



Vyvěšeno dne: 30. 5. 2025

ROZHODNUTÍ

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“) **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 § 67 a násl. a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Gedeon Richter Plc.

IČ: 110040944

Gyömrői út, 19-21, Budapest 1103

Maďarská republika

Zastoupena:

Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.

IČ: 24723720

Na Strži 2097/63, Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Gedeon“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

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 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

Michálkovická 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

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

(dále společně jen „Svaz“)

t a k t o

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28
0255253	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)

podané dne **27. 6. 2024** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS159549/2024 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39b a § 39c zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28

do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 1 059,88 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 § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 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.“) **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/GYN

P:

- 1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.
- 2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání s ukončením léčby při dosažení menopauzy.

Totéž platí i pro léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272179	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28

2.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255253	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)

do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 3 179,65 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 § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/GYN

P:

- 1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.
- 2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání s ukončením léčby při dosažení menopauzy.

Totéž platí i pro léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňěk názvu
0272180	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)

Odůvodnění

Dne 27. 6. 2024 Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňěk názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28
0255253	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)

(dále také jen „RYEQO“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS159549/2024.

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. Tato lhůta byla prodloužena do 16. 7. 2024. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 9. 7. 2024 založil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro výši úhrady, č. j. sukl169530/2024. Ty již nejsou v současné době relevantní.

Dne 1. 8. 2024 oslovil Ústav Českou gynekologickou a porodnickou společnost ČLS JEP (dále jen „ČGPS“) za účelem vyjádření se k otázce obvykle používaných terapeutických postupů pro dlouhodobé podávání v indikaci „symptomatická léčba endometriózy u dospělých žen v reprodukčním věku po předchozí medikamentózní nebo chirurgické léčbě onemocnění“ a postavení léčivého přípravku RYEQO v české klinické praxi (č. j. sukl191401/2024).

Dne 17. 9. 2024 vyzval Ústav žadatele k součinnosti poskytování informací spočívající v předložení klinické evidence a farmakoekonomických analýz a usnesením č. j. sukl237170/2024 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 24. 9. 2024 obdržel Ústav reakci ČGPS na Ústavem položené otázky v žádosti o poskytnutí odborného stanoviska ze dne 1. 8. 2024 (založeno do spisu dne 26. 9. 2024 pod č. j. sukl246535/2024 a totožně dne 27. 9. 2024 pod č. j. sukl246948/2024).

K tomu Ústav uvádí, že vzal stanovisko odborné společnosti na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 26. 9. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl247005/2024 podání žadatele obsahující žádost o přiměřené prodloužení lhůty k poskytnutí Ústavem požadovaných podkladů na základě výzvy k součinnosti ze dne 17. 9. 2024 tak, aby žadatel mohl zohlednit odpovědi odborné společnosti ve své reakci na výzvu.

Dne 30. 9. 2024 vydal Ústav pod č. j. sukl248741/2024 usnesení, kterým žadateli prodloužil lhůtu k poskytnutí součinnosti, a to do 13. 10. 2024.

Dne 14. 10. 2024 obdržel Ústav pod č. j. sukl266081/2024 a č. j. sukl266090/2024 podání účastníka Gedeon obsahující reakci na výzvu k součinnosti. Podklady předložené v režimu obchodního tajemství nebyly Ústavem zveřejněny.

K tomu Ústav uvádí, že vzal předložené podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto rozhodnutí.

Dne 23. 10. 2024 vydal Ústav první hodnotící zprávu (1HZ), č. j. sukl273364/2024, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl273366/2024 ze dne 23. 10. 2024. 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 žadatele.

Dne 31. 10. 2024 obdržel Ústav pod č. j. sukl281032/2024 podání žadatele, který z důvodu jednání se zdravotními pojišťovnami žádal Ústav o přerušení předmětného správního řízení, a to na 75 dnů nebo do předložení smluv limitujících výši dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění uzavřených s plátcí, nastane-li tato skutečnost dříve.

Dne 4. 11. 2024 vydal Ústav pod č. j. sukl283348/2024 usnesení, kterým výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a předmětné správní řízení přerušil do doby dodání podkladů pro rozhodnutí (předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami), nejpozději do dne 24. 1. 2025.

Dne 8. 11. 2024 obdržel Ústav pod č. j. sukl290054/2024 podání účastníka VZP, který namítá na závěr Ústavu, že pro cílovou populaci pacientek, tj. 2. linie léčby (kam spadá podání LP RYEQO) není dostupná žádná účinná terapie, jež může být podávána dlouhodobě. V části posouzení komparativní účinnosti však Ústav uvedl, že na podkladě doložené evidence lze konstatovat srovnatelnou účinnost LP RYEQO vs. aGnRH a to dle randomizované studie designované pro doložení noninterferioty relugolixu ve srovnání s leuprolinem. Pro hodnocení nákladové efektivity Ústav akceptoval analýzu typu cost-utility, ačkoliv uvedl, že se jedná o terapii srovnatelně účinnou s aGnRH. Dále účastník VZP poukazuje na analýzu LP RYEQO vs BSC/agnRH, kde lze spatřovat nejistotu v tom, že větev aGnRH měla přínos 9,1 QALY, kdežto větev s BSC 9,41 QALY. Není tedy jasné, proč větev s aktivním komparátorem měla nižší celkový zisk QALY (navíc jde dle Ústavu o srovnatelně účinnou terapii) oproti větvi s BSC. Nadto účastník VZP uvádí, že dle aktuálně platné maximální ceně a navrhované výši úhrady je patrné, že u všech kódu LP RYEQO bude vznikat doplatek pro pacienta, který v tomto případě bude započitatelný. S ohledem na plánovanou změnu legislativy lze očekávat, že po naplnění ročního ochranného limitu dle ustanovení § 16b zákona o veřejném zdravotním pojištění bude z prostředků veřejného zdravotního pojištění v příslušném roce realizována úhrada, která pokryje náklady až do výše maximální finální ceny (MFC). Započitatelné doplatky za předepsané léčivé přípravky částečně hrazené jsou taktéž přímým nákladem zdravotního pojištění, přičemž tyto náklady i s ohledem na plánovanou změnu legislativních předpisů mají být zahrnuty v rámci nákladů kalkulovaných v analýzách nákladové efektivity, resp. analýzách dopadu do rozpočtu. V případě zohlednění započitatelných nákladů lze očekávat méně příznivý výsledek analýzy nákladové efektivity i dopadu na rozpočet.

K tomu Ústav uvádí, že v rámci části hodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti léčivého přípravku RYEQO vůči analogům gonadoliberinu (aGnRH) bylo v HZ uvedeno, že na základě doložené klinické evidence (Harada T. et al., 2022 a Osuga Y. et al., 2021) lze konstatovat jejich srovnatelnou účinnost. Toto konstatování vychází z výsledků studií s cílem posoudit, zda je účinnost LP RYEQO srovnatelná s jedním z analogů GnRH – konkrétně s leuprorelinem. Výsledky prokázaly, že obě intervence lze považovat za srovnatelně účinné, tzn. nebyla doložena vyšší účinnost ve prospěch LP RYEQO.

*Vzhledem k tomu, že se jednalo o studie s maximální dobou podávání 24 týdnů (tj. 6 měsíců), nelze z jejich závěrů také dále vyvozovat závěry o relativní účinnosti v dlouhodobém horizontu - po uplynutí 6měsíční léčby analogy GnRH, kdy následuje jiná terapie (potvrzeno i stanoviskem ČOS). Komparativní účinnost a bezpečnost LP RYEQO ve smyslu posuzování nad časový rámec 6 měsíců nebyla v rámci předložených klinických důkazů (ITC) dostatečně doložena (v samotné podkladové studii i studií vstupujících do ITC je podání LP RYEQO i komparátoru leuprorelu limitováno 6 měsíci), a nejsou tedy k dispozici relevantní podklady, které by umožnily srovnání účinnosti v delším časovém horizontu. Ústav doplňuje, že analogy GnRH jsou podávány maximálně po dobu 6 měsíců. **S ohledem na tuto skutečnost je léčba po ukončení podávání analogů GnRH považována za následnou, a tedy mimo rozsah hodnoceného komparativního***

rámce. Z tohoto důvodu Ústav nepožadoval doplnění klinické evidence za časový horizont 6 měsíců v rámci výzvy k součinnosti.

Dále je třeba zdůraznit, že jako relevantní komparátory pro cílovou populaci pacientek byly v HZ identifikovány analogy GnRH, konkrétně s platnou úhradou v dané indikaci pouze nafarelin, goserelin a tryptorelin, přičemž žadatelem předložené srovnání dokládající srovnání komparativní účinnosti a bezpečnosti LP RYEQO vs. aGnRH bylo provedeno výhradně se zástupcem aGnRH leuprorelinem, který v posuzované indikaci nemá stanovenou úhradu. Ústavem byla tato evidence akceptována a konzervativně byly tyto výstupy přeneseny i pro absenující srovnání s hrazenými analogy.

K tomu Ústav uvádí, že srovnatelná účinnost oproti aGnRH byla prokázána pouze po dobu jejich podávání, tj. 6 měsíců. Vzhledem k tomu, že LP RYEQO je v indikaci endometrióza určený k dlouhodobému podávání (tedy i dále po ukončení podávání aGnRH), za metodicky správnou považuje Ústav analýzu typu CUA v celoživotním časovém horizontu. Účinnost aGnRH byla v analýze uvažovaná v prvních 6 měsících stejná jako účinnost LP RYEQO. Dle nastavení modelu můžou být pacienti po 6 měsících (na základě vyhodnocení odpovědi na léčbu) vyhodnoceni pouze jako úplní respondéři (stav „complete response“), anebo nonrespondéři („non-response“). Dle stanoviska ČGPS⁷ dojde ve velké většině případů po vysazení léčby k obnově symptomů. Po vysazení aGnRH po 6 měsících tedy model umožňuje pouze přechod do stavu non-response. V základním scénáři proto žadatel zohlednil přetrvávající efekt léčby po ukončení užívání aGnRH a to tak, že pro tento cyklus modelu uvažoval, že pacientům zůstává hodnota utility podle hodnoty utility v předchozím stavu. V následujícím cyklu modelu pak pacienti přechází na další linii léčby. V celoživotním časovém horizontu nicméně na základě nastavení modelu dochází i navzdory této úpravě k nižšímu celkovému zisku QALY v rameni aGnRH než v rameni BSC. Zároveň u hodnocené intervence je léčba dlouhodobá (déle než 6 měsíců), proto pacienti zůstávají ve stavu odpovědi dlouhodobě a mají proto vyšší přínos z léčby.

Dále Ústav uvádí, že v návaznosti na Stanovisko Ministerstva zdravotnictví České republiky k postupu pro posuzování finančního dopadu do systému zdravotního pojištění při stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely bylo provedeno hodnocení analýzy dopadu na rozpočet se zohledněním započitatelných doplatků. Ústav se v tomto blíže odkazuje na část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

K posouzení dopadu na rozpočet účastník VZP uvedl, že přistoupil k provedení interní analýzy navýšení nákladů ve vztahu k nákladům na léčivé přípravky ze skupiny gestagenů a aGnRH (zařazeny byly pouze léčivé přípravky, které jsou hrazeny k léčbě endometriózy). Hodnocená intervence při aplikaci 60 % podílu pojištěnců VZP za roky 2021-2024 přináší navýšení nákladů systému veřejného zdravotního pojištění ve výši 15,8 až 32,7 mil. Kč. v pěti letech. Stanovení úhrady LP RYEQO v předmětné indikaci tak představuje navýšení nákladů o 21 až 39 % v prvních pěti letech. Účastník VZP proto konstatuje, že Ústavem prezentovaný dopad je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Zároveň účastník VZP uvedl, že vstoupil se žadatelem do jednání ve věci limitace nákladů na léčbu LP RYEQO a o jejich výsledku bude Ústav neprodleně informovat.

