



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

V Praze 3. listopadu 2023

Č. j.: MZDR 27421/2023-5/MIN/KAN



MZDRX01PWL45

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“), 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
B06AC05	0249851	TAKHZYRO	300MG INJ SOL ISP 1X2ML

(dále jen „LPVO TAKHZYRO“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS211268/2022,

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 Drahobejlva 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 Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČO: 63830515

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

TAKEDA PHARMA A/S, se sídlem Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánské království, IČ: 16406899
Zastoupena: **Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.,** IČ: 60469803, Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 12000 Praha 2 – Vinohrady (dále též jen „žadatel“)

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

HAE Junior z.s.,
se sídlem Wichterlova 2372/8, Libeň, 180 00 Praha 8, IČO: 08749787
(dále též jen „patientská organizace“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LPVO TAKHZYRO z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl228319/2023 ze dne 21. 9. 2023.

Odůvodnění:

Dne 21. 9. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS211268/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 25. 10. 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 posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutická 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) analýza 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.

Léčivý přípravek TAKHZYRO (obsahující léčivou látku lanadelumab) je určen k rutinní prevenci rekurentních atak hereditárního angioedému (dále jen „HAE“) u pacientů ve věku 12 let a starších.

Diagnóza HAE je vzácné, vrozené onemocnění, které se projevuje masivními otoky podkoží a/nebo sliznic. Jedná se o invalidizující onemocnění, které může být život ohrožující při otoku

v oblasti laryngu nebo také v břišní oblasti. Onemocnění má zásadní vliv na snížení kvality života pacientů. Z pacientovy perspektivy má největší dopad na kvalitu života omezení funkčnosti a dyskomfort (zejména otoky submukózy v gastrointestinálním traktu jsou spojeny s bolestí břicha, nauzeou a zvracením) při výskytu ataky HAE, úzkost a stres z čekání na blížící se nástup ataky onemocnění, které významně ovlivňují jeho rodinný, pracovní a sociální život. Klinická manifestace onemocnění je velmi variabilní nejen mezi různými pacienty, ale i u konkrétního pacienta, neboť se mohou střídát období s vysokou a nízkou frekvencí atak.

Dosavadní klinický program zahrnuje 1 studii „HELP“ a následné prodloužené sledování, kde je LPVO srovnáván s placebem a prokazuje vyšší účinnost ve snížení počtu atak HAE za měsíc během 26 týdnů o 87 % oproti placebo ($p < 0,001$). Tato studie sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 22. 11. 2018) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit.

Dle dat z českého registru Primárních imunodeficiencí IBA za rok 2021 byli pacienti s dlouhodobou profylaxí léčeni těmito terapiemi: 57,3 % danazol, 26,3 % tranexamová kyselina, 10,8 % lanadelumab, 3,3 % pasterizovaný C1-inhibitor (dále jen „C1-INH“) i.v. (LP BERINERT 500 IU), 0,9 % rh-C1-INH (LP RUCONEST), 0,9 % C1-INH s.c. (LP BERINERT 2000 IU, resp. 3000 IU) a 0,5 % nanofiltrovaný C1-INH (dále jen „nf-C1-INH“) i.v. (LP CINRYZE).

Tranexamová kyselina (LP EXACYL) není v předmětné indikaci registrována ani hrazena ze zdravotního pojištění.

Léčba pasterizovaným C1-INH i.v. (LP BERINERT 500 IU) je registrována a hrazena pouze v léčbě akutních atak HAE a v krátkodobé profylaxi před chirurgickými výkony.

Léčba rh-C1-INH (LP RUCONEST) je registrována a hrazena pouze k léčbě akutních atak HAE.

Léčba C1-INH s.c. (LP BERINERT 2000 IU, resp. 3000 IU) a nf-C1-INH i.v. (LP CINRYZE) jsou v předmětné indikaci registrovány, ale stejně jako všechny výše uvedené terapie jsou hrazeny pouze na základě specifické žádosti po schválení revizním lékařem příslušné zdravotní pojišťovny (§ 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění).

Použití danazolu a tranexamové kyseliny je spojené s významnými nežádoucími účinky a/nebo minimální účinností. Ve vyjádření k předmětnému správnému řízení ČSAKI předpokládá v klinické praxi ČR postupné převedení pacientů léčených danazolem, případně tranexamovou kyselinou, na moderní profylaktickou léčbu lanadelumabem nebo C1-INH s.c., u kterých byla účinnost ověřena v klinických studiích a mají lepší bezpečnostní profil.

