVA K SOUČINNOSTI POSKYTOVÁNÍ INFORMACÍ

Dne 9. 6. 2025 obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“) žádost o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0222935	LYNPARZA	100MG TBL FLM 56
0222937	LYNPARZA	150MG TBL FLM 56

podanou společností:

AstraZeneca AB

IČ: 556011-7482

151 85 Södertälje, Švédské království

Zastoupena:

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

IČ: 63984482

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 Jinonice

(dále jen „žadatel“ nebo „AstraZeneca“)

podle ustanovení § 39d odst. 1 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“).

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS223896/2025, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

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 3

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovicská 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

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 3

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

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 3

Vzhledem k povinnosti účastníků řízení stanovené dle ustanovení § 50 odst. 2 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, poskytovat správnímu orgánu při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí součinnost, Ústav

vyzývá

účastníka AstraZeneca k součinnosti při opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v předložení následujícího:

I. ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

1. Předložení farmakoekonomického modelu

Žadatel uvedl, že v předložené analýze nákladové efektivity byl použit farmakoekonomický model, nicméně model nebyl Ústavu předložen. Ústav uvádí, že vzhledem k níže uvedeným nedostatům a nejasnostem ve vstupních údajích doporučuje žadateli předložení farmakoekonomického modelu.

Skutečnost, že žadatel Ústavu nepředložil farmakoekonomický model, vede k tomu, že je Ústav následně nucen požadovat přepracování analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav doporučuje žadateli, aby v rámci správních řízení předkládal mimo jiné také funkční model, neboť tak dojde k podstatnému urychlení v oblasti hodnocení předložených farmakoekonomických podkladů s ohledem na to, že Ústav může snadno zjistit, jaký vliv mají požadované úpravy modelu na finální výsledek analýzy (tj. na hodnotu ICER nebo dopad na rozpočet), a přistupovat k vyzývání řízení jen v závažných situacích. Předložený model (soubor v programu Microsoft Excel, TreeAge, apod.) lze označit za předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

2. Cílová populace

Žadatel v podání vychází z průměrného věku pacientek ve studii PAOLA-1¹ 58,1 roku. V ČR bylo v letech 2019-2021 věkové složení nově hlášených ZN vaječníku² charakteristické převahou žen ve věku 60–74 let. Střední věk nově nemocných byl **66 let**.

Vzhledem k vysoké nezralosti celkového přežití (OS) ve studii PAOLA-1 žadatel v modelu použil parametrické křivky, přičemž neuvedl, zda zohlednil mortalitu obecné populace v ČR dle věku.

Výše uvedené skutečnosti mohou mít vliv na dožití pacientek a náklady na léčbu použité ve farmakoekonomickém modelu.

Ústav proto požaduje předložení základního scénáře, ve kterém bude zohledněn věk při diagnóze v ČR a mortalita obecné populace.

3. Extrapolace

Žadatel bez bližšího popisu uvažuje **PMM (*Parametric mixture survival modelling*)** se skupinou pacientů definovaných jako **long-term survivors (pacienti bez progresu v 5 letech od ukončení prvoliniové léčby)**. Ústav namítá, že žadatel uvádí pouze 3letá data o přežití bez progresu (PFS) ze studie PAOLA-1, proto chybí důkazy o jakémkoli dlouhodobém kurativním účinku olaparibu po 5 letech. Ústav tento údaj považuje za velmi nejistý, neboť nejsou k dispozici jednoznačné důkazy, které by tento předpoklad mohly potvrdit. Zatímco studie s jinými inhibitory PARP ukázaly, že podskupina pacientů zůstává bez relapsu déle než 10 let, což naznačuje kurativní účinek, u olaparibu v kombinaci s bevacizumabem v předemětné indikaci to dosud nebylo prokázáno. Taktéž Ústav nemůže akceptovat předpoklad podobného rizika úmrtí u pacientek s ovariálním karcinomem, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 5 letech jako u běžné populace. Žadatel jako argumentaci uvádí data ze studie ICON8, kde podle předložené křivky PFS zůstalo bez progresu (PFS) po 60 měsících (5 let) 10 pacientek (0,96 %), po 66 (5 a půl roku) měsících v obou ramenech s intervencí celkem 2 pacientky (0,19 %) z celkového počtu 1 044 pacientek v obou aktivních ramenech na počátku studie. Navíc v této studii bylo 17-20 % pacientek ve stádiu FIGO IC-II, tedy s lepší prognózou vývoje nemoci v době stanovení diagnózy. Podobně v předložené žádosti uvedená Kaplan-Meierova (KM) křivka pro PFS populace pacientek s deficiencí homologní rekombinace (HRD+) a bez mutace genu BRCA (BRCA wild type, BRCAwt) ve studii PAOLA-1 uvádí po 60 měsících v rameni hodnocené intervence 22 pacientek, po 78 měsících (6 a půl roku) ani v rameni s hodnocenou intervencí nezůstala žádná pacientka s PFS, což dle názoru Ústavu

neodpovídá parametrům běžné populace. **Ústav proto neakceptuje tento způsob modelace a požaduje jej neuplatňovat.**

