



Praha 2. března 2023

Č. j.: MZDR 2855/2023-4/MIN/KAN



MZDRX01NEDLS

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), vydává v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. a ve spojení s § 149 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, v rozhodném znění (dále jen „správní řád“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0238843	VYNDAQEL	61MG CPS MOL 30X1

(dále jen „LPVO VYNDAQEL“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS117667/2022,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

*všichni výše uvedení společně zastoupeni: Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČO: 638 30 515
(všichni výše uvedení dále společně též jako „Svaz zdravotních pojišťoven“ či „SVAZ“)*

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518 (dále též jen „VZP“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,
Česká hematologická společnost a Česká společnost pro trombózu a hemostázu, se sídlem
Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČO: 00444359 (dále též jen „ČLS JEP“)

Česká kardiologická společnost,
se sídlem Netroufalky 814/6b, Bohunice, IČO: 60166789 (dále též jen „ČKS“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění z.s.,
Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 Břevnov, IČO: 22748270 (dále též jen „ČAVO“)

Pfizer Europe MA EEIG,
se sídlem Boulevard de la Plaine 17, Bruxelles, Belgické království, IČO: 0696658156
zastoupena: **Pfizer s.r.o.**, se sídlem Stroupežnického 17, 15000 Praha 5, IČO: 49244809
(dále též jen „žadatel“)

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví navrhuje stanovit úhradu LPVO VYNDAQEL ve stejné výši, ale za jiných podmínek, než jsou uvedeny v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl226859/2022 ze dne 25. 1. 2023.

Podmínky úhrady LPVO VYNDAQEL Ministerstvo zdravotnictví navrhuje stanovit takto:

S

P: Léčivý přípravek VYNDAQEL je hrazen k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu zahájené u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM) s funkční třídou NYHA I až II. Léčba předmětným přípravkem je přerušena v případě, že je u pacienta zjištěn některý z dále uvedených klinických stavů:

- a) Setrvalé zhoršení do funkční třídy NYHA IV
- b) Pokles GRF < 25 ml/min/1,73m²

- c) Progredující těžká hepatopatie
- d) Neovlivnitelná těžká malnutrice
- e) Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou léčivým přípravkem Vyndaquel
- f) Jiné závažné onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců
- g) Rozvoj těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění

Odůvodnění:

Dne 26. 1. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění vedeném pod sp. zn. SUKLS117667/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 22. 2. 2023 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutickou účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýzu nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a

j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

LPVO VYNDAQEL (obsahující léčivou látku tafamidis 61 mg v mikronizované formě) je dle SmPC indikován k léčbě dědičné transthyretinové amyloidózy nebo transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM).

Léčivá látka tafamidis, je selektivním stabilizátorem transthyretinu (TTR), zabraňuje jeho disociaci a následné tvorbě amyloidu.

Status orphan mu byl udělen v indikaci Treatment of senile systemic amyloidosis a je platný do 19. 2. 2030. Ústav nezjistil existenci totožných¹ registrovaných přípravků.

Transthyretinová amyloidóza s kardiomyopatií (ATTR-CM) je vzácné, progresivní, invalidizující a život ohrožující onemocnění, mající zásadní vliv na snížení kvality života i na zkrácení délky života.

Je způsobeno abnormálním proteinem transthyretinem (TTR), jeho transformací na amyloid a ukládáním tohoto amyloidu do myokardu. To vede k omezující kardiomyopatii, srdečnímu selhání včetně dušnosti, únavy, snížené odolnosti k zátěži a výkonnosti, infarktu myokardu a následně ke smrti. Onemocnění se vyskytuje v podobě hereditární, variantní (hATTR, vATTR nebo mATTR, způsobena vzácnými genetickými variantami, do 10 % všech případů, v Evropě četnost odhadována na méně než 1:100 000) nebo jako tzv. senilní, divoká forma ATTR (wtATTR; více než 90 % případů). Medián přežití od stanovení diagnózy u neléčených pacientů s wtATTR-CM je přibližně 3,6 roku, pacienti umírají většinou na srdeční příčiny.

Ústav v předmětném správním řízení, vedeném dle § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění, posuzuje léčivý přípravek LPVO VYNDAQEL 61MG pouze v části požadované indikace, a to v léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu u ATTR-CM. Ústav neposuzuje LPVO VYNDAQEL 61MG v indikaci léčby dědičné transthyretinové amyloidózy u ATTR-CM, neboť v předmětné indikaci nemá uvedený léčivý přípravek status přípravku určeného pro léčbu vzácného onemocnění.

Efekt léčby tafamidisem demonstrovala studie ATTR-ACT5 u nemocných se srdečním selháním (se zachovalou, resp. mírně sníženou ejekční frakcí) na podkladě ATTR-CM. V porovnání s placebem měla 30měsíční terapie tafamidisem statisticky významný vliv na celkovou mortalitu (30% redukce) a na výskyt hospitalizací z kardiovaskulárních příčin (32% redukce). Signifikantně byla též ovlivněna změna funkční kapacity v šestiminutovém testu chůze a kvalita života dle Kansaského dotazníku. Léčba tafamidisem byla bezpečná a dobře

¹ S ohledem na princip totožnosti zakotvený v ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění a rozhodovací činnost Ministerstva zdravotnictví ČR (např. rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008 či příkaz č. j. MZDR21569/2009), považuje Ústav pro účely stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady za totožné léčivé přípravky se stejným držitelem rozhodnutí o registraci, stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou.

tolerovaná, funkční zlepšení a zlepšení kvality života bylo pozorováno po 6 měsících léčby, zatímco snížení mortality bylo pozorováno až po více než 1,5 roku.

Léčba LPVO VYNDAQEL má být započata co nejdříve v průběhu onemocnění, kdy může být klinický přínos na progresi onemocnění znatelnější.

Jedinou možnou terapií pro cílovou skupinu pacientů je v reálné klinické praxi v České republice podpůrná symptomatická léčba (BSC). Projevy srdečního selhání jsou korigovány režimovými opatřeními (kontrola tekutin, omezení solí) a zejména diuretiky při městnání (klíčková diuretika, kalium šetřící diuretika), popř. beta-blokátory, antiarytmiky, inhibitory ACE.

Ústav uvedl, že pro účely předmětného správního řízení považuje BSC za relevantní komparátor jak pro zhodnocení komparativní účinnosti (přidané klinické hodnoty), tak pro posouzení farmakoekonomických analýz. Oproti BSC tafamidis signifikantně snižuje mortalitu a četnost hospitalizací z kardiovaskulárních příčin; prokázán byl také pozitivní vliv na výkonnost (test 6MWT) a na kvalitu života (měřeno Kansaským kardiomyopatickým dotazníkem KCCQ-OS).

Podle hodnotící zprávy lze mít za prokázané, že přípravek vede ke zlepšení kvality života pacienta, citované studie uvádějí, že pacienti užívající LPVO VYNDAQEL pociťují zvýšení výkonnosti, menší otoky končetin a delší fyzickou výdrž.

Pacientům, kterým je aktuálně diagnostikována ATTR-CM, je poskytnuta péče v rámci kardiologických/kardioangiologických pracovišť. Vzhledem k počtu pacientů s ATTR-CM je předpokládáno, že kapacita současně existujících pracovišť je plně dostačující a není nutné budování nových center.

Poslední doporučené postupy České kardiologické společnosti v léčbě srdečního selhání pochází z r. 2016, tudíž použití tafamidisu v nich není uvedeno. Evropská kardiologická společnost ECS 2021 doporučuje tafamidis u pacientů s wtATTR amyloidózou a symptomy NYHA I. nebo II. třídy k redukci symptomů, hospitalizací z kardiovaskulárních příčin a mortality. Doporučený postup několika amerických asociací pro léčbu srdečního selhání uvádí indikaci tafamidisu pacientům s wtATTR-CM a symptomy NYHA I. až III. třídy, a to ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality.

Ústav akceptoval návrh podmínek úhrady žadatele s výhradami a zúžil podmínky úhrady s ohledem na znění platného SmPC LPVO VYNDAQEL, jeho aktuální status orphan (Treatment of senile systemic amyloidosis) a odborné podklady pro indikaci léčba transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM) s funkční třídou NYHA I–III, neboť pro tuto cílovou populaci byl prokázán klinický přínos (snížení mortality, snížení četnosti kardiovaskulárních hospitalizací). S ohledem na podání zdravotních pojišťoven Ústav oproti hodnotící zprávě ze dne 17. 10. 2022 doplnil do textu indikačního omezení podmínky pro přerušování léčby (vycházející ze stanoviska odborné společnosti ze dne 2. 12. 2022).

O existenci ujednání mezi držitelem a pojišťovnami Ústav obdržel informaci dne 9. 1. 2023 (založena do spisu pod č. j. sukl6355/2023) a dne 11. 1. 2023 (založena do spisu pod č. j. sukl9391/2023), přičemž tato ujednání byla členům poradního orgánu k dispozici.

Farmakologické vlastnosti LPVO VYND AQEL vyžadují aplikaci § 39b odst. 10 písm. a), b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 a odst. 2 a ustanovení § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav navrhl stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Léčivý přípravek Vyndaqel je hrazen k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM) s funkční třídou NYHA I až III. Léčba předmětným přípravkem je přerušena v případě, že je u pacienta zjištěn některý z dále uvedených klinických stavů:

- a) Setrvalé zhoršení do funkční třídy NYHA IV
- b) Pokles GRF < 25 ml/min/1,73m²
- c) Progredující těžká hepatopatie
- d) Neovlivitelná těžká malnutrice
- e) Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou léčivým přípravkem VYND AQEL
- f) Jiné závažné onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců
- g) Rozvoj těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění

Indikační omezení

Ústav navrhl stanovit LPVO VYND AQEL indikační omezení v léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM) ve funkční třídě NYHA I až III a v navrženém indikačním omezení zohlednil platné SmPC LPVO VYND AQEL i další odborné podklady. Dále Ústav do indikačního omezení včlenil kritéria pro přerušování léčby předmětným LPVO VYND AQEL tak, jak je navrhla Česká kardiologická společnost ve svém podání ze dne 2. 12. 2022 založeném do spisu pod č. j. suk1265769/2022. Tím měl Ústav za zajištěné účelné podání předmětného léčivého přípravku v klinické praxi.

Ústav z důvodu omezených klinických údajů o účinnosti a bezpečnosti navrhl nestanovit posuzovanému LPVO VYND AQEL úhradu pro pacienty s ATTR-CM ve funkční třídě NYHA IV, pro tuto skupinu pacientů žadatel úhradu nepožaduje.

Co se týče předložené analýzy nákladové efektivity, k výsledku Ústav uvedl², že na základě modelace ve 30letém horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit jeví ve výši 1,94 QALY a inkrementální náklady 9 894 774 Kč ve srovnání se standardem léčby (SoC), tedy inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) ve výši 5,1 mil. Kč/QALY. Nejistotu spatřuje Ústav v předpokladu přetrvání účinku po přerušování léčby LP VYND AQEL. Tento předpoklad může mít i vliv na výsledek analýzy nákladové efektivity. Vládní

² Ovlivnění kvality života pečovatele, jakož ani ostatní potenciální náklady vznikající na straně pečovatelů nebyly v analýze z dalších perspektiv zahrnuty. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání.

i celospolečenská perspektiva byly po výzvě předloženy a jejich výsledky jsou příznivější (4,7 mil. Kč/QALY a 4,1 mil. Kč/QALY). Žadatel nad to předložil i další alternativní scénář, zohledňující perspektivu pacienta (4,4 mil. Kč/QALY).

Ústav v upravené hodnotící zprávě rovněž uvedl, že později předložené scénáře, které zohledňují výši finančního ujednání (zohledňující zároveň i vyšší počet pacientů, který reflektuje počet aktuálně léčených osob), je v obou variantách při hodnocení dopadu na rozpočet příznivější.

Ústav v upravené hodnotící zprávě publikoval dopad na rozpočet ve výši 75 až 456 mil. Kč v prvním až pátém roce, a to při odhadovaném počtu 33–198 léčených pacientů v prvních pěti letech. Vládní a celospolečenská perspektiva byly po výzvě předloženy a jejich výsledky jsou příznivější (74 až 450 mil. Kč a 72 až 440 mil. Kč v prvním až pátém roce). Žadatel nad to předložil i další alternativní scénář, zohledňující perspektivu pacienta (73 až 446 mil. Kč).

Všechny uvedené scénáře dopadu do rozpočtu však nezohledňují uzavřená finanční ujednání. V rámci řízení byl totiž Ústavu ze strany žadatele předložen scénář výhradně pro analýzu dopadu na rozpočet obsahující návrh finančního ujednání. Ústav v této souvislosti v upravené hodnotící zprávě konstatoval, že při zohlednění navrženého finančního ujednání by byl výsledek analýzy nákladové efektivity příznivější. Výsledek scénáře analýzy nákladové efektivity se zohledněním tohoto finančního ujednání však žadatel nepředložil, avšak žadatelem byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami, reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele, které byly založeny do spisu a k dispozici členům poradního orgánu pro ústní projednání.

Po projednání případu poradní orgán jednomyslně doporučil ministerstvu stanovit úhradu LPVO VYNDAQEL ve stejné výši a **za jiných podmínek**, než uvádí upravená hodnotící zpráva Ústavu.

Poradní orgán tedy **doporučil stanovit úhradu dle smluvních ujednání doložených ve spisu, avšak za jiných podmínek, než jaké byly uvedeny v upravené hodnotící zprávě Ústavu.**

Poradním orgánem navržená úprava podmínek úhrady se zvýrazněním změn:

S

P: Léčivý přípravek Vyndaqel je hrazen k léčbě transthyretinové amyloidózy divokého typu **zahájené** u dospělých pacientů s kardiomyopatií (ATTR-CM) s funkční třídou **NYHA I až II**. Léčba předmětným přípravkem je přerušena v případě, že je u pacienta zjištěn některý z dále uvedených klinických stavů:

- a) Setrvalé zhoršení do funkční třídy NYHA IV
- b) Pokles GRF < 25 ml/min/1,73m²
- c) Progredující těžká hepatopatie
- d) Neovlivnitelná těžká malnutrice
- e) Závažné nežádoucí účinky spojené s léčbou léčivým přípravkem Vyndaqel
- f) Jiné závažné onemocnění s životní prognózou do 12 měsíců
- g) Rozvoj těžké demence či jiného devastujícího neurologického onemocnění

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb., tedy navrhnout stanovení úhrady ve stejné výši, avšak za jiných podmínek, než jak byly uvedeny v upravené hodnotící zprávě Ústavu. Ministerstvo přitom vychází zejména z následujících skutečností.

K navržení změny podmínek úhrady poradní orgán vedly informace poskytnuté Ústavem o probíhajících extensivních studiích. Poradní orgán tedy vlastně pouze navrhl úpravu indikačního omezení tak, aby korelovalo s doporučením Evropské kardiologické společnosti, s přihlédnutím k aktuálnímu nedostatku relevantních dat podporujících přínos zahájení léčby pacientů s funkční třídou NYHA III.

Jak konstatovali členové poradního orgánu, je dostatek dat pro doporučení stanovení úhrady pro zahájení léčby u pacientů s NYHA I–II, ale uvažovat o stanovení úhrady pro zahájení léčby LPVO VYNDAQEL u pacientů s NYHA III lze až po vyhodnocení extensivních studií (zejména studie B3461045).

Ministerstvo dále souhlasí s názorem členů poradního orgánu v doporučení, že i přes zúžení podmínek úhrady pro zahájení léčby v rozsahu funkčních tříd NYHA I–II, by případný přechod pacienta do třídy NYHA III neměl být důvodem k přerušení hrazené léčby.

Ministerstvo, v souladu s názorem poradního orgánu, souhlasí se stanovením výše úhrady LPVO VYNDAQEL dle upravené hodnotící zprávy Ústavu č. j. suk1226859/2022 ze dne 25. 1. 2023, s přihlédnutím k uzavřenému smluvnímu ujednání limitujícímu náklady na léčbu mezi zdravotními pojišťovnami a držitelem rozhodnutí o registraci přípravku.

Po vydání tohoto závazného stanoviska a postoupení věci zpět bude žadatel v souladu s § 39da odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb. vyzván Ústavem k vyjádření, zda s navrhovanými podmínkami úhrady LPVO VYNDAQEL souhlasí. Pokud žadatel s podmínkami navrhovanými závazným stanoviskem souhlasit nebude, Ústav úhradu z prostředků zdravotního pojištění nepřizná.

Poučení:

Závazné stanovisko vydané dle § 149 odst. 1 správního řádu není rozhodnutím a nelze se proti němu odvolat. Obsah závazného stanoviska lze napadnout v rámci odvolání proti rozhodnutí vydanému ve věci samé.



prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví

Doložka z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – z moci úřední

Dokument Závazné stanovisko - LPVO VYNDAQEL vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **1597834-000-230302123713**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **8**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **02.03.2023**

Poznámka:

Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.



1597834-000-230302123713