



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 00 Praha 2

V Praze, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 30479/2024-6/MIN/KAN



MZDRX01ULTDY

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
N03AX26	0250262	FINTEPLA	2,2MG/ML POR SOL 1X120ML+AD+4STR

(dále jen „LPVO FINTEPLA“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS52721/2024,

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 Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

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

Zaměstnanecská 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 Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515
(dále též jen „Svaz“)*

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

UCB PHARMA SA, se sídlem Allée de la Recherche 60, B-1070 Bruxelles, Belgické
království, IČ: 403096168
Zastoupena: **UCB s.r.o.,** se sídlem Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7, Česká republika,
IČ: 45786950 (dále též jen „žadatel“)

Česká lékařská společnost J.E. Purkyně,
se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359 (Česká liga proti epilepsii,
Společnost dětské neurologie, Česká neurologická společnost) (dále též jen „ČLS JEP“ nebo
„odborná společnost“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.,
se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov, IČ: 22748270
(dále též jen „ČAVO“ nebo „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 FINTEPLA z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl300286/2024 ze dne 21. 11. 2024.

Odůvodnění:

Dne 21. 11. 2024 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 vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS52721/2024 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. nařídilo na 22. 1. 2025 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“), upravenou 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 (LPVO) FINTEPLA (obsahující léčivou látku fenfluramin) je dle SmPC indikován k léčbě epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové a Lennoxovým-Gastautovým syndromem jako přídatná terapie k dalším antiepileptikům u pacientů od 2 let. V indikaci syndrom Dravetové je již LPVO FINTEPLA hrazen, nyní je žádáno o stanovení úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro indikaci Lennoxův-Gastautův syndrom.

Ze spisové dokumentace vedené pod sp. zn. SUKLS52721/2024 (dále jen „podklady ve spise“) vyplynulo, že dosavadní klinický program zahrnuje jednu studii fáze III, Knupp et al. 2022, kde se léčivý přípravek jako add-on terapie k dosavadní antiepileptické léčbě srovnává oproti placebo, resp. se standardní léčbou (SoC; „standard of care“) samotnou, přičemž prokazuje vyšší účinnost a obdobnou bezpečnost. Odhadovaný rozdíl v redukci frekvence záchvatů s pádem oproti výchozímu stavu oproti placebo byl -19,9 (95% CI: -31,0 až -8,7; p = 0,001). Signifikantní rozdíly byly pozorovány i v rámci sekundárně sledovaných redukcí záchvatů s pádem za 28 dnů o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$. Tato studie sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 24. 1. 2023) pro prokázání pozitivního poměru

riziko/benefit. K dispozici jsou dále data z extenze klinické studie, která potvrzují informace z klinické studie.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že **Lennoxův-Gastautův syndrom (LGS)** je jednou z nejzávažnějších epileptických encefalopatií s počátkem v dětství. Jedná se o onemocnění se zásadním vlivem na snížení kvality života.

Je charakterizováno výskytem různých typů epileptických záchvatů, EEG nálezem, psychomotorickým opožděním a behaviorálními poruchami. U mladších dětí s LGS jsou pozorovány poruchy nálady, osobnosti, zpomalení nebo absence psychomotorického vývoje, v pozdějším věku jsou častější akutní psychotické epizody nebo rozvoj chronické psychózy s agresivitou, iritabilitou a sociální izolací.

LGS se často vyskytuje de novo, ale může se také vyvinout z jiných těžkých záchvatovitých poruch jako je např. Westův syndrom (infantilní spazmy) – zhruba ve 30 % případů. Po etiologické stránce se jedná o zcela nehomogenní syndrom. LGS bez prokazatelné strukturální léze (idiopatický nebo kryptogenní) je udáván v 22–30 %, symptomatický v 70–78 % případů. Nejčastějšími příčinami symptomatického LGS jsou encefalitida či meningitida, tuberózní skleróza, vrozené vývojové vady, hypoxicko-ischemické léze, traumata. Diagnostická kritéria nejsou zcela jasně ohraničena a obzvláště v období rozvoje syndromu může být diagnóza obtížná. Mortalita je u pacientů s LGS udávána mezi 3–7 %. Na mortalitě se nezanedbatelnou měrou podílejí úrazy při atonických nebo tonických záchvatech.