Analýzy PFS, PFS2 i celkového přežití (*overall survival*, OS) byly za horizontem sběru dat ve studii PAOLA-1 extrapolovány pro všechny sledované parametry. Výběr nejlepší parametrické funkce byl ovlivněn statistikami dobré shody a vizuální kontrolou. Grafy proložení KM křivek PFS, PFS2 a OS extrapolovanými funkcemi zobrazují křivky v podání žadatele pouze v období 10 let.

Za účelem přezkoumatelnosti Ústav požaduje předložení grafického znázornění zvláště v separátních grafech pro tři nejvhodnější druhy distribuce dle informačních kritérií AIC/BIC: generalizovanou gama, log-normální a log-logaritmickou u každého ze sledovaných parametrů (PFS, PFS2 i OS) v celoživotním horizontu modelace, se zobrazením křivky mortality běžné populace (včetně zastropování u OS).

Ústav uvádí, že žadatel v podání zvolil pro všechny tři sledované parametry model **generalizované** gama distribuce, který ve většině případů vykazuje nejnižší hodnoty informačních kritérií AIC/BIC. Ústav však upozorňuje, že tento model je náchylný k extrémním parametrizacím a může vykazovat nestabilitu konvergence. Přestože často poskytuje nejlepší hodnoty informačních kritérií, může vést k proložení s nerealistickými chvosty.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti a s přihlédnutím k dobrému statistickému a vizuálnímu fitu logistických funkcí **Ústav požaduje, aby v základním scénáři byla pro parametr OS použita log-normální parametrizace, a to shodně pro obě ramena. V rámci analýzy scénářů Ústav požaduje předložení následujících variant:**

- scénář s log-logistickou parametrizací pro OS,
- scénář s původní generalizovanou gama parametrizací pro OS,
- scénář s log-normální parametrizací pro všechny tři parametry (PFS, PFS2 a OS),

ve všech případech shodně pro obě ramena.

Pro všechny výše uvedené scénáře Ústav požaduje doplnění grafického znázornění, ve kterém budou křivky PFS, PFS2 a OS prezentovány v jednom grafu dle ramene (tzv. *Markov trace* graf) v celém uvažovaném časovém horizontu.

V případě, že při zvoleném nastavení dojde k překřížení průběhu PFS1 a PFS2, požaduje Ústav použít v dalším průběhu pro oba parametry křivku PFS2 a obdobně v případě křížení PFS2 a OS použít od bodu křížení křivku OS. V analýze scénářů je vhodné představit opačnou prioritizaci parametrů PFS1> PFS2> OS.

Ústav podotýká, že predikce z parametrických modelů vycházejících z dat studie PAOLA-1 by už nyní měla být doplněna, s ohledem na již delší časový odstup od zahájení studie i přítomnost hodnocené intervence v klinické praxi, aktualizovanými daty ze studie PAOLA-1, ev. daty z klinické praxe, např. z patientských registrů nebo RWE studií. V této souvislosti Ústav upozorňuje, že případné aktualizované údaje lze předložit formou obchodního tajemství.

4. Náklady

Ve studii PAOLA-1 je zvažována hmotnost pacientek 63,30 kg. Hmotnost vstupuje do výpočtu řady nákladových položek. Podle statistického šetření provedeného v Masarykově onkologickém ústavu³ je průměrná hmotnost pacientky s ovariálním karcinomem **72,25 kg. Ústav považuje hmotnost vzešlou ze statistického šetření české populace za relevantnější, a proto žádá, aby byla zohledněna v základním scénáři, a aby hmotnost z podkladové studie byla testována v analýze scénářů.**

Žadatel v žádosti předložil náklady na léčbu a související služby. V tabulce 11 strukturovaného podání (část F-G) je uveden CZ-DRG kód 1202, který ve verzi 7⁴, kterou žadatel použil, neexistuje (kódy 1202x jsou vyhrazeny angiologii). Tabulka 12 shrnuje seznam nežádoucích účinků s výskytem vyšším než 5 %. U hypertenze je uveden výskyt u 15,5 % pacientek v populaci studie PAOLA-1, v publikaci výsledků studie¹ je ale výskyt tohoto NÚ stupně 3 a vyšší uveden u 19 % pacientek.

