



V Praze 26. července 2023

Č. j.: MZDR 19334/2023-8/MIN/KAN



MZDRX01OVY66

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

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L01EE04	0255095	KOSELUGO	10MG CPS DUR 60
L01EE04	0255096	KOSELUGO	25MG CPS DUR 60

(dále jen „LPVO KOSELUGO“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS180596/2022,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,

se sídlem Micháلكovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČ: 47114304

*všichni výše uvedení společně zastoupeni: Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 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, IČ: 41197518

(dále též jen „VZP“)

Žadatel: AstraZeneca AB, IČ: 556011-7482, 151 85 Södertälje, Švédské království

Zástupce: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., IČ: 63984482, U Trezorky 921/2, 158 00
Praha 5

(dále též jen „žadatel“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z. s.,

Česká dermatovenerologická společnost, Česká onkologická společnost, Společnost dětské
neurologie, se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359

(dále též jen „ČLS JEP“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z. s.,

Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov, IČ: 22748270 (dále též jen „pacientská
organizace“)

závazné stanovisko:

**Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví
doporučuje stanovit úhradu LPVO KOSELUGO ve výši a za podmínek uvedených
v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. suk1154789/2023 ze dne 27. 6. 2023.**

Odůvodnění:

Dne 27. 6. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu
s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu č. j. suk1154789/2023,
vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě
vzácného onemocnění vedeném pod sp. zn. SUKLS180596/2022 spolu se souhrnem
vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 20. 7. 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 v rámci ústního jednání posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále též 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 upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

V tomto správním řízení je žádáno o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady **LPVO KOSELUGO** (dále též LPVO), který obsahuje léčivou látku selumetinib, a dle je SmPC indikován k léčbě pacientů ve věku od 3 do 18 let se stabilní i progresivní neurofibromatózou 1. typu (dále jen „NF1“), kteří mají neoperovatelný plexiformní neurofibrom (dále jen „PN“).

Pro LPVO byl v jednoramenné multicentrické studii fáze II (SPRINT) prokázán přínos ve **významném poklesu progresu růstu PN a v klinicky významném poklesu intenzity bolesti tumoru po 1 roce léčby reportovaném dětským pacientem**. Ve srovnání s historickou kontrolou bez aktivní léčby ze studie NCI Natural History Study (NCT00924196) byl selumetinib více účinný **v klinicky významném parametru přežití bez progresu onemocnění** (medián PFS bez aktivní léčby 1,3 let (95% CI 1,1-1,6); medián PFS

selumetinibu nedosažen) a **v poklesu progresu růstu neurofibromu**. Oproti počátečnímu objemu cílového neurofibromu vedla léčba selumetinibem k průměrnému zmenšení objemu o 28 %, naopak ve studii NCI Natural History Study došlo průměrně k nárůstu objemu o 77 %. Profil toxicity selumetinibu se jeví jako přijatelný.

Studie SPRINT byla podkladem pro registrační proceduru na EMA pro prokázání pozitivního poměru risk/benefit. K dispozici *nejsou* data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinické studie potvrzovala či doplňovala. Přípravek má podmíněnou registraci.

Neurofibromatóza typu 1 neboli von Recklinghausenova choroba je vzácné autosomálně dominantní genetické onemocnění s prevalencí v EU přibližně 3 na 10 000. V České republice je předpokládána prevalence 1:3000-4000 v celé populaci, což představuje 2500-3300 nemocných s NF1 v celé zemi.

NF1 je vzácné onemocnění a posuzovanému léčivému přípravku byl udělen status přípravku pro léčbu vzácných onemocnění („orphan“). Délka života pacientů s NF1 je zkrácena průměrně o 10-15 let proti běžné populaci. U cca 50 % pacientů s NF1 dochází ke vzniku PN. PN jsou vysoce invazivní a infiltrabilní benigní nádory, které mohou dosahovat velkého objemu a způsobovat závažné komplikace, včetně výrazné bolesti, necitlivosti, potíží s dýcháním nebo pohybem, poruch zraku, disfunkci střev a močového měchýře nebo usurace a remodelace kostí. PN mají vysokou pravděpodobnost recidivy po chirurgické resekci (u dětí až 75 %) a mohou také časně metastazovat. Růst tumoru je významný zejména u pacientů nízkého věku a s jejich dospíváním je onemocnění naopak méně agresivní až stabilní.