S ohledem na doporučené postupy v posuzované indikaci a vyjádření odborníků ve spise vyplývá, že terapie LGS je vysoce individualizovaná, přičemž pacienti jsou obvykle léčeni kombinací 3–4 antiepileptik. LPVO FINTEPLA s obsahem fenfluraminu představuje podobně jako již v této indikaci hrazený LPVO EPIDYOLEX s obsahem kanabidiolu **novou možností léčby LGS, přičemž oba léčivé přípravky jsou řazeny mezi léčiva druhé linie.**

Z důkazu ve spise vyplynulo, že vzhledem k farmakorezistenci u většiny pacientů s LGS je vysoká pravděpodobnost potřeby vyzkoušení obou léčiv v 5letém horizontu, možná je i jejich kombinace. Pro vzájemnou kombinaci LPVO FINTEPLA a LPVO EPIDYOLEX uvažuje za relevantní komparátor s ohledem na uvážlivé přidávání dalších antiepileptik do kombinace (Ústav nepředpokládá, že by byla u pacienta obě nová antiepileptika ke SoC přidána současně) pouze SoC + LPVO EPIDYOLEX.

Jako relevantní komparátory byly posuzovány:

1. Standard of care (SoC) (SoC + LPVO FINTEPLA vs. SoC)
2. LPVO EPIDYOLEX s obsahem kanabidiolu (SoC + LPVO FINTEPLA vs. SoC + LPVO EPIDYOLEX)
3. LPVO EPIDYOLEX s obsahem kanabidiolu (SoC + LPVO EPIDYOLEX + LPVO FINTEPLA vs. SoC + LPVO EPIDYOLEX)

Dle podkladů shromážděných ve spise bylo možno přípravek porovnat se současným standardem léčby. K terapeutické hodnotě přípravku, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, se

bylo možno vyjádřit v rámci porovnání: SoC + LP FINTEPLA vs. SoC a SoC + LP FINTEPLA vs. SoC + LP EPIDYOLEX.

Pro možnost posouzení komparativní účinnosti a bezpečnosti vzájemné kombinace LP FINTEPLA a LP EPIDYOLEX, tzn. SoC zahrnující klobazam + LP FINTEPLA + LP EPIDYOLEX oproti SoC zahrnující klobazam + LP EPIDYOLEX data k dispozici nebyla.

Na základě randomizované kontrolované studie fáze III Knupp et al. 2022 byl fenfluramin sledán statisticky významně více účinný než placebo (SoC) a dobře tolerovaný. Srovnání oproti kanabidiolu poskytlo nepřímé srovnání předložené v režimu obchodního tajemství. Stěžejním se stalo srovnání s podskupinou pacientů užívajících současně klobazam, neboť LPVO EPIDYOLEX je registrován a hrazen pouze u této skupiny pacientů. Výsledky NMA (network meta-analýza) jednoznačně neprokázaly signifikantně vyšší účinnost jednoho léčivého přípravku oproti druhému. Analýza bezpečnosti byla provedena pouze na celé populaci užívající kanabidiol, tzn. s i bez konkomitantního podávání klobazamu, kde nebyly pozorovány signifikantní rozdíly.

V rámci řízení bylo k LPVO FINTEPLA a LPVO EPIDYOLEX přistupováno jako k intervencím se srovnatelnou účinností a bezpečností. Klinický přínos kombinační léčby fenfluraminem a kanabidiolem v předmětné indikaci nebyl doložen.

Z podkladů ve spise bylo možno vyvodit, že popsané výstupy budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době využívanou add-on intervencí u pacientů s LGS, u kterých nejsou epileptické záchvaty kontrolovány navzdory léčbě alespoň dvěma antiepileptiky.

Dle vyjádření Společnosti dětské neurologie (SDN) je incidence LGS 0,1-0,28 na 100 000 osob, předpokládaný počet pacientů s LGS v ČR pak 500-1000. K odhadu počtu vhodných pacientů bylo při posuzování přistupováno podobně jako ve správním řízení vedeném s LPVO EPIDYOLEX a po aplikaci dalších parametrů (dostupnost léčby, penetrace) byl pak pool pacientů s LGS léčených LPVO FINTEPLA v 1. až 5. roce odhadnut na 313–465.