K vyjádření účastníka VZP, že žadatelem představený dopad na rozpočet považuje za vysoký, Ústav uvádí, že vyjádření účastníka VZP posoudil v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví (dále jen „MZ“) č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, a č. j. MZDR 16698/2022-2/OLZP, zn.: L29/2022 ze dne 9. 6. 2022 (a rovněž na tato rozhodnutí navazujícími informacemi o požadavku na vyjádření zdravotních pojišťoven k výsledku hodnocení analýzy dopadu na rozpočet publikovanými na webových stránkách Ústavu: <https://sukl.gov.cz/ceny-a-uh rady-leciv/aktuality-pro-ucastniky/informace-k-prubehu-individualniho-spravniho-rizeni-o-uh rade-lp-pzlu-po-vydani-hodnotici-zpravy-vcetne-postupu-pri-predkladani-smluv-ovlivnujících-nakladovou-efektivitu-a-dopad-na-rozpocet/>). Ústav vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s

veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložená vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Ústav s ohledem na předložené údaje a argumenty považuje vyjádření účastníka VZP za odůvodněné, neboť je podloženo konkrétními a relevantními úvahami. Ve svém vyjádření VZP uvedla predikci nákladů VZP na léčivé přípravky ze skupiny gestagenů a aGnRH v hodnoceném období (74,2 až 83,0 mil. Kč v následujících pěti letech). Tato predikce byla následně ze strany VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným v 1HZ. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Účastník VZP na základě uvedeného srovnání konstatuje navýšení nákladů o 21-39 % v prvních pěti letech.

Ústav považuje vyjádření za dostatečně odůvodněné. Ústav nicméně konstatuje, že vzhledem k uzavření smlouvy mezi žadatelem a účastníkem VZP (viz podání VZP ze dne 27. 2. 2025, č. j. sukl75121/2025 a žadatele, č. j. sukl86685/2025, ze dne 10. 3. 2025) o limitaci nákladů na léčbu předmětnými léčivými přípravky však lze považovat dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem.

Dne 7. 1. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl9739/2025 podání účastníka Gedeon, který uvádí, že neprodleně po vydání 1HZ zahájil se zdravotními pojišťovnami jednání ve věci limitace nákladů na léčbu LP RYEQO, ze kterých vyplynul možný problém s interpretací klinické části. Závěrečné zhodnocení účinnosti LP RYEQO vs. analog GnRH má zásadní vliv na probíhající jednání mimo jiné o dopadu do rozpočtu pojišťoven (zajištění dostupnosti pro adekvátní počet pacientů). Žadatel poukazuje na skutečnost, že hlavní rozdíl mezi terapiemi LP RYEQO a analogy GnRH spočívá v odlišné délce podávání, a tudíž i možnosti či nemožnosti pacientek s endometriózou dlouhodobě profitovat z léčby. Léčba analogy GnRH je spojena s klinicky významnou ztrátou kostní hmoty. Z tohoto důvodu je délka léčby omezena na maximální dobu podávání 6 měsíců. Tato délka léčby je jednoznačně stanovena v SPC léčivých přípravků. Po ukončení léčby analogy GnRH končí i léčebný efekt, dochází k návratu onemocnění do původního stavu. K otázce trvání léčebného efektu po ukončení léčby analogy GnRH se vyjádřila odborná společnost ve svém vyjádření ze dne 26. 9. 2024. Z uvedeného tedy plyne, že efekt léčby analogy GnRH trvá max. 7-12 měsíců a analoga GnRH nejsou určena k dlouhodobé kompenzaci onemocnění. Naopak LP RYEQO je určen ke dlouhodobému užívání. Tuto skutečnost žadatel reflektuje i v navrhovaném znění podmínek úhrady. Vstupní věk pacientek v registrační studii LP RYEQO představoval 34 let. Pokud se předpokládá věk dosažení menopauzy 50 let, může být LP RYEQO užíván až po dobu 16 let. Na rozdíl od analog GnRH, dlouhodobé užívání LP RYEQO není spojeno s výskytem nežádoucích účinků. Dlouhodobá účinnost a bezpečnost LP RYEQO je podložena studií SPIRIT EXTENSION, kde byla doba léčby až 104 týdnů a kde nebyl s delší dobou podávání tohoto léčivého přípravku pozorován vyšší výskyt nežádoucích účinků. Celková ztráta kostní denzity pozorovaná během 104 týdnů představovala méně jak 1 %, což je klinicky nevýznamný rozdíl. Možnost dlouhodobého podávání LP RYEQO tak dle žadatele představuje průlom v léčbě onemocnění. Pro cílovou skupinu pacientek není v současné době dostupná alternativa k dlouhodobému podávání. Nadto, i s ohledem na omezení délky léčby analogy GnRH na 6 měsíců je i klinická evidence pro srovnání účinku analog GnRH a LP RYEQO omezená časovým horizontem 6 měsíců.

Jde-li o volbu analýzy, analýza typu cost-utility byla zvolena z důvodu odlišné doby léčby obou terapií. Dle názoru žadatele není možné v rámci analýzy typu minimalizace nákladů srovnat terapie s odlišnou délkou podávání. Žadatel je toho názoru, že analýzu typu CMA by zkreslovala výsledky. Delší doba podávání LP RYEQO je spojena s vyššími náklady na terapii a zároveň s vyššími přínosy v dlouhodobém časovém horizontu. Proto je nutné, přínosy a náklady na této intervenci zhodnotit s použitím analýzy CUA. Dále žadatel uvádí, že komparátor BSC zahrnutý v modelu odpovídá kontrolnímu rameni ve studiích SPIRIT. BSC ve studiích představovalo podání placeba a možného dalšího podání analgetické léčby. BSC v modelu není postup bez léčby. Rozdíl v zisku QALY pro BSC vs aGnRH je pak podmíněn odlišnou dobou použití těchto postupů, a proto je ve výsledku v rameni BSC vyšší přínos QALY než na léčbě AGnRH.

Limit dopadu na rozpočet stanovený zdravotními pojišťovnami by měl odrážet zejména srovnání LP RYEQO s BSC. Dle názoru žadatele není přípustné, aby limit dopadu na rozpočet vycházel ze srovnání s komparátorem, který má podíl na trhu 10 % a je užívaný krátkodobě. Krátkodobá terapie aGnRH nepřináší pacientkám adekvátní přínos.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání žadatele na vědomí a blíže odkazuje na vypořádání námítky účastníka VZP ze dne 8. 11. 2024 a část „HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU“ tohoto dokumentu.

Dne 13. 1. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl17195/2025 podání žadatele, který za účelem pokračování jednání se zdravotními pojišťovnami žádal Ústav o přerušení předmětného správního řízení, a to na dalších 45 dnů nebo do předložení smluv limitujících výši dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění uzavřených s plátcí, nastane-li tato skutečnost dříve.

Dne 20. 1. 2025 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl23749/2025 správní řízení dle jeho požadavku přerušil do doby dodání podkladů pro rozhodnutí (předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami), nejpozději do dne 12. 3. 2025. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 25. 1. 2025 do doručení usnesení je ve správním řízení pokračováno.

Dne 12. 2. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl54524/2025 podání žadatele, který žádá o pokračování v předmětném správním řízení. Zároveň žadatel odkazuje na své podání ze dne 7. 1. 2025 a uvádí, že na úpravě textace závěru nadále setrvává.

Dne 13. 2. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 12. 2. 2025 je v předmětném správním řízení pokračováno (č. j. sukl54943/2025).

Dne 27. 2. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl75121/2025 podání účastníka VZP s informací o uzavřeném smluvním ujednání se žadatelem.

Ústav výše uvedené podání účastníka VZP zohlednil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 28. 2. 2025 Ústav vydal výzvu k součinnosti, ve které v návaznosti na stanovisko Ministerstva zdravotnictví České republiky k postupu pro posuzování finančního dopadu do systému zdravotního pojištění při stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, u kterých vznikají započitatelné doplatky do ochranného limitu, vyzval žadatele k předložení analýzy dopadu na rozpočet se zohledněním nákladů zdravotních pojišťoven na započitatelné doplatky, které by byly proplacené zdravotními pojišťovnami nad ochranný limit pojištění. K tomu mu usnesením č. j. sukl75625/2025 stanovil lhůtu 10 dnů ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 10. 3. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl86685/2025 podání účastníka Gedeon jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 28. 2. 2025. Žadatel k tomu na úvod uvádí, že s účastníkem VZP již došlo k uzavření smluvního ujednání, které započitatelné doplatky zohledňuje. V analýze je uveden dopad na rozpočet se zohledněním reálných započitatelných doplatek. Počet pacientek a náklady na jednotlivé přípravky zůstávají shodné jako v předchozí analýze dopadu na rozpočet předložené v rámci reakce na výzvu k součinnosti (č. j. sukl266081/2024, 14. 10. 2024). V rámci aktualizované analýzy dopadu do rozpočtu dochází pouze k doplnění propočtu započitatelných doplatek. Účastník Gedeon dále upozorňuje, od dubna má dojít k aktualizaci cenových referencí, je možné, že bude nutné analýzu dopadu do rozpočtu přepracovat s ohledem na nové podklady. Pro tyto účely by žadatel uvítal zpětnou vazbu od Ústavu ke zvolené metodice propočtu započitatelných doplatek (ať už ve formě výzvy či hodnotící zprávy), aby mohlo být řízení bez dalšího zbytečného odkladu pozitivně rozhodnuto. V této souvislosti žadatel setrvává na požadavku na aktualizaci HZ ve smyslu předchozích připomínek ze dne 7. 1. 2025. V okamžiku aktualizace HZ bude držitel pokračovat v jednáních se zdravotními pojišťovnami sdruženými ve Svazu na základě upravené HZ, jejíž výsledky jsou důležité pro vyjednávání se zdravotními pojišťovnami.

K tomu Ústav uvádí, že vzal doplňující podklady k započitatelným doplatkům na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“. K odkazu na námítku žadatele ze dne 7. 1. 2025 Ústav odkazuje na vypořádání této námítky výše.

Dále Ústav uvádí, že smluvní ujednání uzavřené mezi účastníkem Gedeon a VZP, známé ze své vlastní činnosti, stáhl z Registru smluv a dne 16. 4. 2025 založil do spisové dokumentace. Ústav podotýká, že je však povinností každého účastníka řízení, aby Ústavu byly předkládány veškeré důkazy prokazující jeho tvrzení, a to bez toho, aniž by si Ústav musel takové podklady sám dohledávat. Do budoucna tak Ústav doporučuje, aby účastníci řízení předkládali uzavřená smluvní ujednání nebo odkazy na Registr smluv, kde jsou tyto dohody zveřejněny, ze své vlastní iniciativy.

Dne 8. 4. 2025 založil Ústav do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro výši úhrady, č. j. sukl122357/2025.

Dne 16. 5. 2025 vydal Ústav druhou hodnotící zprávu (2HZ), č. j. sukl184283/2025, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl184286/2025 ze dne 16. 5. 2025. 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 podání účastníka Gedeon, Svaz a VZP.

Dne 26. 5. 2025 obdržel Ústav podání účastníka VZP, č. j. sukl200602/2025, který uvádí, že se vzdává svého práva na vyjádření k 2HZ.

Dne 29. 5. 2025 obdržel Ústav pod č. j. sukl207290/2025 podání účastníka Gedeon a pod č. j. sukl207414/2025 podání účastníka Svaz, kteří uvádí, že se vzdávají svého práva na vyjádření k 2HZ.