Tabulka 14 shrnuje náklady spojené s hospitalizací při řešení závažných nežádoucích účinků. Žadatel v analýze uvedl náklady vztahující se k hospitalizaci v běžné nemocnici. Ústav má za to, že vzhledem k charakteru hodnocené intervence, která je podávána v souladu s vykazovacím limitem v rámci komplexního onkologického centra (KOC), je třeba kalkulovat náklady odpovídající hospitalizaci v Centru vysoce specializované péče (CVSP).

Dále Ústav konstatuje, že žadatel v analýze použil náklady vztahující se k pacientům bez komorbidit. Ústav má za to, že management nežádoucích účinků onkologické léčby se vztahuje minimálně k „komorbiditě“ nádorového onemocnění, a proto je nezbytné kalkulovat náklady na hospitalizaci s komplikacemi a komorbiditami (CC).

Ústav rovněž upozorňuje, že u některých typů managementu nežádoucích účinků nejsou uvedené celkové náklady v souladu s kalkulovanou délkou hospitalizace.

Tabulka 19 shrnuje náklady na následnou léčbu. Žadatel v analýze uvedl dávku topotekanu ve výši 1,5 mg/m² na cyklus. Ústav má za to, že s ohledem na způsob podání dle souhrnu údajů o přípravku (SmPC)⁵, kdy je topotekan aplikován každé tři týdny po dobu pěti po sobě následujících dní, je třeba kalkulovat dávku 7,5 mg/m² (tj. 5×1,5 mg/m²) na jeden cyklus.

Ústav požaduje kontrolu, doplnění a případnou opravu všech výše uvedených nesrovnalostí v kalkulaci nákladů.

V tabulce 15 žadatel shrnuje četnost položek při čerpání péče. Tabulka však není doplněna o popis a není tak zřejmá délka doby, na kterou je četnost vztažena. **Ústav proto požaduje doplnění údaje o délce doby, pro kterou je četnost uváděna, a metodiky výpočtu četnosti využití jednotlivých položek při čerpání péče.**

5. Analýza senzitivity

Ústav požaduje k aktualizovanému základnímu scénáři dle požadavků uvedených výše předložit aktualizovanou analýzu senzitivity ve stejném rozsahu jako v původním podání žadatele a doplnění scénářů dle požadavků, viz výše.

V analýze senzitivity Ústav požaduje rovněž předložení výsledků pro časový horizont 15, 20, 25, 30 a 40 let.

Ústav uvádí, že v jednocestné analýze senzitivity (OWSA) žadatel postupoval v souladu s metodikou, když použil 95 % intervaly spolehlivosti přiřazeného rozdělení, případně standardní chybu ve výši 10 % průměrné hodnoty. Ústav však konstatuje, že u některých parametrů je vhodnější zohlednit rozptyl hodnot odpovídající reálnému rozložení v populaci. Z tohoto důvodu **Ústav požaduje, aby byly v OWSA použity mezní hodnoty hmotnosti v rozmezí 61-77 kg a výšky v rozmezí 164-173 cm.**

Obdobně Ústav konstatuje, že rozmezí věku použité v OWSA nemá dostatečnou vypovídací hodnotu, a proto **požaduje výpočet mezních hodnot věku v rozmezí 57–74 let.**

Ústav dále upozorňuje, že v analýze výsledků nejsou u jednotlivých hodnot utilit uvedeny konfidenční intervaly. Vzhledem k tomu, že se jedná o klíčový údaj pro ověření statistické věrohodnosti vstupních parametrů, **Ústav požaduje doplnění konfidenčních intervalů pro všechny utility použité v podání.**

II. ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

1. Cílová populace

Při odvození velikosti cílové populace patientek vhodných k léčbě je třeba zohlednit pacientky předléčené nejen platinou, jak je uvedeno, ale současně i, v souladu s navrhovanými podmínkami úhrady, předléčené platinou v kombinaci s bevacizumabem. Ústav požaduje ponížení velikosti cílové populace o podíl patientek z léčebné větve bez bevacizumabu. Ústav si je vědom zápisu panelu expertů (předloženého v režimu obchodního tajemství), jehož výstupy nicméně implikují, že by hodnocená intervence byla v budoucnosti podávána i patientkám, kterým v současnosti není indikován bevacizumab, což Ústav nepovažuje za správný postup, jelikož hodnocená intervence je *add-on* léčbou k bevacizumabu. V současném systému úhrad je bevacizumab hrazen pro cílovou populaci „v 1. linii léčby dospělých pacientů s pokročilým karcinomem vaječníků, vejcovodů nebo primárním nádorem pobřížnice (stádium IV dle FIGO nebo stádium III u neoperovaných pacientů nebo stádium III s větším než 1,0 cm residuem po operaci) v dávce 7,5 mg/kg každé 3 týdny v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem až po 6 léčebných cyklů, a následně se pokračuje v samostatné léčbě bevacizumabem. Léčba bevacizumabem se ukončuje při zjištění progresu, či při netoleranci léčby bevacizumabem, nejdéle po 12 měsících (18 cyklech) léčby, dle toho, co nastane dříve“. Ústav má proto za to, že v populaci splňující obecně podmínky úhrady nebude terapie olaparibem indikována patientkám ve stádiu III, které podstoupily operaci bez residua, ev. s reziduem do velikosti 1,0 cm. **Ústav proto považuje odhad velikosti cílové populace za nadhodnocený a požaduje úpravu velikosti cílové populace v souladu s Modrou knihou⁶, tj. s vyčleněním cílové populace pouze do větve s bevacizumabem.**