Při posouzení celospolečenského významu možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění poradní orgán posoudil vstupy Asociace ČAVO, která ve svém vyjádření uvedla, že většina pacientů má několik typů záchvatů, několikrát během dne. Každý záchvat pacienta ovlivňuje a může vymazat dovednosti, které již uměl. Tím je narušena samostatnost pacienta a jeho sociální začlenění. Péče o děti s těžším průběhem, které musí být pod nepřetržitým dohledem, neumožňuje rodičům využít odlehčovací služby. Ve většině případů jeden z rodičů ztrácí schopnost pracovat. ČAVEm kontaktovaní rodiče 9letého chlapce pozorovali po nasazení LPVO FINTEPLA nejen redukci záchvatů, ale také zlepšení kognitivních funkcí a zmizení heteroagrese.

Význam nové možnosti léčby je v **ovlivnění počtu záchvatů**, s čímž je spojen pozitivní vliv na psychomotorický stav pacienta, u záchvatů spojených s pády se snižuje riziko úrazů, hospitalizace či úmrtí. Vzhledem k obtížnému dosažení dlouhodobé plné kompenzace záchvatů u pacientů s LGS je z dlouhodobého hlediska **významná zejména celková kvalita života pacienta a jeho okolí**. Podstatné jsou také kognitivní a behaviorální parametry.

Dle důkazů ve spise má LPVO FINTEPLA potenciál zlepšit kvalitu života pacientů s LGS díky redukci frekvence záchvatů s pády oproti dosavadní standardní léčbě. Poradní orgán

vzal v úvahu i vyjádření odborné společnosti, která doplnila, že ve studiích s pacienty s LGS bylo podávání LPVO FINTEPLA spojeno s klinicky významným zlepšením exekutivních funkcí, které nebylo zcela vysvětlitelné pouze snížením počtu záchvatů.

Dlouhodobé modelace přínosu v základním scénáři ilustrují výše popsany benefit v redukci záchvatů s pády a navýšení počtu dnů bez záchvatu u pacienta s LGS (v základním scénáři) jako zisk 0,87 QALY pro jednoho pacienta (1,79 QALY pro pacienta a pečovatele) v celoživotním horizontu oproti dosavadnímu standardu léčby, z čehož benefitují také jejich pečující osoby.

Dopad na systém sociálního zabezpečení bylo možné oproti SoC vyhodnotit za významný. Oproti LPVO EPIDYOELXu lze v současné době pouze odhadovat, že dopad na systém sociální zabezpečení bude vzhledem k obdobné účinnosti a bezpečnosti obdobný.

Náklady na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči) jsou vysoké a významně zatěžují rodinné zdroje, přičemž terapie posuzovaným LPVO má potenciál tento stav změnit. Posuzovaný LPVO má potenciál snížit zátěž pečovatelů, zvýšit jejich průceschopnost a snížit čerpání sociálních dávek.

Výše uvedené bylo reflektováno ve scénářích nákladové efektivity z celospolečenské a vládní perspektivy, kdy scénáře oproti SoC ukazují příznivý vliv na vznik nákladů na ztrátu pracovní produktivity a na zátěž systému sociálního zabezpečení.

Při posuzování prokazatelného přínosu na zlepšení kvality života pacienta byl poradní orgán seznámen s výsledky registrační studie, která oproti placebo (SoC samotné) vyhodnotila přínosy prostřednictvím instrumentu CGI-I („Clinical Global Impression of Improvement“). Jakékoliv zlepšení stavu pacienta (mírné, významné či velmi významné) bylo zaznamenáno u 61 % s FFA oproti 37 % s placebem dle hodnocení pečovatelů, dle investigátorů to bylo u 49 %, resp. u 34 % pacientů. Významné a velice významné zlepšení bylo pak pozorováno dle pečovatelů u 34 % pacientů s FFA vs. u 5 % s placebem. Výsledky dle investigátorů: 26 % vs. 6 %. **Rozdíl oproti placebo byl statisticky významný u všech analýz.** Podíl pacientů s reportovaným jakýmkoliv zlepšením kvality života v dlouhodobém sledování s mediánem 364 dnů (dle hlášení při poslední návštěvě) byl na úrovni 59,1 % a 56,4 % dle pečovatele, resp. investigátora. U významného a velmi významného zlepšení byly výsledky následující: 35,2 % dle pečovatele, 37,6 % dle investigátora.