Z důkazů ve spise vyplynulo, že LPVO TAKHZYRO je jediný preparát určený pro rutinní prevenci a dlouhodobou profylaxi pro danou nemoc v ČR, patří do první linie léčby a alternativní přípravy (denazol) dostupné v ČR mají řadu nežádoucích účinků (zejména virilizace, postižení jater). Zároveň byly předloženy důkazy o vysokém přínosu v parametrech kvality života pacientů s tím, že léčba lanadelumabem umožňuje kontrolu onemocnění bez výskytu atak a návrat do běžného života.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění spočívá ve snížení morbidity, invalidity pacientů a nákladů na léčbu atak HAE. Cílem dlouhodobé profylaktické léčby je snížení projevů onemocnění, které umožní pacientům vykonávat každodenní činnosti,

což je spojeno se snížením pracovní neschopnosti nemocných, nepřítomnosti v zaměstnání u pečovatелů v důsledku ošetřování člena rodiny a čerpání sociálních dávek.

Dopad na systém sociálního zabezpečení nelze spolehlivě posoudit, neboť nebyla vyčíslena míra zvýšení pracovní schopnosti pacientů v důsledku léčby hodnocenou intervencí. Pracovní schopnost pacientů/pečovatелů se odvíjí zejména od četnosti a závažnosti atak HAE. Část pacientů je v důsledku častého výskytu atak v invalidním důchodu.

Snížení projevů onemocnění umožňuje pacientům vykonávat každodenní činnosti a má obrovský dopad na pohodu a kvalitu života pro každého pacienta, stejně tak jeho pečovatелů. Snížení četnosti a závažnosti atak HAE je spojeno také se snížením úzkosti a stresu pacientů i pečovatелů z čekání na blížící se nástup ataky onemocnění. Léčba lanadelumabem umožňuje kontrolu onemocnění bez výskytu atak a návrat do běžného života, přínos hodnocené léčby na kvalitu života pacientů je tedy vysoký.

V České republice je diagnostika a léčba HAE soustředěna do 4 specializovaných center, konkrétně se jedná o pracoviště Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně, Fakultní nemocnice Motol v Praze, Fakultní nemocnice Plzeň a Fakultní nemocnice Hradec Králové. V tomto ohledu by bylo vhodné diagnostiku více rozšířit v rámci sítě praktických lékařů. Poradní orgán rovněž konstatoval, že by bylo vhodné dopracovat či alespoň upravit doporučené postupy, jakmile bude LPVO TAKHZYRO hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Aktuálně je v doporučených postupech LPVO pouze jmenován.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona č. 48/1997 Sb. a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhnul stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Lanadelumab je hrazen pro rutinní prevenci atak hereditárního angioedému (HAE) u pacientů ve věku 12 let a starších, kteří splňují alespoň jeden z níže uvedených bodů:

- měli minimálně 18 atak za posledních 12 měsíců nebo
- mají v anamnéze 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu nebo
- jsou dosud léčeni dlouhodobou profylaxí danazolem nebo kyselinou tranexamovou a prodělali alespoň 18 atak za libovolných 12 měsíců nebo mají v anamnéze alespoň 2 závažné ataky HAE za libovolných 12 měsíců vyžadující adekvátní léčbu.

Léčba lanadelumabem je hrazena do doby, dokud z ní pacient profituje (např. pokles počtu či závažnosti atak HAE), přetrvávající benefit léčby musí být zhodnocen vždy při pravidelné kontrole (minimálně 1 x 6 měsíců) a zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci.

Úhradu za balení posuzovaného léčivého přípravku Ústav vypočítal následovně.

Informativní přepoččet 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	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0249851	TAKHZYRO	300MG INJ SOL ISP 1X2ML	274 034,49	206 763,68	232 932,65

Informativní přepoččet úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden 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.

Dne 26. 6. 2023 (č. j. sukl154428/2023) a 30. 6. 2023 (č. j. sukl159294/2023) byly Ústavu předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami limitující náklady na LPVO TAKHZYRO.