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání všech účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání předmětného rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP RYEQO, online dostupné na: <https://www.sukl.cz/> (15/10/2024).
2. Národní zdravotnický informační portál, Endometrióza: léčba. <https://www.nzip.cz/clanek/460-endometrioza-lecba>. (17. 1. 2024).
3. NICE guideline, Endometriosis: diagnosis and management, 2017.
4. ESHRE Endometriosis Guideline Development Group; Endometriosis, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology; 2022.
5. IQWiG, [A23-117] Relugolix/estradiol/norethisterone acetate (endometriosis) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V (15/10/2024).
6. NICE, Relugolix–estradiol–norethisterone for treating symptoms of endometriosis [ID3982] In development [GID-TA10873] Expected publication date: TBC (15/10/2024).
7. Odborné stanovisko ČGPS ČLS JEP ve věci postavení LP RYEQO v klinické praxi ze dne 2. 9. 2024.
8. Giudice, L. C. *et al.* Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *The Lancet* **399**, 2267–2279 (2022).
9. Becker, C. M. *et al.* Two-year efficacy and safety of relugolix combination therapy in women with endometriosis-associated pain: SPIRIT open-label extension study. *Hum. Reprod.* **39**, 526–537 (2024).
10. Supplementary appendix, Supplement to: Giudice L C, As-Sanie S, Arjona Ferreira J C A, *et al.* Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet* 2022; **399**: 2267–79.
11. Giudice, L.C. *et al.*, 2022, Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet*, 2022.

12. Harada, T. *et al.* Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuporelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study. *Fertil. Steril.* **117**, 583–592 (2022).
13. Osuga, Y. *et al.* Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose–response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil. Steril.* **115**, 397–405 (2021).
14. Gonadotropin-releasing hormone analogues for endometriosis - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37341141/>.
15. Ling, F. Randomized controlled trial of depot leuprolide in patients with chronic pelvic pain and clinically suspected endometriosis. *Obstet. Gynecol.* **93**, 51–58 (1999).
16. SPIRIT Extension - post-hoc-Treatment discontinuation rate over time in the SPIRIT Extension Study.
17. Sullivan, P. W., Slejko, J. F., Sculpher, M. J. & Ghushchyan, V. Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med. Decis. Making* **31**, 800–804 (2011).
18. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. ISBN: 9789241563710.
19. MZ ČR: Stanovisko Ministerstva zdravotnictví České republiky k postupu pro posuzování finančního dopadu do systému zdravotního pojištění při stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, dostupné z: <https://mzd.gov.cz/stanovisko-ministerstva-zdravotnictvi-ceske-republiky-k-postupu-pro-posuzovani-financniho-dopadu-do-systemu-zdravotniho-pojisteni-pri-stanoveni-nebo-zmene-vyse-a-podminek-uhrady-leciveho-pripravku-neb/>.
20. Odborné stanovisko ČGPS ČLS JEP ve věci postavení LP RYEQO v klinické praxi ze dne 27. 6. 2023.
21. Cenové reference a další podklady pro stanovení úhrady založené do spisu dne 8. 4. 2025 pod č. j. sukl122357/2025.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

LP RYEQO obsahuje léčivé látky relugolix, hemihydrát estradiolu a norethisteron-acetát (souhrnně aGnRH-CT, „*analogue gonadotropin-releasing hormon combination therapy*“). Relugolix je nepeptidový antagonist gonadoliberinu, který se váže na receptory pro gonadoliberin v přední části hypofýzy a inhibuje je, čímž dochází k poklesu uvolňování luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH). Snížení koncentrací FSH zabraňuje růstu a vývoji folikulů, čímž se snižuje produkce estrogenu. Prevence zvýšení LH zabraňuje ovulaci a vývoji žlutého tělíska, což znemožňuje produkci progesteronu. Estradiol (E2) je agonistou nukleárního estrogenového receptoru. Exogenně podávaný E2 zmírňuje příznaky spojené s hypoestrogenním stavem, jako jsou například vazomotorické příznaky a úbytek kostní denzity. Norethisteron-acetát je syntetický progestogen¹. LP RYEQO se skládá z relugolixu, který jako GnRH antagonist zlepšuje příznaky děložních myomů a endometriózy a z tzv. „add-back“ hormonální terapie (ABT; neboli podpůrné / doplňkové – „*hormone replacement therapy*“) v podobě estradiolu a norethisteronu s úkolem minimalizace typických vedlejších účinků hypoestrogenních stavů¹.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Je žádáno o stanovení výše a podmínek trvalé úhrady léčivého přípravku RYEQO k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Endometrióza je jedním z nejčastějších gynekologických onemocnění. Je definována jako růst tkáně podobné endometriu (výstelka dělohy) „*endometrial-like tissue*“ mimo dělohu. Vyskytuje se především v reprodukčních letech, její přesná příčina je neznámá, pravděpodobně je mediovaná hormony / spojena s menstruací.

Endometrióza je typicky spojena s příznaky jako je bolest pánevní oblasti, bolestivá menstruace a subfertilita. Bolestivé symptomy jsou hlášeny velmi často, přičemž bolest se stává chronickou. Onemocnění má mimo ovlivnění fyzické stránky i významný sexuální, psychologický a sociální dopad. Endometrióza je pravděpodobně příčinou subfertility a snižuje kvalitu života.

Onemocnění může probíhat i bez příznaků, takže je obtížné zjistit její přesnou incidenci. Dále není jasná progresivita (zda může časem zůstat stabilní nebo se dokonce zlepšit).

Opožděná diagnóza je velmi častá, k potvrzení diagnózy může dojít se zpožděním 4-10 let od prvních příznaků. Definitivní diagnóza se provádí laparoskopickou vizualizací pánve, méně invazivní metody (ultrazvuk) mohou být užitečné při iniciální diagnostice. Možnosti léčby zahrnují farmakologickou, nefarmakologickou a chirurgickou léčbu. Endometrióza je stav závislý na estrogenu, tzn. farmakoterapie cílí na potlačení funkce vaječníků a druhotně vykazuje antikoncepční vlastnosti. Chirurgická léčba má za cíl odstranit, popř. zničit endometriotické léze. Výběr léčby závisí na preferencích ženy a priority z hlediska zvládání bolesti a/nebo fertility²⁻⁴.

Postavení přípravku v managementu léčby

1) Doporučené postupy dle Národního zdravotnického informačního portálu (NZIP)²

V současné době neexistuje žádná léčebná metoda, která by dokázala endometriózu úplně vyléčit. Léčba musí být vždy přizpůsobena individuálním potřebám konkrétní pacientky: proto je rozhodující, zda žena vyhledala pomoc lékaře kvůli silným bolestem, neplodnosti nebo kombinaci obojího. K dispozici jsou různé možnosti léčby; její volba závisí především na cíli léčby.

Léčba endometriózy stojí na dvou pilířích: medikamentózní neboli farmakologická léčba (užívání léků), chirurgická léčba (operace). V některých případech lze přidat další postupy, jako je léčba neplodnosti či psychosomatická léčba. Ke zmírňování bolesti lze případně použít i alternativní léčebné postupy, jako je akupunktura, akupresura, změna stravy apod. Účinek metod alternativní medicíny však nebyl vědecky prokázán. Tyto různé cíle vyžadují odlišný přístup lékaře ke každé individuální pacientce. Proto je před zahájením léčby důležitý podrobný anamnestický rozhovor mezi lékařem a pacientkou, aby bylo jasné, které cíle jsou pro ženu nejdůležitější.

1) farmakologická léčba

Při mírnějších obtížích

➤ NSAID

Při silnějších obtížích

Pokud žena trpí potvrzenou endometriózou se silnými bolestmi a neplánuje početí doporučují se gestageny a analoga GnRH (aGnRH).

2) chirurgická léčba

Laparoskopie nebo otevřená operace

K potvrzení diagnózy a léčbě endometriózy lze provést chirurgický zákrok. Metodou první volby je laparoskopie. V závislosti na rozsahu endometriózy nebo na místě, kde se její ložiska nacházejí, je však v některých případech nutná otevřená operace. Při obou metodách jsou ložiska endometriózy odstraňována v celkové anestezii za použití tepla (např. laseru). Současně lze odstranit případné endometriální cysty nebo uvolnit srůsty tkáně.

Chirurgické odstranění ložisek endometriózy a endometriálních cyst může zmírnit bolest ve všech stadiích endometriózy (stadium I až IV). Existují rovněž důkazy, že odstranění ložisek zlepšuje plodnost.

Odstranění dělohy (hysterektomie)

Pokud se ložiska endometriózy vyskytují ve svalovině dělohy (tzv. adenomyóza), zvažují některé ženy, zvláště pokud mají velmi výrazné příznaky – chirurgické odstranění dělohy neboli hysterektomii. Hysterektomie však nemůže endometriózu zcela vyléčit, zejména pokud nejsou současně odstraněny i vaječníky. Teprve odstranění vaječníků zastaví produkci ženských pohlavních hormonů. To však může vést k náhlému nástupu typických klimakterických potíží.

2) Zahraniční doporučení NICE³

Doporučení jsou ve shodě s českými doporučenými postupy. Možnosti léčby endometriózy zahrnují farmakologickou (k ovlivnění bolesti), nefarmakologickou a chirurgickou léčbu (laparoskopická excize a ablace, hysterektomie). Léčba se může v čase měnit a může být i kombinací několika přístupů, odvíjí se od preferencí pacientky (plánování těhotenství, preference ne-/invazivního přístupu aj.)

Farmakologická léčba (bolesti)

a) Analgetika

U žen s bolestí související s endometriózou se dle komorbidit a preferencí ženy podává paracetamol nebo nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID) samostatně nebo v kombinaci pro léčbu první linie bolesti související s endometriózou. Pokud studie paracetamolu nebo NSAID (samostatně nebo v kombinaci) neposkytne adekvátní úlevu od bolesti, zvážit jiné formy zvládnutí bolesti a doporučení další posouzení.

b) Neuromodulátory a léčba neuropatické bolesti

Běžná analgetika k léčbě akutní bolesti.

c) Hormonální léčba

Hormonální léčba perorálními kontraceptivy nebo dlouhodobě působícím reverzibilním antikoncepčním hormonem (*long-acting reversible contraception hormone*) léčba u žen se suspektní, potvrzenou nebo recidivující endometriózou se doporučuje jako jedna z možností v pokynech NICE (off-label užití).

Nefarmakologická léčba

Životní styl – dieta, cvičení. Dostupné důkazy nepodporují použití tradiční Čínské medicíny nebo jiné čínské bylinné léky nebo doplňky k léčbě endometrióza.

Chirurgická léčba

1) Laparoskopie

Jako doplněk operace „hluboké endometriózy“ („*deep endometriosis*“) postihující střevo, močový měchýř, popř. ureter, je možno podat 3 měsíce před zákrokem agonisty hormonu uvolňujícího gonadotropiny (*gonadotrophin-releasing hormone agonists*) – off-label.

2) Kombinační terapie

Po laparoskopické excizi nebo ablací je zvažována hormonální léčba (např. kombinovanou perorální antikoncepci – off-label), která prodlouží výhody operace a zvládnutí příznaků.

3) Hysterektomie v kombinaci s chirurgickým řešením

Je-li indikována hysterektomie (například má-li žena adenomyózu, resp. silné menstruační krvácení, které nereagovalo na jinou léčbu), jsou odstraněny viditelné endometriotické léze.

Hysterektomie (s ooforektomií nebo bez ní) se může provést laparoskopicky pokud neexistují kontraindikace.

Je třeba zvážit recidivu endometriózy a možnou potřebu další operace, možné přínosy a rizika hormonální substituční terapie po hysterektomii s ooforektomií.

3) Zahraniční doporučení ESHRE (Evropská společnost pro reprodukci a embryologii)⁴

Recidiva endometriózy byla definována jako recidiva bolesti (dysmenorea, dyspareunie, popř. pánevní bolest), jako klinické (pánevní fibrotické oblasti nebo citlivé uzliny) nebo radiologická detekce recidivy léze endometriózy, chirurgicky potvrzené léze nebo jako opakovaný vzestup markeru CA-125 po operaci.