Oproti LPVO EPIDYOLEX bylo posouzeno naivní srovnání z registračních studií, nicméně obě intervence prokázaly oproti SoC signifikantní zlepšení kvality života pacientů s LGS (v případě jakéhokoliv zlepšení se efekt jeví u obou intervencí jako obdobný).

Pro vzájemnou kombinaci LPVO FINTEPLA a LPVO EPIDYOLEX nebyla data o vlivu na kvalitu života pacienta k dispozici.

Poradní orgán byl Ústavem informován, že pro terapii onemocnění existují české i zahraniční doporučené postupy. Společnost dětské neurologie ve svém stanovisku potvrdila, že **fenfluramin bude v české klinické praxi řazen podobně jako kanabidiol mezi alternativy 2. volby, nicméně konkrétní volba, resp. pořadí zvolených léčivých přípravků je/bude vysoce individuální. Odborná společnost však opět zdůraznila potřebu individualizace léčby a možnost volby z vícero protizáchvatovitých léků z první a druhé léčebné linie.**

Česká republika disponuje dostatečným počtem pracovišť vhodných k podávání a umožňujících vhodnou dostupnost léčby vzhledem k charakteru onemocnění. Konkrétně jde o následující pracoviště: Klinika dětské neurologie a Neurologická klinika FN Motol, Oddělení dětské neurologie a Neurologická klinika Fakultní Thomayerovy nemocnice, Klinika dětské neurologie a FN Brno a LF MU, Oddělení dětské neurologie a Neurologická klinika FN Ostrava, Neurologická klinika FN Plzeň, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně, Neurologické oddělení, Ústav klinických neurooborů, ÚVN Praha a Neurologické oddělení Nemocnice na Homolce.

Nákladová efektivita byla poradnímu orgánu prezentována s limitacemi oproti standardům uvedeným v metodice SP-CAU-28, neboť Ústavu nebyly (v době ústního projednání poradního orgánu) předloženy všechny požadované farmakoeconomické analýzy, a to konkrétně pro srovnání LPVO FINTEPLA + LPVO EPIDYOLEX + SoC (zahrnující klobazam) vs. LPVO EPIDYOLEX + SoC (zahrnující klobazam).

Ústav prezentoval žadatelem předložené dva scénáře analýzy nákladové efektivity, a to pro srovnání LPVO FINTEPLA + SoC vs. samotná SoC a dále srovnání LPVO FINTEPLA + SoC (zahrnující klobazam) vs. LPVO EPIDYOLEX + SoC (zahrnující klobazam). Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání u LPVO FINTEPLA. Při jejich zohlednění jsou výsledky příznivější.

K výsledku analýzy nákladové efektivity LPVO FINTEPLA + SoC vs. SoC Ústav uvedl, že na základě modelace v celoživotním (86-letém) horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit souhrnně pro pacienta a pečovatele jeví 1,79 QALY (z toho inkrementální benefit pacienta činí 0,87 QALY) a inkrementální náklady 3 609 296 Kč ve srovnání se SoC, tedy inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je ve výši 2 014 057 Kč/QALY (zohlednění benefitu pacienta a pečovatele), resp. 4 143 781 Kč/QALY (zohlednění benefitu pacienta). Ke scénářům z celospolečenské a vládní perspektivy Ústav konstatoval, že tyto scénáře oproti SoC ukazují příznivý vliv na vznik nákladů na ztrátu pracovní produktivity a na zátěž systému sociálního zabezpečení.

V případě celospolečenské perspektivy je inkrementální benefit 1,79 QALY (pacient a pečovatel) a inkrementální náklady jsou 2 061 942 Kč, inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je tedy ve výši 1 150 638 Kč/QALY.

V případě vládní perspektivy je inkrementální benefit 1,79 QALY (pacient a pečovatel) a inkrementální náklady jsou 2 854 139 Kč, inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) je tedy ve výši 1 592 665 Kč/QALY.

K výsledku analýzy nákladové efektivity LPVO FINTEPLA + SoC (zahrnující klobazam) vs. LPVO EPIDYOLEX + SoC (zahrnující klobazam) je hodnocená intervence o 160 tis. Kč nákladnější při srovnatelných přínosech. Ústav informoval poradní orgán o tom, že je mu z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor kanabidiol (LPVO EPIDYOLEX) jsou ovlivněny finančním ujednáním, které podléhá obchodnímu tajemství. Výsledek základního scénáře proto nemohl být považován za relevantní, a to z důvodu existence finančního ujednání na komparátor kanabidiol (LPVO EPIDYOLEX, dle správního řízení sp. zn. SUKLS282064/2022).