Poradní orgán posoudil návrh Ústavu na stanovení výše a podmínek úhrady LPVO TAKHZYRO a plně se ztotožňuje s návrhem Ústavu. A to i s ohledem na posouzení analýz nákladové efektivity, předpokládaného dopadu do rozpočtu, které budou, díky uzavřeným dohodám mezi žadatelem a plátcí (zdravotními pojišťovnami), ještě nižší. S výsledky těchto dohod byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán dospěl k následujícím závěrům.

Po projednání případu poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO TAKHZYRO za souladné s veřejným zájmem, a jednomyslně doporučuje ministerstvu vyslovit souhlas se stanovením úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě s tím, že bude postupováno v souladu s dohodou mezi žadatelem (držitel rozhodnutí o registraci) a plátcí (zdravotní pojišťovny), s jejímiž výsledky, jak je uvedeno i výše, byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

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 Ústavu č. j. sukl228319/2023 ze dne 21. 9. 2023.

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na závažnost invalidizujícího a v případě otoku v oblasti laryngu či v břišní oblasti i života ohrožujícího onemocnění rekurentních atak hereditárního angioedému (dále jen „HAE“) u pacientů ve věku 12 let a starších.

Onemocnění má zásadní vliv na snížení kvality života pacientů. Z pacientovy perspektivy má největší dopad na kvalitu života omezení funkčnosti a dyskomfort (zejména otoky submukózy v gastrointestinálním traktu jsou spojeny s bolestí břicha, nauzeou a zvracením) při výskytu ataky HAE, úzkost a stres z čekání na blížící se nástup ataky onemocnění, které významně ovlivňují jeho rodinný, pracovní a sociální život.

Přínos z léčby byl prokázán s tím, že posuzovaný LPVO je jediným preparátem pro danou indikaci v ČR, patří do první linie léčby a alternativní přípravky (denazol) dostupné v ČR zatěžují pacienty řadou nežádoucích účinků (zejména virilizace, poškození jater). Zároveň byly předloženy důkazy o vysokém přínosu v parametrech kvality života pacientů s tím, že léčba lanadelumabem umožňuje kontrolu onemocnění bez výskytu atak a návrat do běžného života.

Ministerstvo za těchto okolností shledalo stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění LPVO TAKHZYRO jako souladné s veřejným zájmem, a proto rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

Nad rámec posuzovaného ministerstvo souhlasí s doporučením poradního orgánu vůči Ústavu, aby pro příště byly závěry shrnutí v hodnotící zprávě uzpůsobeny tak, aby byly zcela jasně vypovídající a korespondovaly se závěry, které jsou prezentovány zpravodaji Ústavu při ústním projednání. Ústavu bylo během projednání doporučeno udávat v rámci kapitoly *Analýza dopadu na rozpočet* i náklady na léčbu posuzovaným léčivým přípravkem jednoho pacienta, celkové náklady na léčbu pro zdravotní pojišťovny a další náklady, pokud jsou informace o nich k dispozici. Celkové náklady rozpočtu veřejného zdravotního pojištění jsou ovlivněné celkovým počtem indikovaných pacientů, o kterém se často vedou spory. V kapitole popisující denní dávku se doporučuje rovněž uvádět cenu jednodenní dávky a cenu za rok za pacienta. Poradní orgán toto doporučuje u všech LPVO s tím, že je to nezbytné zejména u těch typů LPVO, které nemají standardní podávání během roku, proto nemohou být členy poradního orgánu jednoduše rozpočteny na jednoho pacienta.

Ministerstvo rovněž souhlasí s doporučením poradního orgánu týkajícím se dopracování či alespoň upřesnění doporučených postupů s ohledem na stanovení úhrady za LPVO TAKHZYRO z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Rovněž souhlasí s návrhem zvážit možnosti rozšíření diagnostiky HAE šířeji, např. v rámci sítě praktických lékařů.

Poučení:

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojit v rámci odvolání proti meritornímu rozhodnutí Ústavu. O potvrzení nebo změně závazného stanoviska rozhoduje ministr zdravotnictví jakožto nadřízený správní orgán ministerstva zdravotnictví. Nezákonné závazné stanovisko lze podle § 149 odst. 6 správního řádu zrušit nebo změnit v přezkumném řízení.



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

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

Dokument MZDR 27421/2023-5/MIN/KAN vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **2857099-000-231103083227**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **7**

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

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **03.11.2023**

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>.



2857099-000-231103083227