U přibližně 70 % dětí s NF1 se vyskytují deficity kognitivních funkcí, včetně významných poruch učení, pozornosti a chování. Obecně děti a dospívající s NF1 dosahují nižší globální kvalitu života ve srovnání s populačními normami.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění je vysoký. Jak uvádí Společnost dětské neurologie, NF1 je závažné onemocnění, přičemž 15-20 % nemocných je těžce invalidizováno nebo následkem svého onemocnění předčasně umírá. Nádorové procesy periferního i centrálního nervového systému mohou vést ke ztrátě zraku. Další závažnou komplikací je rozvoj obstrukčního hydrocefalu či obtíže s dýcháním s nutností zavedení tracheostomie a obtíže s příjmem stravy. Častá je progresivní skolióza nebo těžká porucha až ztráta hybnosti končetin. Pacienti s PN jsou v důsledku onemocnění často imobilní a trpí bolestmi, dále musí podstupovat rehabilitace, což omezuje jejich běžné aktivity a před/školní docházku. Zasažena je rovněž rodina a okolí pacienta.

LPVO KOSELUGO má potenciál významně redukovat velikost cílového tumoru, snížit výskyt komplikací a díky tomu zlepšit celkový zdravotní stav a kvalitu života pacienta, což má pozitivní vliv na systém. Pacienti se stabilním onemocněním se stávají soběstačnějšími, což rovněž snižuje nároky na jejich pečovatele, kteří se mohou vyšší měrou navracet k volnočasovým aktivitám i zaměstnání. Po přechodu do dospělosti mají pacienti se stabilizovaným onemocněním větší šanci stát se ekonomicky aktivní.

V České republice se terapii dotčené populace pacientů věnují na Klinice dětské neurologie a Klinice dětské hematologie 2. LF UK a FN Motol a na Dětské onkologické klinice MU a FN Brno, což z nich činí předpokládaná pracoviště, kde by se přípravek mohl podávat.

Standardy léčby NF1 nejsou jasně definovány, dostupná jsou však doporučení pro jednotlivé specializace, které se s NF1 setkávají.

Dle vyjádření Společnosti dětské neurologie je v současné době cíleným terapeutickým řešením PN pouze chirurgický/neurochirurgický výkon, který je často zatížený rizikem potenciálně významných operačních komplikací i následné recidivy. Rizika představují především poškození nervu, z jehož obalů neurofibrom vyrůstá – zvláště, když se jedná o motorický nerv. PN (a tím i plánované operační výkony) mohou být velmi rozsáhlé a pro některé pacienty až mutilující.

Pro neoperovatelný PN v současnosti neexistuje žádný standard léčby, pouze experimentální postupy a terapie (MEK inhibitor trametinib). Léčba je symptomatická a zahrnuje především léčbu neuropatické bolesti (pregabalin, gabapentin), rehabilitace a v některých případech tracheostomii. Někteří pacienti jsou indikováni k operaci redukující velikost tumoru (např. pokud vrůstá do míšního kanálu nebo trachey), nejedná se ale o operaci s kurativním záměrem. Chirurgický zákrok může urychlit růst nádoru, přístup je proto spíše zdrženlivý. Absolvuje jej přibližně 15 % pacientů v průběhu života. Doporučení odborné společnosti je součástí spisu.

Ústav akceptoval návrh žadatele k podmínkám úhrady (po úpravě farmakologických analýz) a podmínky upřesnil v souladu s podkladovou studií ve smyslu specifikace částečné odpovědi na léčbu definované jako zmenšení tumoru o alespoň 20 % do 2 let od zahájení terapie.

Žadatelem předložená analýza nákladové efektivity po metodické stránce nevyhovovala standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-28, proto se k výsledku Ústav v upravené hodnotící zprávě dále nevyjadřoval. Dle Ústavu bylo základním nedostatkem řádného metodického zhodnocení nákladové efektivity použití modelu, který neumožňuje pacientům v ramenu komparátoru setrvat ve stavu bez progresu onemocnění a neumožňuje progresi onemocnění i po ukončení léčby po dovršení 18 let věku. Obě tyto limitace ovlivňují výsledek analýzy ve prospěch hodnocené intervence (nezahrnutí zlepšuje inkrementální přínos). Tato nejistota následně ovlivňuje posouzení analýz nákladové efektivity ze všech zvažovaných perspektiv.

Pro úplnost však Ústav výsledky předložených scénářů v hodnotící zprávě uvedl. Scénář z perspektivy veřejného zdravotního pojištění ukazuje výsledek 4,53 milionů Kč/QALY (inkrementální benefit 3,81 QALY a inkrementální náklady 17 278 273 Kč ve srovnání s BSC), z celospolečenské perspektivy 3,60 milionů Kč/QALY (inkrementální benefit 4,378 QALY a inkrementální náklady 15 740 931 Kč) a z vládní perspektivy 4,43 milionů Kč/QALY (inkrementální benefit 3,81 QALY a inkrementální náklady 16 899 842 Kč). Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání.

Analýzy zhodnocení předpokládaného dopadu do rozpočtu po metodické stránce nevyhovovaly standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27, proto Ústav provedl vlastní výpočet základního scénáře zohledňující odlišný přístup k odhadu velikostí cílové populace pacientů, než jaké byly zvažovány v analýze předložené žadatelem.

V základním scénáři analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy zdravotního pojištění dle Ústavu činil dopad na rozpočet 118 milionů Kč až 202 milionů Kč v prvním až pátém roce při odhadovaném počtu 30-70 léčených pacientů v prvních pěti letech. Vliv nákladů

z celospolečenské a vládní perspektivy na vyšší dopadu je zanedbatelný. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, se kterým byli členové poradního orgánu seznámeni.

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

Léčivá látka selumetinib je zařazena do skupiny č. 116 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Cytostatika – inhibitory tyrozinkinázy, perorální podání).

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)
0255095	KOSELUGO	10MG CPS DUR 60	118 442,26	121 540,36	133 269,74
0255096	KOSELUGO	25MG CPS DUR 60	296 105,65	303 850,88	333 174,34

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.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a § 34 odst. 1 a 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady (změny jsou vyznačeny **tučně**):

S

P: Léčba selumetinibem je hrazena pacientům ve věku od 3 do 18 let se stabilní i progresivní neurofibromatózou 1. typu, kteří mají neoperovatelný plexiformní neurofibrom.

U pacientů se stabilním onemocněním je terapie ukončena, pokud nedosáhnou alespoň částečné odpovědi na léčbu definované jako zmenšení tumoru o **alespoň 20 %** do 2 let od zahájení terapie. Léčba je u všech pacientů hrazena do progresse onemocnění, která je definovaná jako zvětšení neurofibromu o alespoň 20 %.

Preskripční omezení:

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

Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení je v souladu s SmPC léčivého přípravku KOSELUGO a registrační klinickou studií SPRINT. Specifikace částečné odpovědi na léčbu definované jako zmenšení tumoru o **alespoň 20 %** do 2 let od zahájení terapie vychází z definice částečné odpovědi uvedené v klinické studii SPRINT.

Na základě posouzení předložených podkladů a následné rozpravě dospěl poradní orgán k následujícím závěrům:

V rámci svého jednání poradní orgán vyjádřil jisté pochybnosti ohledně předpokládaného počtu pacientů, jenž se mu jevil nadhodnocený, což má samozřejmě odraz i ve výsledku analýzy dopadu do rozpočtu. Poradní orgán si je přitom vědom skutečnosti, že počet indikovaných pacientů je nejistý a nelze jej přesně predikovat. Proto po projednání případu poradní orgán jednomyslně doporučil ministru zdravotnictví úhradu stanovit.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., tedy souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě. K tomuto doporučení ministerstvo dospělo zejména s ohledem na existenci finančního ujednání mezi zdravotními pojišťovnami a držitelem rozhodnutí o registraci ohledně zajištění limitace dopadu do rozpočtu. Ministerstvo za těchto okolností shledalo stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění LPVO KOSELUGO jako souladné s veřejným zájmem, a proto rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

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

v z. Mgr. Jakub Dvořáček, MHA, LL.M.
náměstek ministra
podepsáno elektronicky