Ústav dále poradní orgán informoval, že vzhledem k výrazně odlišným dávkovacím režimům LPVO FINTEPLA (max. dávka 26 mg/den) a LPVO EPIDYOLEX (není stanoven horní limit

denní dávky) jsou výsledky analýzy závislé na zvoleném dávkování a věku pacienta. V prezentovaném scénáři je zvoleno nastavení dávkování kanabidiolu 12 mg/kg/den a věk 14 let pacienta.

Při posuzování předpokládaného dopadu do rozpočtu zohledňujícího veřejný zájem poradní orgán shledal, že po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet ne zcela vyhovovaly standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27. Žadatel v základním scénáři při kalkulaci dopadu na rozpočet uvažoval modelaci 3měsíční délky cyklu, přičemž nebyl předložen kompletní funkční model výpočtu, proto Ústav nemohl dostatečně podrobně přezkoumat žadatelem předloženou analýzu. Dále žadatel nezohlednil náklady generované v dalších letech léčby. Poradní orgán proto projednal přepočty analýzy dopadu na rozpočet, které zpracoval Ústav.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku LPVO FINTEPLA + SoC (resp. SoC zahrnující klobazam) z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s komparátory SoC a LPVO EPIDYOLEX + SoC (zahrnující klobazam) odhaduje 313 až 465 léčených pacientů v 1.–5. roce a ukazuje výsledek ve výši 227,6 až 134,5 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na jednoho pacienta léčeného LPVO FINTEPLA + SoC jsou 2,0 mil. Kč, léčeného SoC jsou 13,3 tis. Kč, léčeného LPVO EPIDYOLEX nebyly uvažovány (náklady na LPVO EPIDYOLEX vstupují jak do světa s hodnocenou intervencí, tak do světa bez ní, a tudíž jsou v čistém dopadu na rozpočet nulové).

Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy ukazuje výsledek 209,8 až 103,0 mil. Kč v prvních pěti letech a z vládní perspektivy ukazuje výsledek 218,9 až 119,1 mil. Kč v prvních pěti letech. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřená finanční ujednání u léčivého přípravku FINTEPLA. Při jejich zohlednění jsou výsledky příznivější.

Uvedené výsledky analýzy nákladové efektivity a předpokládaného dopadu do rozpočtu nezohledňují uzavřená finanční ujednání, se kterými byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Při posuzování podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění vzal poradní orgán na vědomí návrh Ústavu, který návrh žadatele upravil.

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 navrhl stanovit tyto podmínky úhrady:

S

***P:** Fenfluramin je hrazen jako přídatná terapie k léčbě epileptických záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem u pacientů starších 2 let, kde epileptické záchvaty nejsou kontrolovány navzdory léčbě alespoň dvěma antiepileptiky.*

Léčba je vyhodnocována každých 6 měsíců. Léčba je ukončena, pokud při maximální tolerované dávce nedojde k redukci alespoň o 25 % ani v jednom z následujících sledovaných parametrů:

a) počet generalizovaných či fokálních konvulzivních záchvatů včetně epileptických spasmů (v dostatečně dlouhém sledovaném období rovnající se alespoň trojnásobku běžného mezizáchvatového intervalu v období před léčbou),

b) zkrácení délky generalizovaných či fokálních záchvatů a/nebo jejich postparoxysmální alterace stavu

c) počet záchvatových dnů s výskytem tzv. malých záchvatů (např. atonické záchvaty, myoklonické záchvaty a absence),

d) počet záchvatů spojených s pády

Přípravek není hrazen při současném podávání léčivého přípravku s obsahem kanabidiolu.

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO FINTEPLA za souladné s veřejným zájmem a **většinou hlasů doporučil ministerstvu zdravotnictví úhradu stanovit dle návrhu Ústavu.**

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že již dříve souhlasil se stanovením podmínek a výše úhrady LPVO FINTEPLA pro léčbu epileptických záchvatů spojených se syndromem Dravetové. Doporučení stanovení podmínek a výše úhrady pro indikaci Lennoxova-Gaustatova syndromu (LGS) je tedy zcela logickým krokem.

Poradní orgán přihlédl k faktu, že LGS je jednou z nejzávažnějších epileptických encefalopatií s počátkem v dětství. Má zásadní vliv na snížení kvality života, díky výskytu různých typů epileptických záchvatů, EEG nálezem, psychomotorickým opožděním a behaviorálními poruchami. U mladších dětí s LGS jsou pozorovány poruchy nálady, osobnosti, zpomalení nebo chybní psychomotorického vývoje, v pozdějším věku jsou častější akutní psychotické epizody nebo rozvoj chronické psychózy s agresivitou, iritabilitou a sociální izolací.

Kromě toho, že se LGS často vyskytuje de novo, může se také vyvinout z jiných těžkých záchvatovitých poruch jako je např. Westův syndrom. Mortalita je u pacientů s LGS udávána mezi 3–7 %, přičemž se na ní nezanedbatelnou měrou podílejí úrazy při atonických nebo tonických záchvatech.

Poradní orgán přesvědčily prezentované výstupy z dosavadního klinického programu o vyšší účinnosti terapie s přijatelnou mírou bezpečnosti. Odhadovaný rozdíl v redukci frekvence záchvatů s pádem oproti výchozímu stavu oproti placebo byl -19,9 (95% CI: -31,0 až -8,7; p = 0,001). Signifikantní rozdíly byly pozorovány i v rámci sekundárně sledovaných redukcí záchvatů s pádem za 28 dnů o $\geq 25\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$.

V indikaci byl již dříve poradním orgánem rovněž doporučena úhrada LPVO EPIDIOLEX s obsahem kanabidiolu. Indikační omezení navržená Ústavem a doporučená poradním orgánem umožňují, aby oba léčivé přípravky byly v terapii LGS voleny zcela nezávisle avšak bez možnosti kombinace (přínos kombinační léčby fenfluraminem a kanabidiolem v předmětné indikaci nebyl doložen). Tím bude zajištěno, že léčba bude probíhat racionálně nejenom s ohledem na stav a potřeby pacienta (s ohledem na míru farmakorezistence u pacientů s LGS), ale rovněž odpovědně i vůči omezeným finančním zdrojům.

V neposlední řadě vzal poradní orgán v úvahu i významnou úlevu pečujících, která podporuje celospolečenský zájem na stanovení výše a podmínek úhrady LPVO FINTEPLA.

Přesto, že v rámci projednání zazněly hlasy o vysoké nejistotě počtu pacientů a jejich navýšení v následujících letech, přiklonila se většina členů poradního orgánu k názoru, že odhad Ústavu je realistický (v 1. až 5. roce 313–465 pacientů léčených LPVO FINTEPLA) a přijatelný.

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. sukl300286/2024 ze dne 21. 11. 2024.

Ministerstvo se ztotožňuje s odůvodněním doporučení formulovaným poradním orgánem (viz výše) a konstatuje, že shledává stanovení podmínek a výše úhrady LPVO FINTEPLA za souladné s veřejným zájmem nejenom pro dříve schválenou indikaci pro syndrom Dravetové, ale i pro indikaci Lennoxova-Gaustatova syndromu, a to za podmínek upravených Ústavem.

Byť byly výsledky klinické evidence narušeny pandemií covid-19, jsou výsledky přesvědčivé, se statistickou významností jak pro pacienty, tak i pro pečovatele. LPVO FINTEPLA přesvědčil v potenciálu redukovat počet záchvatů u pacientů s LGS a zlepšit kvalitu života těchto pacientů. Veřejný zájem, který vzalo ministerstvo rovněž v potaz, spočívá zároveň i ve snížení nároků na pečovatele pacientů s LGS, kteří se pak mohou ve vyšší míře navracet k zaměstnání, a tím pádem i v obecně nižší míře generovaných nákladů ze systému sociálního zabezpečení.

Ministerstvo souhlasí s poradním orgánem v názoru, že indikační omezení navržená Ústavem a doporučená poradním orgánem umožňují, aby oba léčivé přípravky byly v terapii LGS voleny racionálně vůči finančním zdrojům, ale zároveň umožnily pacientům léčbu onemocnění dle jejich potřeb.

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