V poslední době byla recidiva definována jako recidiva léze při reoperaci, resp. zobrazování po předchozí kompletní excizi onemocnění, zahrnující 4 podtypy: Podezření na recidivu na základě 1) příznaků nebo 2) recidivy nebo 3) laparoskopicky nebo 4) histologicky prokázána recidiva.

Míra recidivy endometriózy se v literatuře značně liší, pohybuje se od 0 % do 89,6 %. Tuto rozmanitost lze přičíst různým definicím, ale také délce sledování design studie a velikost vzorku, typ a stadium onemocnění, typ operace a pooperační medikamentózní léčba. Rizikové faktory pro recidivu zahrnují

proměnné související s operací (přítomnost a rozsah adhezí, radikalita operace) a faktory související s pacientem (pozitivní rodinná anamnéza, nižší věk při operaci).

3) Doporučení zahraničních autorit a jiné zdroje*

IQWiG⁵ – benefit nepřiznán v žádné z hodnocených subpopulací*

NICE⁶ – nedoporučuje se (draft guidance)**

*K hodnocení zahraniční autority IQWiG Ústav doplňuje, že v předmětné indikaci byla hodnocena účinnost LP RYEQO ve dvou subpopulacích – ženy vhodné a nevhodné k podání dienogestu. Dienogest byl shledán jako jedna z možností standardní/obvyklé terapie (pro pacientky, které nebyly předlčeny hormonální léčbou). Benefit nebyl zaznamenán ani v jedné subpopulaci patientek (*Result of dossier assessment: Women who are eligible for treatment with dienogest: added benefit not proven / Women who are not (or no longer) eligible for treatment with dienogest: added benefit not proven*).

**NICE uvádí jako obvyklé možnostmi léčby aGnRH a chirurgický zákrok. Relugolix CT nebyl přímo srovnáván v klinické studii s obvyklou léčbou. Nepřímá srovnání naznačují, že pravděpodobně snižuje pánevní bolest téměř stejně jako agonisté GnRH, ale to není jisté. Není také jisté, jak dobře relugolix CT funguje ve srovnání s chirurgickým zákrokem. Vzhledem k nejistotám v klinických důkazech a ekonomickém modelu není možné určit nejpravděpodobnější odhady nákladové efektivity pro CT relugolix, proto se nedoporučuje.

K hodnocení IQWiG a NICE Ústav doplňuje, že za účelem ujasnění postavení dienogestu a chirurgie v podmínkách české klinické praxe (a národních algoritmech léčby) byla oslovena odborná společnost ČGPS (viz dále).

Stanovisko ČGPS ze dne 2. 9. 2024 k postavení LP RYEQO v léčbě endometriózy⁷ (vlozeno do spisu 26. 9. 2024)

Odborná společnost uvedla, že ve studiích SPIRIT byli téměř všichni pacienti dříve léčeni pro onemocnění endometriózou. Podání LP RYEQO v rámci studií SPIRIT tedy představovalo 2. linii léčby. Postavení LP RYEQO na místě léků 2. volby je tak v souladu s podkladovou studií. Jako relativní komparátory byly označeny aGnRH a BSC. Dienogest není relevantním komparátorem, jelikož je to terapie první volby.

K bezpečnosti LP RYEQO v dlouhodobém horizontu ČGPS uvedla, že klinické studie SPIRIT ukázaly v dlouhodobém horizontu setrvalý stav kontroly onemocnění a bezpečnosti. Výsledky pozorované v týdnu 52 a v týdnu 104 jsou obdobné, s úzkými intervaly spolehlivosti, pro řadu sledovaných parametrů. S delší dobou sledování nebyl spojen zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Endometrióza je onemocnění vyžadující dlouhodobou terapii, při dostatečné účinnosti a dobré snášenlivosti nemá omezení délky léčby časovým limitem žádné klinické opodstatnění. Proto ani úhradu není z klinického hlediska potřeba časově limitovat.

Závěr: Ústav zohlednil stanovisko ČGPS a za relevantní populaci pro rozšíření trvalé úhrady LP RYEQO považuje pacienty nevhodné k dienogestu a opětovně chirurgii.

Na základě dostupných údajů nebyl shledán důvod pro časové omezení délky terapie LP RYEQO, bezpečnost LP RYEQO je přijatelná a předvídatelná i v delším horizontu (viz detailněji „Odůvodnění podmínek úhrady“), nepřetržité podávání podporuje i ve svém stanovisku ČGPS⁷.

Shrnutí Ústavu k zařazení LP RYEQO do algoritmů léčby:

Z doporučených postupů² a stanoviska ČGPS⁷ je patrné, že cílové populaci patientek, tj. 2. linie léčby (kam spadá podání LP RYEQO), není dostupná žádná účinná terapie, jež může být podávána dlouhodobě. Výběr terapie je omezen pouze k podání léčby bez uvedené indikace v SmPC a/nebo bez úhrady ze zdravotního pojištění (hormonální antikoncepce, inhibitory aromatázy) nebo ke krátkodobému / omezenému podání z důvodu závažných nežádoucích účinků (aGnRH). V současnosti tedy není přítomna žádná standardní dlouhodobá / nepřetržitá, účinná a současně ze zdravotního pojištění hrazená terapie.

Možnosti léčby endometriózy závisí na úrovni závažnosti a nezahrnují žádnou léčbu, farmakologickou terapii nebo chirurgický zákrok (včetně kombinace všech intervencí). Doporučení se liší v závislosti na věku ženy, předchozích těhotenstvích, předchozí léčbě a povaze příznaků. Výběr léčby závisí na preferencích a prioritách ženy z hlediska zvládání bolesti a plodnosti. Priority a preference žen se mohou v průběhu času měnit a strategie řízení by se měly změnit, aby to odrážely.

Identifikace relevantních komparátorů

Pro cílovou populaci pacientek v požadované indikaci, tj. k symptomatické léčbě endometriózy (pro dlouhodobé podávání) u dospělých pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou, jsou vhodnými komparátory:

- a) agonisté / analoga GnRH (aGnRH; triptorelin, goserelin a nafarelin)*;
- b) nejlepší podpůrná léčba (BSC; *best supportive care*).

* *podávané maximálně po dobu 6 měsíců*

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost LP RYEQO (relugolix 40 mg (R), hemihydrát estradiolu 1 mg (E2), norethisteron-acetát 0,5 mg (NETA)) byla hodnocena ve dvou pivotních randomizovaných studiích – SPIRIT 1/2, dále v „*extension*“ jednoramenné studii LIBERTY 3 a v navazující randomizované studii LIBERTY Withdrawal^(6,11-15) v porovnání s placebem (popřípadě vstupními hodnotami).

LP RYEQO byl podáván ve fixní dávce (40 mg/ 1 mg/ 0,5 mg) 1x denně *per os* (dále skupina „Ryeqo“).

Design studií SPIRIT

SPIRIT 1 (LP RYEQO po dobu 24 týdnů)⁸

- randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III
- placebo / Ryeqo, n = 212 / 212
- účinnost a bezpečnost hodnocena ve srovnání se skupinou léčenou kombinovanou terapií s odloženým podáním relugolixu – „*delayed*“ skupina* (n = 212) a skupinou léčenou placebem

SPIRIT 2 (LP RYEQO po dobu 24 týdnů)⁸

- replikovaná studie SPIRIT 1
- placebo / Ryeqo (Ryeqo delayed), n = 204 / 206 (206)

**monoterapie relugolixem po dobu 12 týdnů následovaná LP RYEQO po dobu 12 týdnů, tuto intervenci nebude Ústav detailněji posuzovat, jelikož není předmětem hodnocení*

SPIRIT EXTENSION (LP RYEQO po dobu dalších 80 týdnů, tj. celkově 104 týdnů)⁹

- otevřená jednoramenná studie
- placebo → Ryeqo / Ryeqo, n = 681 / 501 (52 / 104 týdnů)
- dlouhodobé prodloužení studie SPIRIT 1, 2
- zařazeny pacientky splňující opětovně vstupní kritéria a definici léčebné odpovědi na LP RYEQO

Hlavní zařazovací kritéria¹⁰

- Premenopauzální ženy ve věku 18–50 let s endometriózou diagnostikovanou během posledních 10 let.
- Pacientky, které samy uvedly středně závažnou, závažnou nebo velmi závažnou dysmenoreu během poslední menstruace a středně závažnou, závažnou nebo velmi závažnou nemenstruační pánevní bolest během posledního měsíce pomocí skóre *Endometriosis Associated Pain Severity*.

Ve studii SPIRIT1/2 bylo vybráno rameno placebo z důvodu určení konkrétního (čistého) přínosu LP RYEQO, nikoliv z důvodu absence standardu, naopak i sami autoři studie uvádí, že pro cílovou populaci pacientek existuje hned několik možných alternativ léčby (viz suppl. str. 46 *Placebo has been selected as the comparator because it facilitates double-blinding and allows for a clearer characterization of the safety and*

efficacy profile of relugolix, a new chemical entity, than would be possible with an active comparator. Furthermore, there is no single standard-of-care treatment for endometriosis associated pain.).

Nesmely být zařazeny non-respondérky na předchozí léčbu agonisty GnRH, antagonisty GnRH nebo depotní medroxyprogesteron acetát.¹⁰

Cíle jednotlivých studií:

SPIRIT 1, 2

primární cíl (co-primary endpoint): míra odezvy ve 24. týdnu v parametrech dysmenorea a nemenstruační pánevní bolest (non-menstrual pelvic pain; NMPP)

sekundární cíle:

- vliv na „funkci“ (měřeno doménou bolesti EHP-30)
- vliv na dysmenoreu (měřeno pomocí NRS)
- přínos u NMPP (měřeno NRS)
- přínos v případě pánevní bolesti (OPP; overall pelvic pain) (měřeno pomocí NRS)
- vliv na dyspareunii (měřeno NRS)
- stanovit přínos protokolem specifikovaného užívání opioidů
- přínos při použití analgetik specifikovaných protokolem

další cíle: kvalita života (EQ-5D-5L), bezpečnost (NÚ související s léčbou; procentuální změna od výchozí hodnoty do týdne 12/24 v kostní minerální hustotě, BMD)

SPIRIT EXTENSION

primární cíl: dlouhodobá účinnost LP RYEQO jednou denně na bolest spojenou s endometriózou v 52. a 104. týdnu. Primární cílové parametry účinnosti byly definovány stejným způsobem jako v pivotních studiích SPIRIT 1 a SPIRIT 2.

Výsledky:

SPIRIT1		SPIRIT2	
	Ryeqo	Placebo	
primární cíl			
DRC „dysmenorrhoea responder criteria“			
n (%)	158 (75)	57 (27)	155 (75) 62 (30)
rozdíl	47,6 %		44,9 %
(95% CI, p-hodnota)	(95% CI 39,3–56; p<0,0001)		(95% CI 36,2–53,5; p<0,0001)
NMPPRC „non-menstrual pelvic pain responder criteria“			
n (%)	124 (58)	84 (40)	136 (66) 87 (43)
rozdíl	18,9 %		23,4 %
(95% CI, p-hodnota)	(9,5–28,2; p<0,0001)		(95% CI 13,9–32,8; p<0,0001)
sekundární/další cíle			
Podíl pacientů, kteří neužívají protokolem specifikované opioidy pro bolesti spojené s endometriózou v týdnu 24/EOT			
%	85,8 vs. 76,4		82,0 vs. 66,2
rozdíl (Ryeqo vs. placebo)	9,4		15,9
(95% CI, p-hodnota)	(2-16,8; p=0,0005)		(7,5-24,2; p<0,0001)

Podíl pacientek, které nepoužívají analgetika na bolesti spojené s endometriózou ve 24. týdnu/EOT		
%	56,1 vs. 30,7	54,4 vs. 23,5
rozdíl (Ryeqo vs. placebo)	25,5	30,8
(95% CI, p-hodnota)	(16,4-34,6; p <0,0001)	(21,9-39,8; p<0,0001)

n – počet pacientů; CI – konfidenční interval; p – hladina významnosti; EOT – konec léčby (end of treatment)

SPIRIT EXTENSION	Placebo - Ryeqo	Relugolix CT	Delayed relugolix CT
pacienti splňovali definici DR „dysmenorea responder“			
n (%) - 52 t.	208 (75,6)	236 (84,8)	203 (82,2)
n (%) - 52 t.	221 (80,4)	235 (84,8)	206 (83)
NMPPR „Non-menstrual pelvic pain responders“			
n (%) - 104 t.	187 (68)	204 (73,6)	174 (70,4)
n (%) - 104 t.	201 (73,1)	210 (75,8)	177 (71,7)
Podíl pacientek, které neužívaly analgetika pro bolesti spojené s endometriózou v týdnu 104			
n (%) - 104 t.	75,1	76	76,5
Podíl pacientů, kteří neužívali opioidy ve 104. týdnu			
n (%) - 104 t.	91	90,5	88,3

t. – týden; n – počet pacientů; CI – konfidenční interval; p – hladina významnosti; Relugolix CT – relugolix combination therapy (LP RYEQO)

Bezpečnost:

Bezpečnostní profil LP RYEQO je založen na údajích ze studií SPIRIT 1 a 2. Celkový výskyt nežádoucích příhod (závažných i nezávažných) byl mezi léčebnými skupinami podobný. Ve SPIRIT EXTENSION LP RYEQO prokázal přijatelný bezpečnostní profil po dobu léčby prodlouženou po 104 týdnů⁹, v souladu s profilem pozorovaným při počáteční 24týdenní léčbě.¹¹

Většina NÚ nevedla k vysazení léčivého přípravku (95,5 %). Nejčastějšími nežádoucími účinky HI nebo placebo byly bolest hlavy (33 % vs. 26,4 %), návaly horka (12 % vs. 6,7 %) a nazofaryngitida (10 % vs. 7 %). V prodloužené studii SPIRIT hodnocení trendů v průběhu až 104 týdnů léčby nenaznačovalo neúměrný nárůst příhod ve srovnání s příhodami pozorovanými při kratším trvání léčby až do 24 týdnů během randomizovaného placebem kontrolovaného období.⁹

Specifické NÚ: Mezi pacienty léčenými po dobu až 104 týdnů v prodloužené studii SPIRIT se malý průměrný pokles BMD (*bone mineral density*) pozorovaný během počátečních 24 týdnů léčby během pokračující léčby až do 104 týdnů neprogredoval.⁹

Průměrné procentuální změny hustoty kostních minerálů v oblasti bederní páteře a celého kyčle od výchozího stavu do 12. a 24. týdne byly menší než 1 % u pacientů léčených kombinovanou terapií relugolixem v obou studiích. Pozorovaná změna hustoty kostního minerálu od výchozí hodnoty (<1 %) není považována za klinicky významnou.¹¹

NÚ zvláštního zájmu bylo riziko ztráty kostní hmoty, kdy je z dat patrné, že účinek HI na hustotu kostní hmoty (BMD) je srovnatelný s léčbou placebem. Průměrné procentuální změny v BMD bederní páteře ve 24. týdnu ve skupinách s kombinovanou terapií relugolixem (+E2 + NORE) oproti skupině s placebem dosáhly (LP RYEQO vs. placebo) -0,70 % oproti 0,21 % ve skupině SPIRIT 1 a -0,78 % oproti 0,02 % ve skupině SPIRIT 2.¹¹

Pro doplnění Ústav uvádí, že ve skupinách s odloženou kombinovanou terapií relugolixem (skupina *ryeqo delayed*) se hustota kostních minerálů v oblasti bederní páteře a celého kyčle podstatně snížila v týdnu 12 (v porovnání s monoterapií relugolixem), a stabilizovala se přechodem na kombinovanou terapii relugolixem.

Další evidence předložená žadatelem za účelem doložení komparativního srovnání:

1) *Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain compared with leuporelin in Japanese women: a phase 3, randomized, double-blind, noninferiority study* (Harada T. et al., 2022)¹²

Randomizovaná multicentrická dvojité zaslepená studie fáze III byla designovaná pro doložení noninferiority relugolixu (relugolix p.o. 40 mg denně po dobu 24 týdnů) ve srovnání s leuporelinem ((3,75 mg nebo 1,88 mg 1x měsíčně s.c. po dobu 24 týdnů) u žen ve věku ≥ 20 let s endometriózou nebo endometriomem vaječníků a hlášenými pánevními bolestmi.

Cíl studie: Zhodnocení účinnosti a bezpečnosti relugolixu ve srovnání s leuporelinem. Primárním cílovým parametrem byla změna v maximálním skóre vizuální analogové škály pro pánevní bolest od výchozí hodnoty do 28 dnů před koncem léčby.

Výstupy: Změny v maximálním skóre vizuální analogové stupnice byly 52,6 pro relugolix a 57,5 pro leuporelin. Nežádoucí účinky související s léčbou související s léčbou s incidencí > 10 % pro obě skupiny byly návaly horka, metroragie, bolest hlavy a krvácení z genitálií. Přerušení nežádoucích příhod souvisejících s léčbou bylo 2,9 % pro relugolix a 4,3 % pro leuporelin.

Závěr: Podání relugolixu prokázalo srovnatelnou účinnost s leuporelinem v případě hodnocení pánevní bolesti spojené s endometriózou. Bezpečnostní profily obou léčivých látek byly srovnatelné, u pacientek užívajících relugolix se menstruace navrátila dříve.

2) *Relugolix, an oral gonadotropin-releasing hormone receptor antagonist, reduces endometriosis-associated pain in a dose-response manner: a randomized, double-blind, placebo-controlled study* (Osuga Y. et al., 2021)¹³

Randomizovaná multicentrická dvojité zaslepená studie fáze II provedená za účelem zhodnocení účinnosti a bezpečnosti tří dávek relugolixu (relugolix p.o. 10 mg / 20 mg / 40 mg denně po dobu 24 týdnů) ve srovnání s placebem a leuporelinem (3,75 mg 1x měsíčně s.c. po dobu 24 týdnů) u žen s bolestí spojenou s endometriózou.

Charakteristiky pacientů: Dospělé premenopauzální ženy (n = 487) s endometriózou, které měly dysmenoreu a pánevní bolest spojenou s endometriózou (podání analgetika byla studie povolena).

Cíl studie: Primárním cílovým parametrem bylo hodnocení bolesti (pánevní bolest hodnocena jako tzv. *mean visual analog scale score for pelvic pain*; VAS PP - změna od výchozí hodnoty v průměrném skóre

vizuální analogové škály během 28 dnů před koncem období léčby, dále bezpečnost, hodnocení kostní minerální hustoty, četnost podání analgetik.

Výstupy a závěr: Podání relugolixu prokázalo srovnatelnou účinnost s leuprorelinem v případě hodnocení pánevní bolesti. Průměrné změny ve VAS PP byly –3,8 mm ve skupině s placebem; –6,2, –8,1 a –10,4 mm ve skupinách relugolix 10 mg, 20 mg a 40 mg; a –10,6 mm ve skupině s leuprorelinem. Frekvence užívání analgetik měla tendenci na konci léčby klesat (se zvyšující se dávkou relugolixu).

3) Nepřímé srovnání (ITC)

Dále bylo řadatelem předloženo naivní srovnání léčebného účinku aGnRH pozorovaného v konkrétních studiích (zahrnutých v Cochrane review)¹⁴ s daty studií SPIRIT, závěry byly odvozeny na základě naivního srovnání těchto dat. Žadatel nepředložil adjustované ITC z důvodu nemožnosti jeho provedení.

a) Cochrane review¹⁴ (porovnání aGnRH agonistů vs. placebo)

Cílem přehledu bylo posoudit účinnost a bezpečnost analogů GnRH (GnRHa) oproti placebo (a dalším léčebným intervencím, které nejsou ale pro toto zhodnocení relevantní) při léčbě bolestivých příznaků spojených s endometriózou; specificky hodnotil účinek GnRHa na „úlevu od bolesti“ (*the relief of pain*; RoP) a na minerální hustotu kostí (*bone mineral density*; BMD) u symptomatických žen s endometriózou.

Design: Zahrnuto bylo 72 studií s 7 355 pacienty.

Výsledky a závěr: Po třech měsících léčby GnRHa dochází ke signifikantnímu snížení ve skóre pro zhodnocení pánevní bolesti (RoP), pro zhodnocení dysmenorey a skóre pro zhodnocení dyspareunie a pánevní citlivosti. Hlavními limitacemi je důvodné riziko zkreslení kvůli selektivnímu bias a nedostatku informací ohledně výběru studijních metod (tyto závěry uvádí i sami autoři).

b) porovnání aGnRH (Cochrane review) vs. léčebná ramena studie SPIRIT 1 a 2

Žadatel poskytl pouze naivní srovnání léčebného účinku pozorovaného v konkrétních studiích (viz tab. níže).

Srovnání odhadovaného relativního účinku léčby LP RYEQO vs. aGnRH – naivní srovnání

	GnRH-agonisté „Cochrane review“	LP RYEQO SPIRIT 1 a 2
cíl	„decrease in dysmenorrhoea pain scores“	„dysmenorrhoea responder“
Risk Ratio RYEQO vs. placebo (95% CI)	2,25 (1,59-3,16)	2,62 (2,23- 3,07)

Výsledky a závěr: Odhadované intervaly spolehlivosti (risk ratio; RR) se překrývají, nicméně toto srovnání relativního účinku léčby s placebem, kdy není patrný významný rozdíl v účinnosti mezi aGnRH a LP RYEQO, je založeno na hrubém srovnání dat (= naivním srovnání). Mezi studiemi je značný stupeň heterogenity, což velmi limituje interpretaci dat a kvantifikaci rozdílu v účinnosti mezi oběma léčebnými modalitami. Další významnou nejistotou je způsob hlášení úlevy od celkové bolesti mezi porovnávanými studiemi. Ve studiích SPIRIT bylo měření bolesti založeno na skóre NRS, zatímco v publikaci Ling et al., 1999¹⁵ bylo založeno na skóre AFS. V publikaci Ling et. al., 1999¹⁵ je léčebná odpověď definována jako snížení skóre bolesti, zatímco ve studiích SPIRIT existuje mnohem komplexnější definice odpovědi.

Závěr Ústavu ke komparativní účinnosti a bezpečnosti:

LP RYEQO prokázal dle podkladových studií SPIRIT signifikantní zlepšení ve všech hodnocených parametrech vůči placebo (tedy BSC), nicméně v podmínkách české klinické praxe byla jako další komparátor identifikována skupina agonisté / analoga GnRH.

Na podkladě dostupné evidence Ústav považuje LP RYEQO vs. aGnRH (po dobu podávání obou LP, tj. 24 týdnů) za srovnatelně účinné^{12,13}. Bezpečnostní profil LP RYEQO se jeví jako přijatelný¹⁴. Přídavná terapie obsažená v tabletách (přidání estradiolu a norethisteronacetátu) s fixní kombinací dávek relugolixu snižuje frekvenci vazomotorických příznaků ve srovnání s monoterapií (samotný relugolix, bez přidání estradiolu a norethisteronacetátu) a navíc zachovává minerální hustotu kostí, tudíž léčbu hodnocenou intervencí lze považovat za bezpečnou pro nepřetržité podávání (což bylo potvrzeno i stanoviskem ČPGS).

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Ústav nenalezl zásadní limitace, které by bránily stanovení úhrady v posuzované indikaci.

Posouzení inovativnosti

Žadatel nenavrhuje vyhodnocení posuzovaného LP RYEQO jako vysoce inovativního. S ohledem na tuto skutečnost se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

U složených léčivých přípravků s úhradou vypočtenou dle ustanovení § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění se referenční indikace nestanovuje.

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

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy již neřídí ustanovením § 39c odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nýbrž ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za obvyklou denní terapeutickou dávku (ODTD) a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto LP RYEQO do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků **nezařazuje**.

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

Nenalezena.

Stanovení ODTD

Návrh žadatele

1 tableta denně.

Posouzení Ústavu

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Proto Ústav ODTD léčivým přípravkům s obsahem fixní kombinace relugolix 40 mg/hemihydrát estradiolu 1 mg/norethisteron-acetát 0,5 mg v tomto správním řízení nestanovil.

Podle platného SmPC LP RYEQO¹ je dávkování v uvedené indikaci „*léčby endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou*“ 1 tableta 1x denně, což odpovídá dávkování v registračních studiích SPIRIT⁸ a také doporučeným postupům⁶.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel nenavrhuje stanovení zvýšené úhrady ani bonifikace.

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

Složený léčivý přípravek obsahující léčivé látky relugolix, estradiol a norethisteron není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazen do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Není předmětem žádosti.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Léčivé přípravky s fixní kombinací léčivých látek relugolix, estradiol a norethisteron obsahují 3 léčivé látky, přičemž všechny tři jsou samostatně hrazeny. Úhrada byla pro každou kombinaci léčivých látek a jejich obsahu stanovena dle nejnižší úhrady zjištěné podle jednotlivých písmen ustanovení § 39b odst. 12 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Základní úhrada **relugolixu** byla stanovena ve správním řízení skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek degarelix a relugolix vedeném pod sp. zn. SUKLS295696/2023. Základní úhrada byla pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky degarelix stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS80256/2015 takto:

Základní úhrada: 2615,8328 Kč za OTD

Základní úhrada léčivé látky relugolix pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanoveními § 18 a 19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada jádrová za jednotku lékové formy – **relugolix** (OTD 3360 mg za 28 dní)

Frekvence dávkování: 1x denně 120 mg po dobu 28 dní

Interval: od 60 mg do 240 mg

3360 mg (OTD)	2 615,8328 Kč
120 mg (výchozí dávka pro OTD)	93,4226 Kč (2 615,8328 Kč/3360*120)
40 mg	36,3064 Kč (93,4226 Kč*(40/120) ^{0,621488})

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

Základní úhrada **estradiolu** byla stanovena v revizi referenční skupiny č. 42/1 - estrogeny, p.o. ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS77180/2014 takto:

Jádrová základní úhrada (JEKV): 2,6971 Kč za ODTD

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

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **estradiol, p.o.** (ODTD 2 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 1 mg do 4 mg

2 mg (ODTD)	2,6971 Kč
1 mg	1,3486 Kč (2,6971 Kč/2*1)

Základní úhrada **norethisteronu** byla stanovena v revizi referenční skupiny č. 43/1 – progestiny I. generace, p.o. ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS195148/2018 takto:

Jádrová základní úhrada (JEKV): 2,1533 Kč za ODTD

Základní úhrada předmětné léčivé látky pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 a 19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **norethisteron** (ODTD 10 mg)
Frekvence dávkování: 2x denně
Interval: od 2,5 mg do 10 mg

10 mg (ODTD)	2,1533 Kč
5 mg (výchozí pro ODTD)	1,0767 Kč (2,1533 Kč/2)
2,5 mg (hraniční síla)	0,5384 Kč (1,0767 Kč/5*2,5)
0,5 mg	0,1980 Kč (0,5384 Kč (0,5/2,5) ^{0,621488})

koeficient dle vyhlášky = $(S/SI)^{0,621488}$, kde S je posuzovaná síla a SI je síla odpovídající hranici intervalu
Základní úhrada fixní kombinace byla stanovena součtem úhrad za denní dávku příslušných samostatně hrazených léčivých látek.

Základní úhrada za jednotku lékové formy:
relugolix 40mg/estradiol 1mg/norethisteron 0,5 mg: 37,8530 Kč (36,3064 Kč + 1,3486 Kč + 0,1980 Kč)

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než úhrada vypočtená podle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku, která by byla nižší než úhrada vypočtená podle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení úhrady dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Do cenového srovnání byly v souladu s ustanovením § 39b odst. 12 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazeny léčivé přípravky, které obsahují tutéž kombinaci léčivých látek a jejich obsahu jako léčivé přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení. Při zjišťování dostupnosti Ústav postupoval dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb. a ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění obdobně.

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 2024.

Nejnižší cena výrobce pro danou fixní kombinaci v přepočtu na jednotku lékové formy zjištěná v zemích Evropské unie:

Fixní kombinace	Velikost balení	Léčivý přípravek s nejnižší cenou v EU	Cena výrobce	Cena výrobce/ jednotku	Země
relugolix 40 mg/ estradiol 1 mg/ norethisteron 0,5 mg	28 tablet	RYEQO 40MG/1MG/0,5M G TBL FLM 28	158,194454 75 Kč	56,4355 Kč	Španělsko

Úhrada dané fixní kombinace za jednotku lékové formy odpovídá nejnižšímu podílu ceny výrobce přípravku s cenou v EU přepočtenou na Kč a počtu jednotek lékové formy v balení.

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Přehled výše úhrady stanovené podle jednotlivých ustanovení § 39b odst. 12 zákona o veřejném zdravotním pojištění:

fixní kombinace	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. a) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. b) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. c) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. d) (Kč)	nejnižší úhrada/jednotku LF (Kč)
relugolix 40 mg/ estradiol 1 mg/ norethisteron 0,5 mg	37,8530	-	-	56,4355	37,8530

Výsledná úhrada pro jednotlivé fixní kombinace a jejich obsah v balení je stanovena podle nejnižší hodnoty.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	JUHR (Kč)	UHR ve SCAU (Kč)
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28	1 059,88	1 059,88	1 423,40
0255253	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)	3 179,65	3 179,65	4 270,21

Při výpočtu úhrady pro konečného spotřebitele složeného léčivého přípravku postupoval Ústav tak, že v souladu se stanoviskem Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 ze dne 9. 11. 2011 vypočetl úhradu pro konečného spotřebitele každé komponenty zvlášť, a tyto následně sečetl. Konkrétně postupoval Ústav následovně. Z jádrové úhrady za jednotku lékové formy každé komponenty Ústav vypočetl jádrovou úhradu každé komponenty vztahenou na celé balení složeného přípravku. Takto vypočtené jádrové úhrady převedl Ústav na úhrady pro konečného spotřebitele v souladu s výše uvedeným stanoviskem Ministerstva zdravotnictví podle vzorce: $UHR\ LP = [JUHR\ LP \times sazba + NÁPOČET / (počet\ ODTD\ v\ balení\ ref.\ LP / počet\ ODTD\ v\ balení\ LP)] \times DPH$. Při výpočtu použil Ústav údaje o referenčním přípravku rozhodném při stanovení základní úhrady jednotlivých komponent a aktuální výši obchodní přírážky v souladu s cenovým předpisem Ministerstva zdravotnictví (2/2024/OZLP) ze dne 29. 11. 2023 a aktuální výši sazby DPH (12 %). Výsledná úhrada za balení složeného léčivého přípravku je pak tvořena součtem úhrad za balení jeho jednotlivých komponent.

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 14. 10. 2024 (č. j. sukl266081/2024) byly žadatelem předloženy aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Dne 10. 3. 2025 (č. j. sukl86685/2025) žadatel doplnil další aktualizaci analýzy dopadu na rozpočet. Ústav se proto níže vyjadřuje k těmto aktualizacím.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity LP RYEQO ve srovnání s komparátorem BSC a aGnRH v indikaci symptomatická léčba endometriózy u populace dospělých pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl semi-Markovův kohortový model, celoživotní (16 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií SPIRIT 1 a 2, Giudice et al., 2022⁸, SPIRIT Extension, Becker et al., 2024⁹ a nepřímé srovnání (ITC)^{11–13}. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie SPIRIT 1 a 2, Giudice et al., 2022, kde byla použita metoda EQ-5D-5L.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoeconomické analýze

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

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, management onemocnění, návštěvy lékaře, chirurgickou léčbu a management nežádoucích účinků. Zdrojem pro určení nákladů byl SCAU k 1. 3. 2024, aktuální platná legislativa a předchozí správní řízení (SUKLS42623/2023). Náklady na hodnocený přípravek představovaly 1 423,40 Kč za balení 28 tbl a 4 270,21 Kč za balení 84 tbl (návrh žadatele, odpovídá kalkulaci Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 256 750 Kč/QALY ve srovnání s BSC a 85 592 Kč/QALY ve srovnání s aGnRH. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Nastavení modelu

V představeném modelu žadatel uvažoval iniciační léčbu (LP RYEQO, GnRH nebo BSC). Po 6 měsících můžou (na základě vyhodnocení odpovědi na léčbu) být pacienti vyhodnoceni pouze jako úplní respondéři (stav „complete response“), anebo nonrespondéři („non-response“). Podíly respondérů na léčbě LP RYEQO a aGnRH uvažoval žadatel stejné na základě výsledků nepřímého srovnání (ITC)^{11–13}. Tento postup Ústav akceptuje.

Následně žadatel pro BSC a LP RYEQO uplatňuje v každém cyklu pravděpodobnost odstoupení z léčby (TTD) na základě dle post-hoc analýzy extenze studie SPIRIT¹⁶.

Žadatel ve strukturovaném podání uvádí, že z míry odstoupení z léčby byly vyloučené pacientky, které jako důvod ukončení uvedly těhotenství nebo plánované těhotenství. Tyto pacientky byly vyloučené z důvodu, že ukončení léčby může v modelu vést pouze do stavů BSC nebo chirurgická léčba, které nejsou vhodné pro pacientky s přáním otěhotnět nebo již těhotné. Ústav tento postup považuje za metodicky nesprávný a ve výzvě k součinnosti požadoval, aby tyto pacientky byly v uvažované TTD zahrnuté. Žadatel k tomu uvádí, že

součástí stavu BSC je podávání tramadolu, který nesmí být užíván během těhotenství. Žadatel dále uvádí, že rovněž není pravděpodobné, že by těhotná žena či žena s přáním otěhotnět podstoupila hysterektomii. Dále žadatel předložil v plném znění CSR studie SPIRIT EXTENSION (v rámci obchodního tajemství), dle kterého během léčby přípravkem RYEQO ve studii SPIRIT EXTENSION otěhotnělo celkem 7 žen (z celkem 802). Ústav k tomu uvádí, že v rameni BSC je uvažováno, že pouze 29 % žen užívá opioidy (fixní kombinace tramadol/paracetamol), rovněž je v modelu hysterektomie uvažovaná až jako poslední možnost léčby. Vyloučení pacientek těhotných nebo s přáním otěhotnět proto Ústav považuje za nedostatečně odůvodněné. Žadatel nicméně v rámci analýzy senzitivity testoval odlišné míry odstoupení z léčby v rameni RYEQO (± 10 %) a to po 3, 12 a 24 měsících. Ústav konstatuje, že tyto změny mají na výsledný ICER pouze marginální vliv. Ústav proto nastavení základního scénáře akceptuje.

Pro aGnRH žadatel TTD neuplatnil, jelikož trvání léčby aGnRH je limitované na maximálně 6 měsíců. Všichni pacienti, kteří ukončí léčbu aGnRH přechází do stavu „non-response“, ve kterém setrvávají po dobu jednoho cyklu modelu (tři týdny). Tento jeden cyklus byl do struktury modelu začleněn, aby reflektoval čas potřebný pro pacienta a lékaře pro rozhodnutí o dalším postupu léčby. Dle stanoviska ČGS⁷ dojde ve velké většině případů po vysazení léčby k obnově symptomů (nedojde-li k otěhotnění, menopauze či operačnímu řešení). Tato doba je velmi individuální, ze zkušenosti od 1 do 6 měsíců. V základním scénáři proto žadatel zohlednil přetrvávající efekt léčby po ukončení užívání aGnRH a to tak, že pro tento cyklus modelu uvažoval, že pacientům zůstává hodnota utility podle hodnoty utility v předchozím stavu. V následujícím cyklu modelu pak pacienti přechází na další linii léčby. Ústav tento postup akceptuje.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

U pacientů v rameni LP RYEQO uvažoval žadatel konstantní léčebný efekt v celoživotním časovém horizontu dle studií SPIRIT 1 a 2⁸ v délce trvání 6 měsíců, což může být zatížené určitou nejistotou vzhledem k nedostatku dlouhodobých dat. Žadatel proto v rámci analýzy senzitivity předložil alternativní scénář s uplatněním „treatment waning effect“ ve kterém uvažoval 25 % pokles účinnosti hodnocené intervence za horizontem podkladové studie. V tomto scénáři došlo pouze k mírnému navýšení hodnoty ICER (357 635 Kč/QALY vs. BSC a 86 320 Kč/QALY vs. aGnRH). Ústav proto považuje nejistotu spojenou s tímto nastavením základního scénáře za dostatečně diskutovanou.

Údaje o kvalitě života

a) utility

V modelu zahajují pacientky iniciální léčbu s hodnotou utility 0,5838 (dle studie SPIRIT 1 a 2), což Ústav považuje za poměrně nízkou hodnotu vzhledem ke vstupnímu věku 34 let (hodnota utility obecné populace žen ve věku 30-39 let dle publikace Sullivan et al., 2011¹⁷ je 0,879 a průměrná hodnota utility pro pacientky s endometriózou je 0,750). Zároveň dochází u pacientek, které jsou po iniciální léčbě ve stavu „non-responder“ k výraznému navýšení hodnoty utility na 0,7189. Ústav proto ve výzvě k součinnosti požadoval doplnění diskuse k uvedené nízké úvodní hodnotě utility a jejímu nárůstu v případě nonresponse na léčbu. Žadatel k tomu uvádí, že konkrétní hodnota utility pro stav „initial treatment“ nemá vliv na výslednou hodnotu ICER. Tato hodnota utility je v rameni hodnocené intervence i v ramenech komparátorů shodná. Všichni pacienti (bez ohledu na zvolený léčebný postup) setrvávají ve stavu „initial treatment“ po dobu prvních 6 měsíců modelace. Výrazný rozdíl mezi utilitou iniciální léčby a utilitou pro stav bez odpovědi na léčbu pozorovaný ve studiích SPIRIT ukazuje na fakt, že stav pacientů se po podání léčby zlepšil, ale ne natolik, aby byla splněna kritéria odpovědi na léčbu.

Pro odstranění nejistoty žadatel v analýze senzitivity modeloval změny utility pro jednotlivé stavy v rozmezí ± 10 %. Změna utility ve stavu „initial treatment“ měla na výsledný ICER nulový vliv. Změny utilit v ostatních stavech neměly na výsledný ICER zásadní vliv. Žadatel rovněž představil alternativní scénář se vstupní hodnotou utility 0,75 dle publikace Sullivan et al., 2011, se stejnými výslednými hodnotami ICER jako základní scénář. Nejistotu týkající se hodnot utilit v základním scénáři tak Ústav považuje za dostatečně diskutovanou.

b) disutility

Ve stavu po hysterektomii dále žadatel aplikoval dlouhodobou disutilitu z důvodu infertility ve výši -0,180 dle dat WHO¹⁸. Pro ostatní stavy (léčba LP RYEQO, GnRH ani BSC) tato disutilita aplikovaná nebyla. Tento postup považuje Ústav za příliš zjednodušující. Uplatnění této disutility má zároveň vliv na výsledek analýzy (změny disutility z důvodu infertility v rozmezí $\pm 10\%$ vedou ke změnám ICER v rozmezí 287 907 -až 231 679 Kč vs. BSC a 96 158 až 77 118 Kč vs. aGnRH).

Dle doporučených postupů^{2,6} a stanoviska ČPGS⁷ je volba léčebné modality závislá kromě závažnosti symptomů zejména od předcházejících těhotenství a přání ženy otěhotnět. Tyto priority pacientek se mohou v čase měnit a management léčby by to měl reflektovat. Z popisu cílové populace nevyplývá, jestli jsou do analýzy nákladové efektivity zahrnuté i ženy s fertilními plány. Ústav proto ve výzvě k součinnosti požadoval doplnění diskuse k zohlednění žen s fertilními plány v základním scénáři a uvažování disutility z důvodu infertility v rameni hodnocené intervence, při léčbě GnRH a ve stavu po hysterektomii na výsledek analýzy. Zároveň požadoval testování odlišné aplikace disutility z důvodu infertility v rámci analýzy senzitivity.

Žadatel k tomu uvádí, že léčba LP RYEQO či analogy GnRH mají kontracepční účinky, což znemožňuje otěhotnění. Z hlediska plodnosti však není stav pacientky na farmakologické léčbě srovnatelný se stavem ženy po hysterektomii. Požadavek ústavu pro zohlednění disutility z důvodu infertility u pacientek léčených farmakologickou léčbou se podle názoru žadatele jeví jako neopodstatněný. Disutilita spojená s hysterektomií zahrnuje zejména trvalé důsledky.

Disutilitu spojenou s infertilitou není možné u pacientek na farmakologické léčbě uplatnit z důvodu, že antikoncepční vlastnosti LP RYEQO nejsou trvalé, jako je tomu v případě hysterektomie. V případě ukončení léčby LP RYEQO dochází k obnovení ovulace a žena může otěhotnět. Léčbu přípravkem RYEQO je možné podávat až do doby, dokud si pacientka nepřeje otěhotnět.

Tuto možnost diskutoval žadatel testováním scénářů s kratšími časovými horizonty (až do horizontu 2 roky). Ve všech scénářích zůstává hodnocená intervence nákladově efektivní.

Dále žadatel uvádí, že hodnoty utilit zohledněné v modelu u pacientek léčených LP RYEQO a analogy GnRH vychází z měření v podkladových studiích SPIRIT 1 a 2. Případná disutilita spojená s antikoncepčními vlastnostmi přípravku RYEQO je tak již v utilitě použité v modelu zahrnuta. Ústav tuto argumentaci akceptuje.

Pro odstranění nejistoty spojené s uplatněním disutility z důvodu infertility předložil žadatel alternativní scénář, ve kterém je hysterektomie z modelu zcela odstraněna. V tomto scénáři se jako možnosti následné léčby uvažují pouze BSC nebo laparoskopie. Všechny pacientky, u kterých je plánováno chirurgické řešení podstupují laparoskopii. Časový horizont v tomto scénáři byl zkrácen na 10 let. Tento scénář předpokládá, že časový horizont modelace končí otěhotněním ženy a nikoli dosažením menopauzy. Výsledný ICER v tomto scénáři je 699 068 Kč/QALY vs. BSC a 9 182 Kč/QALY vs. aGnRH. Hodnocená intervence je tedy i v tomto scénáři nákladově efektivní. Ústav proto považuje nejistotu s uplatněním disutility z infertility za dostatečně diskutovanou.

Náklady

Ve scénáři s komparátorem aGnRH uvažoval žadatel v základním scénáři náklady dle LP ZOLADEX DEPOT (goserelin). V analýze senzitivity žadatel rovněž předložil scénáře s náklady na aGnRH modelované dle a LP DIPHERELINE 11,25 MG (triptorelin) a LP SYNAREL (nafarelin), který je nákladnější. Žadatel rovněž předložil scénář, kde u aGnRH neuvažoval náklady na podávání doplňkové hormonální terapie (estrogen a gestagen). Ústav konstatuje, že ve všech scénářích zůstala hodnocená intervence nákladově efektivní a změna nákladů na aGnRH neměla na výsledný ICER významný vliv.

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	197 555 Kč	9,74	-	-	-

BSC	113 835 Kč	9,41	83 719 Kč	0,33	256 750
aGnRH	142 488 Kč	9,10	55 066 Kč	0,64	85 592

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek míra kompletní odpovědi pro LP RYEQO po 6 měsících, disutilita po hysterektomii, diskontace a utilita pro respondéry. Ve všech scénářích zůstává hodnocená intervence nákladově efektivní.

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 100 % ve srovnání s oběma komparátory.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní nedostatky znemožňující posouzení předložené analýzy nákladové efektivity.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP RYEQO v indikaci symptomatická léčba endometriózy u populace dospělých pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění ve srovnání s BSC ukazuje ICER ve výši 0,3 milionů Kč/QALY a ve srovnání s aGnRH ukazuje ICER ve výši 0,1 milion Kč/QALY. 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 ustanovení § 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 LP RYEQO ve srovnání s komparátory BSC a aGnRH v indikaci symptomatická léčba endometriózy u populace dospělých pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Velikost cílové populace byla na základě stanoviska ČGPS ze dne 26. 9. 2024 (č. j. sukl246535/2024 a doplnění ze dne 26. 9. 2024, č. j. sukl246948/2024)⁷ odhadnuta na 4 900 až 6 100 a penetrace na trh představovala 30 až 50 %, což odpovídá celkem 1 470 až 3 050 pacientkám celkem léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii a DXA skeny. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity 1 423,40 Kč za balení 28 tbl a 4 270,21 Kč za balení 84 tbl (návrh žadatele, odpovídá kalkulaci Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 26 298 688 Kč až 54 565 306 Kč v prvních pěti letech. V případě zohlednění započitatelných doplatků činil dopad na rozpočet 28 307 948 Kč až 58 734 177 Kč. Roční farmaceutické náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP RYEQO odpovídaly 18 568 Kč, léčeného BSC 0 Kč a léčeného aGnRH pak 8 290 Kč (bez zohlednění DXA skenů, doplňkové terapie a konkomitantní léčby bolesti). K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Počet vhodných pacientů

Odhad počtu vhodných pacientů a penetrace uvažoval žadatel dle aktuálního stanoviska ČGPS ze dne 26. 9. 2024⁷. Ústav tento postup akceptuje.

Terapeutický mix

V terapeutickém mixu uvažuje žadatel BSC a aGnRH v poměru 90:10. Podíl aGnRH na trhu byl nastaven tak, aby v žádném roce analýzy nepřekročil počet pacientů nově nasazených na terapii. Léčba analogy GnRH je omezena pouze na půl roku. Proto žadatel uvažoval, že aGnRH lze použít pouze u nově léčených patientek, a to pouze jednou. Ústav tento postup akceptuje.

Náklady

Kromě nákladů na samotnou farmakologickou léčbu (která jsou u BSC uvažované jako nulové) kalkuloval žadatel v souladu s analýzou nákladové efektivity i s náklady na léčbu bolesti (u BSC celkem 362 Kč ročně na 1 pacientku, u hodnocené intervence a aGnRH 200 Kč, podíly patientek vyžadujících léčbu bolesti vychází z dat studií SPIRIT 1 a 2), náklady na DXA sken (pouze u hodnocené intervence) a doplňkové hormonální terapie (pouze u aGnRH). Tento postup považuje Ústav za akceptovatelný.

Scénář zohledňující započitatelné doplatky

V návaznosti na Stanovisko Ministerstva zdravotnictví České republiky k postupu pro posuzování finančního dopadu do systému zdravotního pojištění při stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely¹⁹ Ústav ve 2. výzvě k součinnosti ze dne 28. 2. 2025 žádal o předložení analýzy dopadu na rozpočet se zohledněním nákladů zdravotních pojišťoven na započitatelné doplatky, které by byly proplacené zdravotními pojišťovnami nad ochranný limit pojištění. V odpovědi na tuto výzvu (č. j. sukl86685/2025) žadatel tento scénář předložil.

Reálné započitatelné doplatky na LP RYEQO uvažoval žadatel jako rozdíl mezi úhradou pro konečného spotřebitele a konečnou prodejní cenou (včetně DPH) uvedenou v databázi LEK-13. Dále žadatel přepočítal reálné náklady a započitatelné doplatky na LP RYEQO na rok léčby. Z obou balení žadatel přepočítal vážený průměr a následně uvažoval pouze doplatky překračující ochranný limit 5 000 Kč. Na jednu pacientku tak žadatel uvažoval reálný započitatelný doplatek ve výši 1 367 Kč/rok. Na straně komparátora žadatel započitatelné doplatky neuvažoval.

Výsledky a nejistota analýzy

Výsledky BEZ zohlednění započitatelných doplatků

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet bez zohlednění započitatelných doplatků dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů BSC	4 410	4 680	4 950	5 220	5 490
	Počet pacientů aGnRH	490	520	550	580	610
	Náklady BSC (Kč)	1 595 364	1 693 040	1 790 715	1 888 391	1 986 066
	Náklady aGnRH (Kč)	4 417 291	4 687 737	4 958 183	5 228 630	5 499 076
	Náklady celkem (Kč)	6 012 655	6 380 777	6 748 899	7 117 020	7 485 142
Svět s intervencí	Počet pacientů BSC	3 087	3 042	2 970	2 871	2 745
	Počet pacientů aGnRH	343	338	330	319	305
	Počet pacientů HI	1 470	1 820	2 200	2 610	3 050
	Náklady BSC (Kč)	1 116 755	1 100 476	1 074 429	1 038 615	993 033
	Náklady aGnRH (Kč)	3 092 104	3 047 029	2 974 910	2 875 746	2 749 538

	Náklady HI (Kč)	28 102 485	34 793 553	42 058 141	49 896 249	58 307 877
	Náklady celkem (Kč)	32 311 344	38 941 058	46 107 480	53 810 610	62 050 448
	Dopad na rozpočet (Kč)	26 298 688	32 560 281	39 358 581	46 693 590	54 565 306
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*		25,7	31,3	37,5	43,6	49,2
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)**		26,4	32,7	39,6	46,9	54,8

*počty pacientů dle původního odhadu žadatele

**zvýšení nákladů na aGnRH +10 %

HI - hodnocená intervence

BSC - nejlepší podpůrná léčba

aGnRH -analoga GnRH

Výsledky SE zohledněním započitatelných doplatků

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet se zohledněním započitatelných doplatků dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů BSC	4 410	4 680	4 950	5 220	5 490
	Počet pacientů aGnRH	490	520	550	580	610
	Náklady BSC (Kč)	1 595 364	1 693 040	1 790 715	1 888 391	1 986 066
	Náklady aGnRH (Kč)	4 417 291	4 687 737	4 958 183	5 228 630	5 499 076
	Náklady celkem (Kč)	6 012 655	6 380 777	6 748 899	7 117 020	7 485 142
Svět s intervencí	Počet pacientů BSC	3 087	3 042	2 970	2 871	2 745
	Počet pacientů aGnRH	343	338	330	319	305
	Počet pacientů HI	1 470	1 820	2 200	2 610	3 050
	Náklady BSC (Kč)	1 116 755	1 100 476	1 074 429	1 038 615	993 033
	Náklady aGnRH (Kč)	3 092 104	3 047 029	2 974 910	2 875 746	2 749 538
	Náklady HI (Kč)	30 111 744	37 281 207	45 065 195	53 463 709	62 476 748
	<i>Z toho náklady na doplatky nad ochranný limit</i>	<i>2 009 259</i>	<i>2 487 654</i>	<i>3 007 055</i>	<i>3 567 460</i>	<i>4 168 871</i>
	Náklady celkem (Kč)	34 320 603	41 428 712	49 114 535	57 378 070	66 219 319
	Dopad na rozpočet (Kč)	28 307 948	35 047 935	42 365 636	50 261 050	58 734 177

HI - hodnocená intervence

BSC - nejlepší podpůrná léčba

aGnRH -analoga GnRH

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy (nemoci močové a pohlavní soustavy), přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako vyšší.

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

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS106578/2012	ZEMPLAR	sekundární hyperparathyreoza při CKD	3–8 milionů Kč
SUKLS236394/2012	BOTOX	neurogenní hyperaktivita detruzoru	2,4–9,1 milionů Kč

SUKLS25055/2013	ZEMPLAR	sekundární hyperparathyreoza při CKD	9–20,6 milionů Kč
SUKLS81620/2013	BETMIGA	syndrom hyperaktivního močového měchýře	27,1–47,3 milionů Kč
SUKLS9032/2014	URIZIA	benigní hyperplazie prostaty	<i>neutrální</i>
SUKLS111059/2014	BOTOX	neurogenní hyperaktivita detruzoru (další zvýšená úhrada)	12,9–44,2 milionů Kč
SUKLS97163/2017	PARSABIV	sekundární hyperparathyreoza při CKD	<i>neutrální</i>
SUKLS399321/2018	PIVINORM	akutní nekomplikovaná cystitida	<i>neutrální</i>
SUKLS323500/2021	EVRENZO	anémie při CKD	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS42623/2023	RYEQO	myomatóza	11,6–32,4 milionů Kč

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 MZ č. j. 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 s výše uvedeným dopadem na rozpočet není 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 MZ 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 8. 11. 2024 obdržel takové vyjádření od účastníka VZP (č. j. sukl290054/2024). V dalším průběhu správního řízení Ústav dne 27. 2. 2025 obdržel podání účastníka VZP informujícího o uzavření smluvního ujednání limitující dopad na rozpočet (č. j. sukl75121/2025). Shodnou informaci Ústav obdržel rovněž ze strany žadatele (viz podání ze dne 10. 3. 2025, č. j. sukl86685/2025). Ústav proto předmětnou smlouvu stáhl z Registru smluv a založil do spisu dne 16. 4. 2025.

Vzhledem k tomu Ústav považuje dopad na rozpočet za souladný s veřejným zájmem.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku RYEQO v indikaci symptomatická léčba endometriózy u populace dospělých pacientek v reprodukčním věku s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění odhaduje 1 470 až 3 050 léčených pacientek a ukazuje výsledek ve výši 26,3 – 54,6 milionů Kč v prvních pěti letech bez zohlednění započitatelných doplatků. V případě zohlednění započitatelných doplatků ukazuje výsledek ve výši 28,3 – 58,7 milionů Kč. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

E/GYN

P:

1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.

2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání, ukončení léčby by mělo být zváženo při dosažení menopauzy.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst.10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje LP RYEQO tyto podmínky úhrady (nová indikace uvedena tučně):

E/GYN

P:

1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.

2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání s ukončením léčby při dosažení menopauzy.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit)

S ohledem na účinnost a bezpečnost, tj. nutnost pravidelného přehodnocení efektivity léčby a zhodnocení případných nežádoucích účinků, Ústav stanovuje preskripční omezení ve znění „E/GYN“. LP RYEQO bude moci být předepisován lékaři s odborností „GYN“ (gynekologie a porodnictví, dětská gynekologie), bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiných odborností „E“. Stanovené preskripční omezení je v souladu s již stanovenou úhradou v jiné (avšak gynekologické) indikaci na podkladě stanoviska ČGPS⁷.

Indikační omezení

Stanovené podmínky úhrady LP RYEQO jsou v souladu se zněním SmPC¹ a vychází z designu podkladových studií SPIRIT⁸. Upřesnění ukončení léčby (v případě dosažení menopauzy) vychází taktéž z podkladové studie SPIRIT⁸.

Ústav doplňuje, že přítomnost osteoporózy v anamnéze je jednou z kontraindikací již pro nasazení LP RYEQO a v případě léčby přesahující 52. týdnů se doporučuje zkontrolovat stav kostní minerální denzity, aby se ověřilo, že pacientka nemá nežádoucí stupeň ztráty kostní denzity, který převyšuje přínos léčby předmětným přípravkem.

Dle stanoviska ČGPS²⁰ je doporučováno měření BMD kostní denzitometrií (např. metodou DXA), výsledek se hodnotí podle T-skóre, kde hodnota mezi -1 a -2,5 znamená osteopenii a hodnoty nižší než -2,5 osteoporózu. Odborná společnost dále uvádí, že hodnoty osteopenie a osteoporózy jsou nevhodné pro léčbu předmětným přípravkem a že neshledává důvody k omezení délky terapie podáváníí LP RYEQO, neboť jeho bezpečnostní profil je hodnocen jako příznivý a dobře tolerovatelný.

Stanovené podmínky úhrady odpovídají návrhu žadatele.

K výroku 1.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28

do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za ODTD a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto uvedený léčivý přípravek do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků **nezařadil**.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 1 059,88 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 je shodná jako návrh žadatele 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 § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/GYN

P:

- 1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.
- 2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání s ukončením léčby při dosažení menopauzy.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

K totožnosti léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28
0272179	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28

Ústav uvádí následující:

Jestliže změny v registraci výše uvedených léčivých přípravků nastaly do 1. 12. 2011, považuje Ústav uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností MZ pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou. U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivých přípravků zachována totožnost léčivých přípravků. Tento princip je vyjádřen ve

výsledcích rozhodovací činnosti MZ jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008, sp. zn. SUKLS40298/2008).

V případě, že změna rozhodnutí o registraci nebo převod registrace léčivého přípravku nabyly právní moci po 1. 12. 2011, nemá dle ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění taková změna nebo převod vliv na stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady registrovaného léčivého přípravku, pokud se změnou registrace nebo převodem registrace nedošlo i ke změně, která může mít přímý vliv na maximální cenu nebo výši nebo podmínky úhrady.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro změnu maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku.

K výroku 2.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255253	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 84(3X28)

do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za ODTD a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto uvedený léčivý přípravek do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků **nezařadil**.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 3 179,65 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 je shodná jako návrh žadatele 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 § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/GYN

P:

1) Přípravek je hrazen k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů u dospělých žen v reprodukčním věku nevhodných k chirurgické léčbě. Celková délka léčby je možná po maximální dobu 104 týdnů.

2) Přípravek je hrazen u dospělých žen v reprodukčním věku k symptomatické léčbě endometriózy u pacientek s předchozí medikamentózní nebo chirurgickou léčbou onemocnění. Přípravek je určen k dlouhodobému užívání s ukončením léčby při dosažení menopauzy.

Odůvodnění:

Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Podmínky úhrady“ tohoto rozhodnutí.

K totožnosti léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255131	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28
0272180	RYEQO	40MG/1MG/0,5MG TBL FLM 28

Ústav uvádí následující:

Jestliže změny v registraci výše uvedených léčivých přípravků nastaly do 1. 12. 2011, považuje Ústav uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností MZ pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou. U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivých přípravků zachována totožnost léčivých přípravků. Tento princip je vyjádřen ve výsledcích rozhodovací činnosti MZ jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008, sp. zn. SUKLS40298/2008).

V případě, že změna rozhodnutí o registraci nebo převod registrace léčivého přípravku nabyly právní moci po 1. 12. 2011, nemá dle ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění taková změna nebo převod vliv na stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady registrovaného léčivého přípravku, pokud se změnou registrace nebo převodem registrace nedošlo i ke změně, která může mít přímý vliv na maximální cenu nebo výši nebo podmínky úhrady.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro změnu maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku.

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

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

V případě, že je rozhodnutí, resp. jeho část napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

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