Ústav nemůže souhlasit se zanedbáním nákladů na testování HRD, které by v rámci současné klinické praxe bylo nově prováděno ve scénáři s hodnocenou intervencí, jelikož dle Modré knihy není v současnosti (tj. ve světě bez intervence) rutinně hrazeno. Pro zavedení terapie za podmínek navržené úhrady by bylo nezbytné zahájit testování celé cílové populace patientek. Vzhledem k tomu, že HRD testování dosud nepatří ke standardním postupům v klinické praxi, má Ústav za to, že **zavedení plošného HRD testování nebude okamžité a promítne se do odvození velikosti cílové populace v 5letém horizontu. Ústav proto považuje odhad velikosti cílové populace za nadhodnocený a požaduje, aby výše uvedené žadatel v analýze zohlednil, včetně popisu odůvodnění odhadu rychlosti vstupu HRD testování do úhrad (včetně testování různých variant v analýze senzitivity).**

Pro úplnost Ústav uvádí, že žadatelem zvolenou míru penetrace 50-80 % akceptuje.

2. Náklady

Ústav požaduje, aby žadatel zohlednil relevantní požadavky na úpravu nákladů požadované v části „Analýza nákladové efektivity“.

S ohledem na výše uvedené Ústav požaduje, aby byly náklady na HRD testování ve světě s intervencí zohledněny v analýze dopadu na rozpočet v celé dotčené cílové populaci, nikoliv pouze u HRD+ patientek.

Reference

1. Ray-Coquard, I. *et al.* Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine* **381**, 2416–2428 (2019).
2. ÚZIS, Novotvary 2019–2021 ČR, [13.8.2025] Dostupné z: <https://www.uzis.cz/res/f/008447/novotvary2019-2021.pdf>.
3. Goněc, R., Macků, I., Selingerová, I. & Kozáková, Š. Body surface area and body weight of Czech adult cancer population. *Čes. slov. farm.* **64**, 264–268 (2015).
4. Náklady CZ-DRG skupin pro MDC undefined undefined | Klasifikační systém CZ-DRG 7.0. <https://drg-app.uzis.cz/klasifikator-v7/analyzy-a-publikace/cenik/list-21/sekce-3>.

5. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [13.8.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
6. Česká onkologická společnost ČLS JEP. Modrá kniha. [13. 8. 2025]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/>.



Vyvěšeno dne: 21. 8. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 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“), v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

USNESENÍ

kterým společnosti:

AstraZeneca AB

IČ: 556011-7482

151 85 Södertälje, Švédské království

Zastoupena:

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.

IČ: 63984482

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 Jinonice

(dále jen „žadatel“ nebo „AstraZeneca“)

jako účastníkovi správního řízení vedeného pod sp. zn. SUKLS223896/2025 stanovuje v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě k součinnosti ze dne 21. 8. 2025.

Odůvodnění

Dne 9. 6. 2025 obdržel Ústav žádost účastníka AstraZeneca o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0222935	LYNPARZA	100MG TBL FLM 56
0222937	LYNPARZA	150MG TBL FLM 56

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS223896/2025.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje všemi potřebnými podklady pro vydání rozhodnutí v tomto správním řízení, vyzval účastníka AstraZeneca v souladu s ustanovením § 50 odst. 2 správního řádu k součinnosti spočívající v poskytnutí údajů potřebných pro rozhodnutí a určil mu přiměřenou lhůtu k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu. Tato lhůta byla stanovena v délce 10 dní, a to vzhledem

ke lhůtám stanoveným zákonem o veřejném zdravotním pojištění pro správní řízení o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků. Pokud účastník řízení předpokládá nebo zjistí časovou náročnost na doložení požadovaných podkladů delší, nežli je výše stanovená lhůta, Ústav doporučuje využít institut přerušení řízení dle ustanovení § 64 odst. 2 správního řádu, díky kterému se staví lhůta pro vydání rozhodnutí.

Poučení o odvolání

Proti tomuto usnesení je možno podat podle ustanovení § 76 odst. 5 správního řádu, u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. Odvolání nemá odkladný účinek. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv