



Vyvěšeno dne: 30. 10. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39d, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění (na žádost) a změně maximální ceny (ex offa) léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

zahájeném dne 21. 5. 2025 na základě žádosti žadatele:

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

IČ: 800030

Blanchardstown Corporate Park 2, D15 T867 Dublin,
Irsko

Zastoupena:

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.

IČ: 43004351

Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4

(dále jen „Bristol-Myers“ nebo „žadatel“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS192685/2025, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení:

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 Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

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

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „Svaz“)

a provedeném dle ustanovení § 39a, § 39b, § 39c odst. 4 a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. Léčivému přípravku:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňěk názvu:</i>
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění maximální cenu a stanovuje ji ve výši 144 429,26 Kč.**

2. Léčivý přípravek:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňěk názvu:</i>
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 140 879,70 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) mu **stanovuje podmínky druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu a v návaznosti na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění podmiňujícím výrokem k výroku č. 1 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

3. Léčivému přípravku:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňěk názvu:</i>
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 a ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění maximální cenu a stanovuje ji ve výši 144 429,26 Kč.**

4. léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 140 879,70 Kč**

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

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu a v návaznosti na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění podmiňujícím výrokem k výroku č. 3 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

Výše a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění se v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovují na dobu 2 let ode dne vykonatelnosti tohoto rozhodnutí.

Odůvodnění

Dne 21. 5. 2025 byla Ústavu doručena žádost účastníka Bristol-Myers o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

(dále také jen „ONUREG“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady na žádost a změně maximální ceny ex offo léčivých přípravků ONUREG, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS192685/2025.

Účastníci řízení v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění byli oprávněni navrhnout důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení. Žádný z účastníků této možnosti nevyužil.

Dne **10. 6. 2025** Ústav vydal pod č. j. sukl224834/2025 výzvu na zdravotní pojišťovny k poskytnutí součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí, konkrétně vyjádření, zda souhlasí se žadatelem odhadovaným, resp. navrženým počtem pacientů ve vztahu k navrhovaným podmínkám, vyjádření, zda souhlasí se žadatelem odhadovanou, resp. navrhovanou penetrací (tj. podílem a jeho vývojem pacientů léčených posuzovaným přípravkem), vyjádření, zda souhlasí se žadatelem navrhovanými podmínkami úhrady, a předložení jakýchkoliv dalších zásadních skutečností, které mohou ovlivnit výsledný dopad na rozpočet a které by tedy měl mít Ústav při posuzování podkladů k dispozici, a mohl je zohlednit v hodnotící zprávě.

Dne **17. 6. 2025** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl236767/2025.

Dne **23. 6. 2025** Ústav obdržel pod č. j. sukl246051/2025 vyjádření účastníka Svaz, ve kterém uvedl, že nemá dostatek informací o počtu pacientů, ani o možné penetraci posuzovaného léčivého přípravku na český trh.

Dne **25. 6. 2025** Ústav obdržel pod č. j. sukl251009/2025 vyjádření účastníka VZP, ve kterém vyjádřil nesouhlas s postupem Ústavu, jelikož ve svých vyjádřeních k počtu pacientů, penetraci na trh, dopadu do rozpočtu a dalším vždy vychází ze závěrů hodnotící zprávy, která musí být nejdříve zveřejněna. K držitelem odhadovanému počtu pacientů účastník VZP uvedl, že provedl analýzu počtu pacientů a zjistil, že v roce 2023 byli evidováni 3 pacienti, v roce 2024 celkem 6 pacientů. Tato data nelze považovat za finální z důvodu možného dodatečného vykazání poskytovateli zdravotní péče v následujícím období.

Ústav v souhrnu uvádí, že vzal výše uvedená podání účastníků Svaz a VZP na vědomí s tím závěrem, že zdravotní pojišťovny nepředložily ve lhůtě pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to ani na výzvu Ústavu (ze dne 10. 6. 2025 č. j. sukl224834/2025), všechny požadované relevantní důkazy. Jak vyplývá z předmětné výzvy, Ústav požadoval reakci pojišťoven na údaje uvedené v žádosti o zahájení předmětného správního řízení za účelem zhodnocení dopadu do rozpočtu. To však nikterak nebrání plátcům zdravotní péče v možnosti následně se vyjádřit ve stanovené lhůtě k podkladům pro vydání rozhodnutí dle ustanovení § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění, pokud nejde o činění nových návrhů a navrhování důkazů, které v souladu se zásadou koncentrace správního řízení měli učinit po zahájení správního řízení.

Ústav dále odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu, kde se posouzením LP ONUREG v předmětné indikaci podrobněji zabývá.

Dne **14. 7. 2025** Ústav obdržel pod č. j. sukl281477/2025 vyjádření žadatele, ve kterém mj. namítá nesprávnost Ústavem nalezené ceny výrobce LP ONUREG v Nizozemsku a v Dánsku a přikládá relevantní faktury. Dále žadatel požaduje, aby Ústav stanovil LP ONUREG tzv. *flat price* (stejnou maximální cenu pro všechny síly léčivého přípravku) a též *flat* úhradu (úhradu ve stejné výši pro všechny síly LP ONUREG). Proto navrhuje léčivému přípravku ONUREG, kód SUKL 0255099, maximální cenu výrobce ve výši 142 663,79 CZK a vysloveně žádá, aby Ústav stanovil maximální cenu výrobce pro oba léčivé přípravky ve shodné výši.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 14. 7. 2025 (č. j. sukl281477/2025) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

A) Nizozemsko

Ústav konstatuje, že účastníkem předložené faktury, které jsou datovány k 21. 5. a 16. 6. 2025 prokazují cenu výrobce léčivého přípravku ONUREG 300MG TBL FLM 7 ve výši 6 447,37 EUR v Nizozemsku k uvedeným datům. Ústav ceny zjišťoval ke dni 4. 6. 2025. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 6 447,37 EUR prokázanou účastníkem řízení.

B) Dánsko

K tomu Ústav uvádí, že v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. a), resp. § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění zjistil ceny léčivých přípravků v zemích Evropské unie (resp. referenčního koše) a dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční (dále jen „Metodika“) spočítal ceny výrobce. Metodika obsahuje webové odkazy k jednotlivým zdrojům přepočtů, přičemž některé zdroje jsou zpřesněny o čísla stran. Dále Ústav do spisové dokumentace založil dokument „Vorgehensweise_Preiskommission_1.2.2023.pdf“, tímto doplněním Ústav dostatečně doložil výše použitých přepočtů a nelze tvrdit, že údaje shromážděné Ústavem nejsou přezkoumatelné. Ústav dále upřesňuje, že v Metodice přepočtu nalezené ceny na cenu referenční je od strany 1 uveden stručný obsah výše zmiňovaného dokumentu „Vorgehensweise_Preiskommission_1.2.2023.pdf“, a účastník se tak má možnost seznámit s jejím obsahem v českém jazyce. Ústavem aplikovaný postup pak nepochybně odpovídá požadavku kladenému na správní orgán prostřednictvím povinnosti postupu dle zásady materiální pravdy, pokud jsou všechny přepočty přezkoumatelné na základě podkladů ve spisové dokumentaci. Takový stav pak odpovídá zásadě materiální pravdy, neboť Ústav zjistil stav věci, o kterém nejsou důvodné pochybnosti.

Vzhledem ke zjišťování podkladů pro rozhodnutí u každého správního řízení, které Ústav vede, je obeznámen s cenotvorbou v jednotlivých státech Evropské unie, přičemž ne vždy jsou přírážky a marže regulované, a nelze tak vycházet ze zákonem daných hodnot. Z tohoto důvodu Ústav využívá průměry a odhady přírážek a marží, což je zcela legitimní postup potvrzený i nadřízeným orgánem, viz např. rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR č. j. MZDR 5092/2023-2/OLZP, Zn.: L6/2023 ze dne 9. 8. 2023:

„Postup dopočtu zahraničních cen výrobce přípravků tam, kde nelze zahraniční cenu výrobce zjistit napřímo, je popsán v metodice. Aby mohl dopočítat příslušnou zahraniční cenu výrobce, využívá k tomu Ústav různé informace o výších zahraničních přírážek a marží. Ty jsou podloženy dalšími navazujícími dokumenty ze spisu – v tomto případě mj. i podkladem Regelung. (pozn. Jedná se výše zmiňovaný dokument „Vorgehensweise_Preiskommission_1.2.2023.pdf“)

Podle § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že „Ústavem shromážděné cenové reference léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a údaje o jejich dostupnosti a přítomnosti se považují za správné, pokud účastníkem řízení není prokázán opak“. Jelikož jsou zahraniční marže a přírážky Ústavem využívány pro dopočet zahraničních cen výrobce z některých zemí, tvoří v těchto případech nedílnou součást Ústavem shromážděných cenových referencí ve smyslu § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Protože jsou Ústavem aplikované výše zahraničních přírážek a marží podloženy ve spise (např. i dokumentem Regelung), nastává u nich vyvratitelná domněnka správnosti ve smyslu tohoto ustanovení.

(...)

Za účinné rozporování domněnky správnosti lze tedy považovat pouze stav, kdy je účastníkem řízení prokázána nesprávnost (opak) – zde by tedy, v duchu uvedeného, muselo být účastníkem řízení postaveno najisto, že je Ústavem aplikovaná výše zahraniční marže či přírážky nesprávná.

Správní orgány jsou si samozřejmě vědomy faktu, že podklady Ústavu zpravidla operují pouze s jednou odhadovanou průměrnou výší marže/přírážky pro každou jednu zemi, to však dle odvolacího orgánu neznamená, že by tyto hodnoty nebylo možné použít v rámci odhadu cen výrobce konkrétních léčivých přípravků. Ústav využívá při

kalkulacích s maržemi/přirážkami nejlepších podkladů, jež má zrovna k dispozici, přičemž proti využití metod kvalifikovaného odhadu se nevyslovil ani Nejvyšší správní soud.

(...)

Odvolací orgán navíc připomíná, že s ohledem na různé okolnosti se mohou výše přirážek a marží reálně lišit. Například i ve stejné zemi a ve stejný okamžik může být identický přípravek obchodován s různou výší přirážek či marží (kupříkladu z důvodu různých slev v distribučním řetězci aj.). Ilustrovat to lze např. i situací v České republice, kde jsou ceny týchž léků v různých lékárnách často rozdílné. To je také jeden z důvodů, proč jsou Ústavem shromážděné cenové reference (včetně marží a přirážek) nadané zákonnou domněnkou správnosti. Domněnku správnosti mají možnost účastníci řízení vyvracet, to však pouze formou prokazování opaku. Bylo by ostatně nerealizovatelné, aby správní orgány zjistily veškeré reálné zahraniční cenové relace – proto se v některých případech s využitím konkrétních (více či méně přesných) doložených hodnot zahraničních marží či přirážek kalkulují zahraniční ceny výrobce přípravků, byť v realitě mohou takové marže vykazovat určitý rozptyl hodnot, respektive odchylky od započítané hodnoty.

Důvodem pro použití dokumentu *Regelung* je právě skutečnost, že tento dokument obsahuje informace o příslušných maržích v zemích Evropské unie. Důvodem použití právě dokumentu *Regelung* (a ne nějakého jiného) je, že se jednalo o nejlepší podklad obsahující tyto informace, jež se Ústavu v tomto případě podařilo opatřit.“

Ústav dále uvádí, že obecnou platnost přepočtů nalezených cen na cenu referenční uvedených v Metodice přepočtu nalezené ceny na cenu referenční nelze rozporovat čestným prohlášením účastníka řízení, které není v tomto případě bez dalšího dostatečným důkazem, který by prokazoval opak zjištění Ústavu dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro rozporování výše obchodních přirážek a přepočtů Ústavem obecně aplikovaných v jednotlivých zemích referenčního koše musí účastník předložit Ústavu průkazný důkaz, kterým je např. faktura k danému datu, potvrzení místní autority či prohlášení distributora o výši marže, které by současně prokázaly, že Ústavem odečtená marže je chybná. Vzhledem k výše uvedenému Ústav prohlášení účastníka řízení o výši marže v Dánsku nezohlednil.

C) Finsko

S ohledem na vyjádření účastníka řízení Ústav v referenční databázi KELA ověřil cenu pro konečného spotřebitele léčivého přípravku ONUREG 200MG TBL FLM 7 ve výši 6 824,67 EUR, přičemž stejnou cenu pro konečného spotřebitele Ústav našel i v referenční databázi HILA ve sloupci M („retail price with VAT), a to k datu vyhledání cenových referencí dne 4. 6. 2025. Po přepočtu výše uvedené ceny v souladu s Metodikou přepočtu nalezené ceny na cenu referenční je cena výrobce ve výši 5 839,72 EUR, účastník řízení však uvádí, že skutečná cena výrobce léčivého přípravku ONUREG 200MG TBL FLM 7 je ve výši 5 741,70 EUR. Vzhledem k tomu, že účastník řízení nedoložil žádný důkaz, který by prokazoval cenu výrobce ve výši 5 741,70 EUR ke dni zjištění cen, zohlednil Ústav cenu pro konečného spotřebitele ve výši 6 824,67 EUR a aplikoval přepočet dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční.

Změna MCV

K tomu Ústav uvádí, že pro léčivý přípravek ONUREG 300MG TBL FLM 7 byla stanovena maximální cena výrobce ve výši 142 663,79 Kč dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dále Ústav uvádí, že jelikož si účastník nepodal návrh maximální ceny, byla pro léčivý přípravek ONUREG 200MG TBL FLM 7 stanovena maximální cena výrobce ve výši 144 429,26 Kč dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Výpočet úhrady

K tomu Ústav uvádí, že i po zohlednění důkazů na cenové reference v Nizozemsku a Finsku, zůstává výpočet úhrady za jednotku síly ve stejné výši jako v původním stanovení, tzn. pro sílu 300 mg ve výši 20 125,6714 Kč a pro sílu 200 mg ve výši 13 417,1143 Kč. Ústav nezohlednil požadavek účastníka řízení na stanovení úhrady ve stejné výši pro všechny síly léčivého přípravku ONUREG, aby poměr úhrady k ceně přípravku byl konstantní (tzv. „flat úhrada“), jelikož nebyla splněna podmínka stanovení stejné maximální ceny za jednotku lékové formy pro všechny síly přípravku dle ustanovení § 20 odst. 2 vyhlášky.

Dne **11. 9. 2025** Ústav vydal první hodnotící zprávu č. j. sukl364871/2025, ve které navrhl stanovit vysoce inovativnímu léčivému přípravku ONUREG změnu maximální ceny a výši a podmínky druhé dočasné úhrady. V uvedené hodnotící zprávě však nemohl vyhovět požadavku žadatele na stanovení „flat“ úhrady, jelikož s ohledem na výši žadatelem navrhované maximální ceny LP ONUREG, kód SÚKL 0255099, nebyla splněna podmínka *flat* maximální ceny. Ústav zároveň dne **11. 9. 2025** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl364946/2025. 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. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne **16. 9. 2025** Ústav obdržel vyjádření žadatele k hodnotící zprávě, jehož obsahem byla žádost účastníka Bristol-Myers o změnu obsahu podání spočívající ve změně výše maximální ceny LP ONUREG, kód SÚKL 0255099. Žadatel v podání uvedl, že nesouhlasí se závěry Ústavu uvedenými v části 4 a 5 hodnotící zprávy, týkajícími se změny maximální ceny výrobce (MCV) a stanovení výše úhrady. Namítá, že při výpočtu maximální ceny Ústav neodečetl žadatelem navrhovanou skutečně aplikovanou velkoobchodní marži v Dánsku, a v důsledku toho stanovil odlišné MCV pro jednotlivé síly léčivého přípravku, přestože podle žadatele mají být ceny výrobců pro všechny síly přípravku konstantní (tzv. flat price).

Žadatel připomíná, že Ústav byl již dříve (žádostí z 21. 5. 2025 a vyjádřením ze 14. 7. 2025) upozorněn na nutnost zachování jednotného poměru úhrady ke stanovené ceně výrobce u všech sil přípravku, v souladu s ustanovením § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Žadatel proto navrhuje, aby Ústav stanovil MCV pro sílu 300 mg tbl flm 7 v částce 144 429,26 Kč, odpovídající již akceptované hodnotě pro sílu 200 mg tbl flm 7. Takto stanovená cena by podle žadatele splňovala podmínku tzv. „flat price“ a současně by byla nižší než maximální cena vypočtená podle ustanovení § 39a odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Současně žadatel žádá, aby Ústav na základě předloženého vyjádření upravil výši úhrady ve stejné výši pro všechny síly léčivého přípravku ONUREG tak, aby byl poměr úhrady k ceně výrobce zachován. Upozorňuje, že takový postup odpovídá ustanovení § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a připomíná, že první dočasná úhrada přípravku byla stanovena shodným způsobem.

V návaznosti na výše uvedené žadatel podává žádost o změnu obsahu podání podle § 41 odst. 8 správního řádu, a to ve smyslu změny navrhované maximální ceny výrobce přípravku ONUREG 300 mg tbl flm 7.

Ústav zohlednil podání žadatele v dalším procesním postupu.

Dne **19. 9. 2025** Ústav usnesením č. j. sukl378199/2025 povolil změnu obsahu podání ve správním řízení tak, že původně navrhovaná výše maximální ceny LP ONUREG, kód SÚKL 0255099 (142 663,79 Kč) se mění na nově navrhovanou výši maximální ceny (144 429,26 Kč).

Dne **29. 9. 2025** Ústav do spisu vložil aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl391914/2025 zohledňující změnu žadatelem navrhované maximální ceny za balení LP ONUREG, kód SÚKL 0255099.

Dne **6. 10. 2025** Ústav vydal v pořadí druhou hodnotící zprávu č. j. sukl405513/2025, ve které navrhl LP ONUREG změnit maximální cenu a stanovit jim výši a podmínky druhé dočasné úhrady. Ústav zároveň dne **6. 10. 2025** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl405531/2025. 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. Žádný z účastníků této možnosti nevyužil.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP ONUREG. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [30. 5. 2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Acute Myeloid Leukemia (AML) ORPHA:519. Orphanet. Knowledge on rare diseases and orphan drugs. [Cit. 14. 7. 2025] Dostupné z: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/519?search=Acute-myeloid-leukemia&mode=name>.
3. Heuser, M. *et al.* Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* **31**, 697–712 (2020).
4. Hemminki, K. *et al.* Age-specific survival in acute myeloid leukemia in the Nordic countries through a half century. *Blood Cancer J.* **14**, 44 (2024).
5. Wei, A. H. *et al.* Oral Azacitidine Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in First Remission. *N Engl J Med* **383**, 2526–2537 (2020).
6. Český statistický úřad. Podrobné úmrtnostní tabulky za ČR. [Cit. 2. 7. 2025] Dostupné z: <https://data.csu.gov.cz/datastat/data/VYBER/OBY04BTCCR?vSet=3&vSel=1>.
7. Mrkvová Z *et al.* Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutní myeloidní leukémie (AML) (mimo APL). Verze 01-2025, aktualizováno 1. 6. 2025. Červená kniha České hematologické společnosti. in.
8. Döhner, H. *et al.* Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. *Blood* **140**, 1345–1377 (2022).
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia Version 2.2025 - January 27, 2025.
10. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku ONUREG vedeném pod sp. zn. SUKLS86737/2022 ze dne 7. 12. 2022, které nabylo právní moci dne 12. 12. 2022.
11. Ravandi, F. *et al.* Management of adverse events in patients with acute myeloid leukemia in remission receiving oral azacitidine: experience from the phase 3 randomized QUAZAR AML-001 trial. *J Hematol Oncol* **14**, 133 (2021).
12. European Medicines Agency. CHMP Assessment report, ONUREG. EMA/308711/2021 [2. 7. 2025] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/onureg-epar-public-assessment-report_en.pdf.
13. Roboz, G. J. *et al.* Oral azacitidine prolongs survival of patients with AML in remission independently of measurable residual disease status. *Blood* **139**, 2145–2155 (2022).
14. Döhner, H. *et al.* Prognostic impact of *NPM1* and *FLT3* mutations in patients with AML in first remission treated with oral azacitidine. *Blood* **140**, 1674–1685 (2022).
15. Wei, A. H. *et al.* Long-term survival with oral azacitidine for patients with acute myeloid leukemia in first remission after chemotherapy: Updated results from the randomized, placebo-controlled, phase 3 QUAZAR AML-001 trial. *American J Hematol* **98**, (2023).
16. CADTH Reimbursement Review Azacitidine (Onureg) Canadian Journal of Health Technologies. January 2022 Volume 2 Issue 1.
17. Stanovisko ČHS k léčbě LP ONUREG ze dne 17. 6. 2022 do správního řízení SUKLS86737/2022.

18. Krishnamurthy, P. *et al.* Real-World Treatment Patterns and Outcomes with Oral Azacitidine Maintenance Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Blood* **144**, 2425–2425 (2024).
19. Récher C. Real-World Use of Oral Azacitidine as Maintenance Therapy for Acute Myeloid Leukemia in Remission: Characteristics and Outcomes of a French Patient Population. Abstract P571 Dostupné z: <https://library.ehaweb.org/eha/2024/eha2024-congress/420635/christian.rcher.realworld.use.of.oral-azacitidine.as.maintenance.therapy.for.html>.
20. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD index. [Cit. 10. 7. 2025] Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
21. Státní ústav pro kontrolu léčiv, Hlášení dodávek a zásob distribuovaných humánních léčivých přípravků. DIS-13, 2023, 2024 [Cit. 9. 9. 2025].
22. Cenové reference a metodiky pro změnu maximální ceny a stanovení výše úhrady vložené do spisu dne 17. 6. 2025 pod č. j. sukl236767/2025 a aktualizované údaje pro změnu maximální ceny a stanovení výše úhrady reflektující návrh žadatele vložené do spisu dne 29. 9. 2025 pod č. j. sukl391914/2025.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Posuzovaný léčivý přípravek je perorální lékovou formou azacitidinu (potahované tablety k perorálnímu podání) a je registrován k udržovací léčbě pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML).¹

Azacitidin je inhibitor DNA methyltransferáz a epigenetický modifikátor (po průniku do buňky a biotransformaci na nukleosid-trifosfáty je inkorporován do DNA a RNA, což ve svém důsledku vede ke změně exprese genů, včetně opětovné exprese genů regulujících supresi nádorů, imunitní dráhy, buněčný cyklus a diferenciaci buněk).¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem žádosti posuzované v tomto správním řízení je stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady vysoce inovativnímu léčivému přípravku ONUREG v indikaci ***udržovací léčby u dospělých pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML), kteří po indukční léčbě s konsolidační léčbou nebo bez ní dosáhli kompletní remise (CR) nebo kompletní remise s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.***

Navrhovaná indikace odpovídá registrované indikaci léčivého přípravku (LP) ONUREG.¹

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Akutní myeloidní leukémie (AML) je klasifikována jako tzv. vzácné onemocnění („*orphan disease*“).²

Incidence AML roste s věkem, výrazné zvýšení je patrné po 60. roce věku. Stárnutí evropské populace tak může přispívat k pozorovanému zvyšování incidence tohoto onemocnění v Evropě. Ve všech věkových skupinách bývají častěji postiženi muži. S rostoucím věkem se mění charakteristika diagnostikované AML – ubývá případů s rekurentními genetickými abnormalitami, a zároveň stoupá výskyt jiných kategorií AML (jako je AML se změnami souvisejícími s dysplazií „MRC-AML“ nebo AML v důsledku léčby „tAML“).³

V posledních letech dochází u hematologických malignit obecně ke zlepšování celkového přežití pacientů. U AML je však celkové přežití nejnížší z hematologických malignit, a to zejména s ohledem na nepříznivé hodnoty přežívání u starších pacientů (zhruba polovina pacientů překračuje v době diagnózy sedmdesát let věku). Přitom zlepšení přežívání je u AML nesené tradiční intenzivní chemoterapií (kombinace cytarabin + antracyklin) s kurativním záměrem, s provedením alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk (alloHSCT) u pacientů s vysokým rizikem (a jinak ve velmi dobré kondici, obvykle mladších 70 let).⁴

Výše uvedené svědčí o vysoké potřebě účinnější terapie u pacientů starších. V této souvislosti je vhodné uvést, že do registrační studie LP ONUREG (QUAZAR AML-001) byli zařazováni pacienti od 55 let věku, medián věku ve studii dosáhl 68 let.⁵ Podle úmrtnostních tabulek (2024)⁶ je ve věku 68 let očekávaná délka života zhruba 15 let u mužů a 18 let u žen. Pacienti z placebem léčeného ramene studie se v mediánu dožívali pouze 14,8 měsíců – tj. necelých dvou let. **AML ve stavu kompletní remise (CR nebo CRi po prvoliniové indukční léčbě ne/následované konsolidací)** lze proto považovat za vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 % (konkrétně z 15-18 let na necelé dva roky).

Postavení přípravku v managementu léčby

Podle aktuálních doporučení **Červené knihy**⁷ zůstává u nemocných vhodných k intenzivní terapii standardním režimem intenzivní terapie v indukční fázi tzv. „3+7“ režim (3 dny podávání antracyklinů [daunorubicin nebo idarubicin] a 7 dní cytarabinu), u vhodných pacientů s možností přidání zejména midostaurinu a gemtuzumab ozogamicinu k indukční a konsolidační terapii [pozn. Ústavu – v této indikaci hrazeny]). Standardně se podává 1 cyklus indukční léčby.

Po indukční fázi terapie následuje fáze konsolidační na bázi cytarabinu (ve středních či vysokých dávkách). Pro pacienty ve vysokém vstupním riziku nebo libovolném riziku s pozitivitou minimální reziduální nemoci (MRD) po indukční léčbě je doporučena konsolidace alogenní transplantací kvetvorných kmenových buněk. U nemocných nepodstupujících alogenní HSCT jsou ve většině případů doporučovány 3-4 cykly.

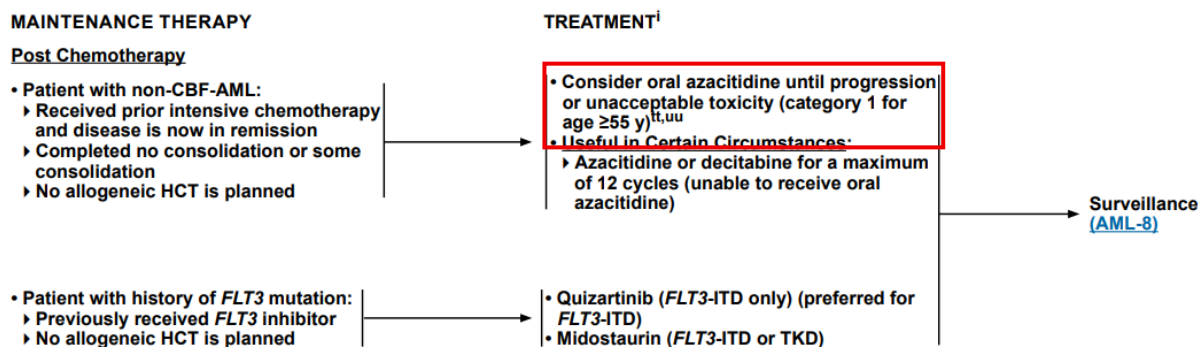
Následně je u nemocných se středním a vysokým cytogenetickým rizikem po dosažení CR/CRi (tj. kompletní remise s kompletní či inkompletní úpravou krevního obrazu), u kterých nemůže být provedena alogenní HSCT, doporučována udržovací léčba s volbou minimálně toxické terapie s cílem redukce rizika relapsu. V aktuálních podmínkách se jedná zejména o terapii azacitidinem (či pokračování v podávání specifických inhibitorů po ukončení konsolidace).

Subkutánní azacitidin nemá přitom v této indikaci stanovenou úhradu a jako hrazená léčba je v doporučení uveden pouze LP ONUREG (pro pacienty dosahující na prvoliniové indukční +/- konsolidační léčbě kompletní remise s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu, a kteří nejsou způsobilí pro HSCT [včetně nevhodných z důvodu biologické charakteristiky onemocnění], včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit).

Evropská doporučení **ESMO**³ nebyla od roku 2020 aktualizována, nicméně se již k terapii azacitidinem vyjadřují. Zmiňují možnost použití subkutánní formy azacitidinu (která není v podmínkách české klinické praxe v požadované indikaci hrazena) a dále k udržovací terapii perorálním azacitidinem konstatují, že pro tuto léčbu byl doložen přínos pro přežití léčených pacientů ve věku od 55 let, kteří byli udržovací terapií léčeni po absolvování intenzivní chemoterapie): „*Recently, maintenance treatment with oral azacitidine (CC-486) showed improved survival in patients ≥ 55 years of age who obtained CR after intensive ChT ...*“.

Novější doporučení **European Leukemia Network (ELN) (2022)**⁸ definuje cíl udržovací léčby jako podání co nejméně toxické léčby schopné snížit riziko relapsu onemocnění. Zmiňuje rovněž výstupy registrační studie perorálního azacitidinu (redukce rizika relapsu a zlepšení mediánu celkového přežití, a to u pacientů od 55 věku kteří nejsou kandidáty alogenní transplantace, bez ohledu na ne/přítomnost minimální reziduální choroby).

Recentní americká doporučení **NCCN (2-2025)**⁹ k udržovací terapii uvádí následující schéma:



Ze schématu je zřejmé, že udržovací léčba perorálním azacitidinem je doporučována u obecně definované skupiny pacientů ve věku od 55 let předléčených prvoliniovou terapií (indukcí a s možností i konsolidace), kteří jsou v remisi onemocnění.

Schéma uvádí i další možnosti u pacientů s mutací FLT3 – quizartinib a midostaurin, které však nejsou v české klinické praxi v udržovací léčbě AML hrazeny.

Závěr:

Perorální azacitidin (LP ONUREG) je v českých i zahraničních platných^{7,8,9} doporučeních etablován jako udržovací léčba aplikovaná po ukončení indukční a konsolidační fáze.

Identifikace relevantních komparátorů

Ze znění výše uvedených doporučení^{7,8,9} jednoznačně vyplývá, že relevantním komparátorem pro udržovací léčbu perorálním azacitidinem (navazující na indukci intenzivní chemoterapií +/- konsolidaci) po dosažení kompletní remise je samotné sledování pacientů (bez jiné účinné terapie).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Důkazy o komparativním přínosu udržovací monoterapie přípravkem ONUREG (perorální azacitidin, označovaný též CC-486) byly podrobně popsány v předchozím správním řízení (o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady VILP ONUREG, sp. zn. SUKLS86737/2022)¹⁰, na které Ústav tímto odkazuje. Na tomto místě považuje Ústav za vhodné pouze rekapitulovat výstupy registrační studie fáze III, QUAZAR AML-001.^{5,11,12,13,14,15}

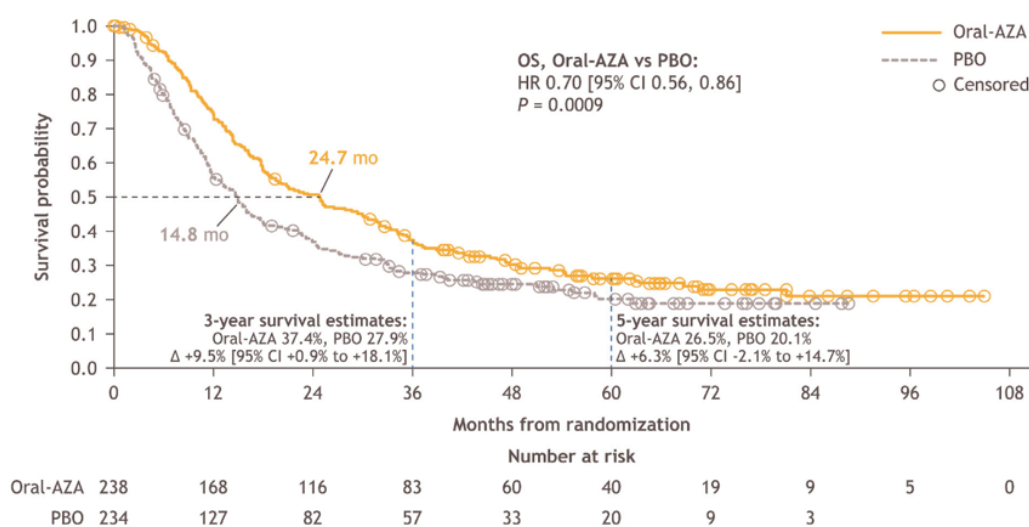
Do studie byli zařazováni pacienti ve věku od 55 let v kompletní remisi onemocnění po předchozí indukční terapii (s kompletní i inkompletní úpravou krevního obrazu), kteří nebyli kandidáty alogenní transplantace kmenových krvetvorných buněk (N = 472, randomizace v poměru 1:1). Primárním sledovaným parametrem bylo celkové přežití, sekundární parametry zahrnovaly přežití bez relapsu onemocnění a kvalitu života spojenou se zdravotním stavem.⁵

Základní výstupy studie jsou shrnuty v tabulce níže:

Původní analýzy, viz Wei et al., 2020 ⁵	Perorální azacitidin (N = 238)	Placebo (N = 234)
Medián sledování	41,2 měsíce	
Medián celkového přežití (OS)	24,7 měs.	14,8 měs.
	HR 0,69 (95% CI 0,55-0,86); p<0,001	
Odhad podílu pacientů žijících v 1 roce	72,8 %	55,8 %

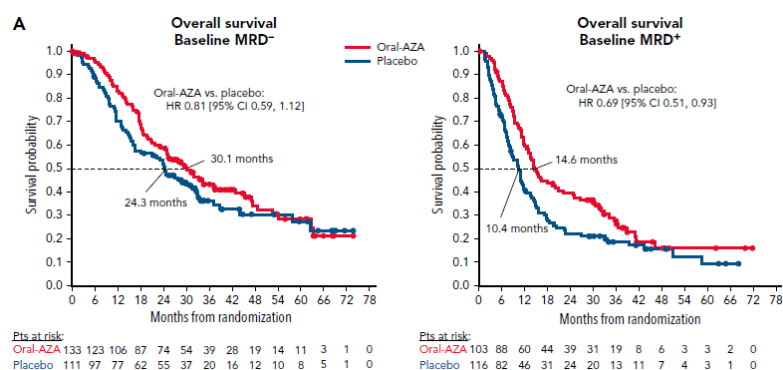
Odhad podílu pacientů žijících ve 2 letech	50,6 %	37,1 %
Medián přežití bez relapsu onemocnění	10,2 měs.	4,8 měs.
	HR 0,65 (95% CI 0,52-0,81); p<0,001	
Odhad podílu pacientů bez relapsu v 1 roce	44,9 %	27,4 %
Aktualizace, viz Wei et al., 2023 ¹⁵		
Medián sledování	55,5 měsíců	
Medián celkového přežití (OS)	24,7 měs.	14,8 měs.
	HR 0,70 (95% CI 0,56-0,86)¹⁰; p<0,001	
Odhad podílu pacientů žijících ve 3 letech	37,4 %	27,9 %
Odhad podílu pacientů žijících v 5 letech	26,5 %	20,1 %

Kaplan-Meierovy křivky celkového přežití ve skupině s maintenance terapií azacitidinem („Oral AZA“) a bez ní („PBO“) jsou prezentovány níže:



Kaplan-Meier estimated overall survival by treatment arm as of March 2022. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; mo, months; Oral-AZA, oral azacitidine; OS, overall survival; PBO, placebo.

Přínos terapie azacitidinem byl pozorován jak u pacientů s přítomností positivity minimální reziduální nemoci (MRD+), tak i u pacientů bez detekovatelné reziduální nemoci (MRN-):¹³



Použití azacitidinu vedlo k mírnému navýšení toxicity terapie, zejména hematologické toxicity:

Viz Wei et al., 2020 ⁵	Perorální azacitidin (N = 238)	Placebo (N = 234)
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------

Výskyt nežádoucích událostí (NU) stupně závažnosti ≥ 3 celkem	72 %	63 %
Hematologické NU (stupně závažnosti ≥ 3):		
Neutropenie	41 %	24 %
Febrilní neutropenie	11 %	8 %
Trombocytopenie	22 %	21 %
Anémie	14 %	13 %
Leukopenie	8 %	6 %

Závěr Ústavu ke studii QUAZAR AML-001.^{5,11,12,13,14,15}

Studie QUAZAR AML-001 dostatečně spolehlivě dokládá přínos udržovací monoterapie perorálním azacitidinem u cílové skupiny pacientů dosahujících po indukční +/- konsolidační terapii kompletní remise, a to jak pro celkové přežití léčených pacientů (statisticky i klinicky významné prodloužení mediánu OS na 24,7 měs. oproti 14,8 měs. (tedy o 9,9 měsíců, v procentech o 67 %; $p < 0,01$) se snížením rizika úmrtí o 30 % ($HR_{OS} = 0,70$); tak i pro přežití bez relapsu onemocnění (RFS: prodloužení mediánu na 10,2 měs. oproti 4,8 měs., tj. o 5,4 měsíců; $p < 0,01$).

Podle výsledků studie je monoterapie azacitidinem dobře snášena, výskyt nežádoucích událostí stupně závažnosti 3 byl v léčené skupině pouze o cca 9 % vyšší než ve skupině s placebem, rozdíly byly pozorovány zejména ve výskytu neutropenie.

Do studie byli sice zařazováni pacienti ve věku od 55 let, nicméně v podskupinách pacientů dle věku (55-65 let versus > 65 let) byl přínos udržovací léčby azacitidinem konzistentní (tj. závislost výsledků terapie na věku nebyla pozorována). Rovněž Evropská léková agentura EMA nereflextuje věk ve znění registrované indikace LP ONUREG.¹ I odborníci oslovení kanadskou agenturou CADTH došli k závěru přenositelnosti výsledků studie QUAZAR AML-001 rovněž na pacienty mladší 55 let.¹⁶

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že k otázce přenositelnosti výstupů studie QUAZAR AML-001 na mladší pacienty se do správního řízení sp. zn. SUKLS86737/2022¹⁰ vyjádřila ve svém odborném stanovisku (ze dne 17. 6. 2022) rovněž Česká hematologická společnost (ČHS)¹⁷. Podle názoru ČHS lze i u pacientů mladších očekávat srovnatelné výsledky terapie perorálním azacitidinem s výhodou lepší tolerance léčby („... Navíc u mladších nemocných lze očekávat s vysokou pravděpodobností výrazně lepší toleranci a bezpečnost léčby vzhledem k nižší frekvenci komorbidit, lepšímu ECOG a biologickým rezervám mladšího organismu.“).¹⁷ Jelikož alternativou udržovací terapie u pacientů, pro které je žádána úhrada, je pouze sledování/observace bez udržovací léčby (tj. alternativou není jiný léčebný postup, který by mohl být rozdílně tolerován s dopadem na intenzitu léčby a následně výstupy léčby u mladších versus starších pacientů), lze předpoklad přenositelnosti výstupů studie QUAZAR AML-001 na mladší pacienty aplikovat i pro situaci české klinické praxe.

Údaje z klinické praxe

Spolu s žádostí žadatel předložil výstupy udržovací terapie azacitidinem ve Velké Británii a Německu¹⁸ a ve Francii¹⁹ (oba podklady mají formu abstraktu).

Na tomto místě považuje Ústav za vhodné tabulkovou formou uvést orientační (naivní) srovnání pacientů léčených v klinické praxi a registrační studii, včetně výstupů terapie:

	Krishnamurthy et al., 2024 ¹⁸	Récher, 2024 ¹⁹	QUAZAR AML-001 ⁵
Věk < 55 let	11%	0 %	0 %
ECOG 0-1	80 %	89 %	91 %
Genetické riziko dle ELN 2022:			

Příznivé	47 %		0 %
Střední	37 %	neuvedeno	85 %
nepříznivé	16 %		15 %
Podíl pacientů absolvujících konsolidační fázi terapie	33 %	78 %	78 %
Medián doby podávání azacitidinu	10,8 měs.	15,4 měs.	11,4 měs.
Podíl pacientů bez relapsu ve 12 měsících	85,5 %	69,3 %	44,9 %
Podíl žijících pacientů ve 12měsících	88,2 %	84,0 %	72,8 %

Z výše uvedeného je patrné, že charakteristiky pacientů léčených v klinické praxi mohly být odlišné než charakteristiky pacientů léčených ve studii – nápadné je použití azacitidinu i u pacientů s příznivým rizikem v britské a německé klinické praxi (což se pravděpodobně projevilo i ve vyšším podílu pacientů bez progresu / žijících ve 12 měsících). K tomu Ústav shrnuje, že dosavadní dostupné orientační výstupy z udržovací terapie azacitidinem v klinické praxi rozhodně nejsou důvodem k pochybnostem o účinnosti perorálního azacitidinu v podmínkách klinické praxe.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací bránících stanovení úhrady.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Žadatel požaduje přiznání statutu vysoce inovativního léčivého přípravku na základě ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť se jedná o léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění a dostupná evidence prokazuje prodloužení střední doby celkového přežití více než o 30 % a zároveň více než o 3 měsíce oproti hrazené léčbě.

Hodnocení Ústavu

Dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění lze za vysoce inovativní označit *léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, kterým se rozumí onemocnění vyžadující trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let nebo k invaliditě, onemocnění, které má za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.*

Dostupné údaje o takovém vysoce inovativním léčivém přípravku musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že

- primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě, nebo*
- se prokáže prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.*

Jak je podrobněji uvedeno v části „Charakteristika onemocnění“, **akutní myeloidní leukemie v kompletní remisi (CR) nebo v kompletní remisi s nekompletní úpravou krevního obrazu (CRi) po indukční léčbě (s konsolidační léčbou nebo bez ní) u pacientů určených k transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT)** je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 % (z řádově 13-17 let⁶ na dobu kolem 15 měsíců).⁵

V registrační studii QUAZAR AML-001 (viz Wei et al., 2020)⁵ bylo pro udržovací léčbu perorálním azacitidinem (spolu s podpůrnou léčbou) dosaženo hodnoty mediánu OS_{ONUREG}=24,7 měsíců oproti OS_{placebo}=14,8 měsíců, došlo tak k **prodloužení střední doby celkového přežití o 9,9 měsíců (tzn. o 67 %)**.

Závěr Ústavu: Posuzovaný léčivý přípravek ONUREG splňuje odborná kritéria vysoké inovativnosti dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, jelikož vede k prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.

S ohledem na výše uvedené Ústav stanovuje léčivému přípravku ONUREG druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění.

Druhá dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 2 let od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je ***udržovací léčba akutní myeloidní leukémie v kompletní remisi dosažené po prvoliniové indukční léčbě.***

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

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku ONUREG Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

150 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky **azacitidin p.o.** byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²⁰	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
Azacitidin, p.o.	L01BC07	150,0000	cyklicky	nestanovena	<i>Doporučená dávka je 300 mg azacitidinu perorálně jednou denně. Každý opakovaný cyklus tvoří 14denní</i>

					<i>léčebné období následované 14denním obdobím bez léčby (28denní léčebný cyklus).</i>
--	--	--	--	--	---

Doporučené postupy⁷ uvádí stejné dávkování jako SmPC¹ (Červená kniha: „*perorální forma azacitidinu podávaná v dávce 300 mg denně po dobu 14 dnů, v cyklech po 28 dnech*“⁷) a uvedené dávkování bylo použito též v registrační studii QUAZAR AML-001⁵.

Výše ODTD je kalkulovaná dle vzorce $300 \text{ (mg)} \times 14 \text{ (dní léčby)} / 28 \text{ (dní v cyklu)} = 150,0000 \text{ mg}$.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje **ODTD** ve výši **150,0000 mg**, frekvence dávkování **cyklicky** (300 mg denně po dobu 14 dní ve 28denních cyklech).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Není žádáno o 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

Léčivá látka azacitidin je zařazena do skupiny č. 106 - antimetabolity – analoga purinů a pyrimidinů, perorální podání, přílohy č. 2. zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jelikož uvedená léčivá látka svou charakteristikou, cestou podání a klinickým použitím odpovídá názvu skupiny č. 106 - antimetabolity - analoga purinů a pyrimidinů, perorální podání, přílohy č. 2. zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav ji navrhuje do této skupiny přílohy č. 2 zařadit.

ZMĚNU MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivé přípravky ONUREG podléhají regulaci maximální ceny výrobce.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku ONUREG 300MG TBL FLM 7 a je ve výši 10 062,8357 Kč za ODTD.

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

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

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2025 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2025.

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

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD / balení	Země
azacitidin	150,0000 mg	ONUREG 300MG TBL FLM 7	140 879,70047140 Kč	14,00000000	Dánsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **azacitidin** (ODTD 150,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1 tbl o síle 300 mg denně po 14 dní, pak 14 dní pauza

Interval: od 150 mg do 600 mg

150 mg (ODTD)	10 062,8357 Kč (140 879,70047140 Kč/14,00000000)
300 mg (výchozí pro ODTD)	20 125,6714 Kč (10 062,8357 Kč/150*300)
200 mg	20 125,6714 Kč

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Úhrada byla u síly 200 mg stanovena ve stejné výši jako u dávky výchozí pro ODTD, jelikož se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, které mají cenu stejnou pro všechny síly („flat price“).

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 3,45 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Rumunsku a Itálii.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

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

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

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

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

Léčivá látka azacitidin je zařazena do skupiny číslo 108 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (antimetabolity - analoga pyrimidinů, ostatní cesty aplikace).

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39d odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna jiná terapie podle ustanovení § 39d odst. 9.

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7	150 673,48	140 879,70	161 581,61
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7	150 673,48	140 879,70	161 901,93

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet byly předloženy v rámci strukturovaného podání dne 21. 5. 2025.

Analýza nákladové efektivity

Hodnocení nákladové efektivity není dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění v případě stanovení druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku vyžadováno.

S ohledem na výše uvedené a koncentraci správního řízení se Ústav dále předloženou analýzou nákladové efektivity nezabýval. Ústav jen pro úplnost uvádí, že byla předložena aktualizovaná analýza nákladové efektivity, ve které byly aktualizované náklady na léčivé přípravky, na management nežádoucích účinků, transplantaci a náklady spojené s koncem života.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku ONUREG ve srovnání s postupem bez aktivní léčby, resp. sledování pacienta, v indikaci udržovací léčba akutní myeloidní leukémie u dospělých pacientů s kompletní remisí (CR/CRi) po indukční léčbě nevhodných k transplantaci HSCT. Velikost cílové populace byla na základě návrhu žadatele podložené spotřebovanými baleními LP ONUREG na 40 pacientů/rok a penetrace na trh představovala 80 až 100 %, což odpovídá celkem 32 až 40 pacientů zahajujících léčbu v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, následnou léčbu a ostatní relevantní náklady spojené s onemocněním. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 173 090,34 Kč/balení ONUREG 300MG TBL FLM 7 (dle žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 93,20 až 222,01 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP ONUREG odpovídaly 5,90 milionu Kč, na postup bez aktivní léčby 349 tisíc Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Počet pacientů

Žadatel kalkuloval s odhadovaným počtem 40 pacientů ročně, kteří jsou vhodní pro léčbu posuzovaným přípravkem. V předchozím řízení o stanovení první dočasné úhrady bylo kalkulováno s 50 pacienty dle vyjádření odborné společnosti ČHS ČLS JEP¹⁷ (č. j. sukl134598/2022). S ohledem na počet balení LP ONUREG na základě spotřeb dle databáze DIS-13 za rok 2023²¹ a za rok 2024²¹, kde spotřeba LP ONUREG je nižší, než by odpovídalo odhadu v rámci správního řízení o stanovení první dočasné úhrady, Ústav akceptuje nastavení dle žadatele. Penetraci dle žadatele Ústav akceptuje.

Náklady

Do analýzy dopadu na rozpočet vstupovaly náklady z aktualizované analýzy nákladové efektivity předložené žadatelem v rámci tohoto správního řízení, přičemž Ústav tyto náklady akceptuje.

Žadatel uvažoval náklady na LP ONUREG ve výši 173 090,34 Kč/balení 300MG TBL FLM 7. Výše úhrady pro konečného spotřebitele je navrhována ve výši 161 901,93 Kč/balení LP ONUREG 300 MG TBL FLM 7. Náklady na balení jsou tak zhruba o 6,5 % nižší, než bylo uvažováno žadatelem. Ústav přistoupil k přepočtu dopadu na rozpočet, ve kterém náklady na LP ONUREG (tabulka 43 ve strukturovaném podání) понížil o 6,46 %.

Výsledky a nejistota analýzy

Ústav provedl přepočet nákladů na LP ONUREG dle aktuálních cenových referencí ve výši 161 901,93 Kč/balení LP ONUREG 300 MG TBL FLM 7 (ponížení nákladů na balení o 6,46 %) ve světě s hodnocenou intervencí, a s tím související přepočet výsledného dopadu na rozpočet a analýzy senzitivity (viz níže).

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů bez aktivní léčby	40	40	40	40	40
	Náklady bez aktivní léčby (Kč)	11 391 400	12 485 360	13 161 400	13 623 200	13 959 320
	Náklady celkem (Kč)	11 391 400	12 485 360	13 161 400	13 623 200	13 959 320
Svět s intervencí	Počet pacientů bez aktivní léčby	8	6	4	2	0

Počet pacientů HI	32	34	36	38	40
Náklady bez aktivní léčby (Kč)	2 278 280	1 927 502	1 438 442	872 732	258 796
Náklady HI (Kč)	96 414 525	146 382 078	181 344 650	204 168 021	221 923 718
Náklady VILP (Kč)	90 207 070	138 660 384	172 402 903	194 186 614	211 008 622
Náklady celkem (Kč)	98 692 805	148 309 580	182 783 092	205 040 753	222 182 514
Dopad na rozpočet (Kč)	87 301 405	135 824 220	169 621 692	191 417 553	208 223 194
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč) *	54 563 378	86 936 264	111 115 181	128 394 251	142 836 733
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč) **	105 342 819	163 556 297	204 102 273	230 254 876	250 424 918

HI – hodnocená intervence

* penetrace 50-70 % (přepočet Ústavu)

** náklady na HI +20 % (přepočet Ústavu)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 21. 5 2025 předložil v režimu obchodního tajemství scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl192697/2025), dokument „OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ_Strukturované-podání-ONUREG_2.dočasná úhrada.pdf“. Oddělené farmaceutické náklady na VILP jsou uvedeny na straně 51, tabulka 52 v posledním řádku („Farmakoterapie udržovací léčba celkem“). Výsledek tohoto scénáře je příznivější.

Na základě výsledku tohoto scénáře lze uzavřít smlouvu dle § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Výsledek tohoto scénáře je příznivější.

Posouzení výše dopadu na rozpočet dle rozhodovací praxe Ústavu

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, 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
SUKLS134806/2013	VIDAZA	myelodysplastický syndrom	57,7 až 73,1 mil. Kč
SUKLS135982/2018	RYDAPT	AML	10,3–25,8 milionů Kč
SUKLS369669/2018	MYLOTARG	AML	Dohoda s plátcí
SUKLS279430/2020	azacitidin	AML, myelodysplastický syndrom, chronická myelomonocytová leukémie	25,4 až 38,0 mil. Kč
SUKLS89035/2022	VYXEOS LIPOSOMAL	AML	Dohoda s plátcí
SUKLS256777/2022	XOSPATA	AML	65,8-73,3 mil. Kč
SUKLS153707/2022	VENCLYXTO	AML	Dohoda s plátcí

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, tn.: 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 Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami. Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit. **Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.**

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, v souladu s ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění náklady z prostředků zdravotního pojištění vynaložené na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku poskytovaného pojištěncům po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady nesmí přesáhnout výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, která byla podkladem pro rozhodnutí Ústavu.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku ONUREG v indikaci udržovací léčba akutní myeloidní leukémie u dospělých pacientů s kompletní remisí (CR/CRi) po indukční léčbě nevhodných k transplantaci HSCT odhaduje 32 až 40 nově léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 87,30 až 208,22 mil. Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené v kapitole *Posouzení výše dopadu na rozpočet* považovat za souladný s veřejným zájmem.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil LP ONUREG tyto podmínky úhrady:

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu),

a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Navíc uvedený léčivý přípravek je posouzen Ústavem jako vysoce inovativní a mezi podmínkami úhrady těchto přípravků je dle ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění vždy podání na specializovaném pracovišti. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii AML.

Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení vychází z návrhu žadatele a je v souladu se zněním platného SmPC léčivého přípravku ONUREG¹ i se zněním platných doporučení⁷ a reflektuje relevantní charakteristiky pacientů zařazených do registrační studie (střední či vysoké cytogenetické riziko, jednalo se o pacienty v první kompletní remisi – tj. v remisi po indukční (+/- konsolidační) léčbě první linie)⁵.

Omezení úhrady na konkrétní míru progresu onemocnění formulované jako „do výskytu >15 % blastů v periferní krvi“ je rovněž v souladu s registrační studií, dle které mohli být pacienti s méně markantními známkami možné progresu naopak léčení intenzifikovanou léčbou perorálním azacitidinem („Patients who were identified as having AML relapse with 5 to 15% blasts in blood or bone marrow during receipt of CC-486 or placebo could have their dosing regimen increased to 21 days per cycle at the discretion of the treating investigator.“)⁵.

K výroku 1.

Ústav léčivému přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil maximální cenu a stanovil ji ve výši 144 429,26 Kč.**

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

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2025.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Dánsko, Itálie, Finsko).

Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0255097	ONUREG 200MG TBL FLM 7	144 429,26 Kč	165 956,95 Kč

Stávající výše maximální ceny činí 152 197,63 Kč.

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek:

<i>kód SÚKL:</i>	<i>název:</i>	<i>doplňek názvu:</i>
0255097	ONUREG	200MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie.**

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 140 879,70 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (140 879,70 Kč) je nižší než návrh žadatele (150 673,48 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

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 výroku 3.

Ústav léčivému přípravku:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39d odst. 3 a ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **změnil maximální cenu a stanovil ji ve výši 144 429,26 Kč.**

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

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2025.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (*Dánsko, Itálie, Chorvatsko*).

Návrh žadatele (144 429,26 Kč, MFC 165 956,95 Kč) je nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši návrhu žadatele.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena
0255099	ONUREG	146 410,17 Kč
	300MG TBL FLM 7	

Stávající výše maximální ceny činí 152 197,63 Kč.

K výroku 4.

Ústav léčivý přípravek:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255099	ONUREG	300MG TBL FLM 7

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky azacitidin, perorální pro udržovací léčbu akutní myeloidní leukémie.**

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil druhou dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 140 879,70 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (140 879,70 Kč) je nižší než návrh žadatele (150 673,48 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Azacitidin v perorální formě (tablet) je hrazen v udržovací léčbě dospělých pacientů s diagnózou akutní myeloidní leukémie (AML) se středním či nepříznivým cytogenetickým rizikem, u nichž bylo prvoliniovou indukční léčbou (s konsolidační léčbou nebo bez ní) dosaženo kompletní remise (s kompletní i nekompletní úpravou krevního obrazu), a kteří nejsou způsobilí pro transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT), včetně pacientů, kteří se rozhodli HSCT nepodstoupit.

Azacitidin je hrazen do výskytu více než 15 % blastů v periferní krvi nebo kostní dřeni nebo do neakceptovatelné toxicity (co nastane dříve).

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.

Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze je považovat za vysoce inovativní léčivé přípravky. Dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 2 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

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

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

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

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

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

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

v z. Mgr. Michaela Young
zástupce vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv