



Vyvěšeno dne: 6. 5. 2019

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 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“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění platném pro daný úkon v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

sanofi-aventis groupe

IČ: 403335938

54 rue La Boetie, 75008 Paris,

Francouzská republika

Zastoupena:

sanofi-aventis, s.r.o.,

IČ: 44848200

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 - Vokovice

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

takto:

Ústav na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

doručené dne **12. 4. 2018** společností**sanofi-aventis groupe**

IČ: 403335938

54 rue La Boetie, 75008 Paris,

Francouzská republika

*Zastoupena:***sanofi-aventis, s.r.o.,**

IČ: 44848200

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 - Vokovice

po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o

1.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I

maximální cenu ve výši 33 047,77 Kč.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

2.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“),

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 26 378,10 Kč,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“), tomuto léčivému přípravku **stanovuje podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

3.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

maximální cenu ve výši 29 310,74 Kč.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 4 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

4.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.,

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 26 378,10 Kč,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. tomuto léčivému přípravku **stanovuje podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

Odůvodnění:

Dne **12. 4. 2018** byla Ústavu doručena žádost společnosti

sanofi-aventis groupe

IČ: 403335938

54 rue La Boetie, 75008 Paris,

Francouzská republika

Zastoupena:

sanofi-aventis, s.r.o.,

IČ: 44848200

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 - Vokovice

(dále jen „Sanofi-aventis“ nebo „žadatel“)

o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SÚKLS189739/2018.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

Dne 27. 4. 2018 Ústav vložil do spisu cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a základní úhrady pod č. j. sukl202321/2018.

Dne 22. 5. 2018 Ústav obdržel podání (č. j. sukl217981/2018) účastníka řízení Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, RBP, zdravotní pojišťovna, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, zastoupených společně Ing. Marcelou Malinovou, bytem Polní 331, Hostouň (dále též „Svaz zdravotních pojišťoven“ nebo „SZP“), ve kterém upozorňují Ústav, že ve správním řízení sp. zn. SÚKLS189739/2018 žadatel neuvedl v podmínkách úhrady návrh na ukončení hrazení léčby uvedeným přípravkem a navrhované podmínky úhrady tak nesplňují požadavky ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. V uvedeném ustanovení se uvádí, že Ústav (v odůvodněných případech) úhradu přípravku podmíní přesně uvedenou indikací včetně zahájení a ukončení léčby, a právě ukončení hrazení léčby v návrhu indikačního omezení není uvedeno. SZP žádá Ústav, aby při hodnocení navrhl ukončení hrazení předmětného přípravku, pokud mu navrhne stanovení úhrady, případně aby k doplnění podmínek úhrady vyzval žadatele.

Ústav k tomu uvádí, že vzal vyjádření účastníka řízení SZP na vědomí a k návrhu podmínek se vyjadřuje níže v části Podmínky úhrady.

Dne 3. 8. 2018 Ústav vyzval účastníka řízení Sanofi-aventis výzvou k součinnosti č. j. sukl296465/2018 k opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet a přepracování předloženého farmakoeconomického hodnocení a stanovil mu pro tento účel lhůtu 10 dnů od doručení výzvy spolu s usnesením.

• **K hodnocení nákladové efektivity Ústav požadoval:**

- 1) Předložení farmakoeconomického modelu
- 2) Zdrojová data analýzy

- údaje o účinnosti (ve srovnání s komparátorem, předložení analýzy subpopulací v přezkoumatelné formě, v případě použití pravděpodobnosti pozorované u celkové populace diskusi k nejistotám spjatým s přenesením efektu na populaci cílovou)
- údaje o kvalitě života (objasnění a doložení použitých utilit, případně přepracování analýzy s utilitami odpovídajícími populacím definovaných ve farmakoekonomickém modelu)
- údaje o ukončení léčby (předložení alternativního scénáře s uvažovanou roční mírou ukončení léčby dupilumabem ve výši 10 %)
- pokles klinického efektu v čase (předložení kompletního znění podkladů pro posouzení tzv. „waning effectu“ a alternativních scénářů včetně diskuze vlivu na nákladovou efektivitu)

- **K hodnocení dopadu na rozpočet Ústav požadoval:**

- 3) zdrojová data analýzy (údaje o účinnosti)

Dne 17. 8. 2018 Ústav obdržel vyjádření žadatele Sanofi-aventis (pod č. j. sukl307372/2018 a v režimu obchodního tajemství pod č. j. sukl307507/2018), ve kterém doplňuje informace požadované ve výzvě k součinnosti poskytování informací ze dne 3. 8. 2018. Žadatel dále předkládá nové skutečnosti spočívající v informaci ohledně recentních zhodnocení několika HTA agentur, resp. úhradových regulačních autorit z evropských zemí, a to z Německa – pozitivní zhodnocení (5/2018); Švédska - přiznání plošné úhrady s indikačním omezením na úhradu pacientům se závažnou atopickou dermatitidou, kteří z důvodů selhání (nedostatečné účinnosti) či jiných medicínských důvodů postrádají další možnosti léčby (5/2018); Spojeného království Velké Británie a Severního Irska: NICE (8/2018) a Finska (8/2018) včetně odkazů na reference.

Ústav k tomu uvádí, že k aktualizovanému farmakoekonomickému hodnocení předloženému žadatelem se vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“. K hodnocení zahraničních regulačních autorit odkazovaných žadatelem Ústav uvádí, že výsledky zahraničního farmakoekonomického hodnocení jsou obecně nepřenositelné na české prostředí.

Dne 23. 8. 2018 byl založen do spisu pod č. j. sukl310495/2018 protokol o nahlédnutí účastníka řízení Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (dále též „VZP ČR“) do spisové dokumentace.

Dne 17. 9. 2018 Ústav obdržel vyjádření účastníka řízení VZP ČR, č. j. sukl327269/2018, v němž informuje Ústav, že po nahlédnutí do spisové dokumentace správního řízení sp. zn. SUKLS189739/2018, držitel rozhodnutí o registraci předložil v rámci probíhajícího jednání s VZP ČR nabídku odpovídající té, která byla předložena Ústavu v režimu obchodního tajemství a očekává posouzení farmakoekonomických analýz Ústavem. Poté bude VZP ČR neprodleně pokračovat v jednání s žadatelem.

Ústav vzal vyjádření VZP ČR na vědomí.

Dne 6. 11. 2018 byl založen do spisu pod č. j. sukl365076/2018 protokol o nahlédnutí účastníka Svazu zdravotních pojišťoven do spisové dokumentace.

Dne 28. 11. 2018 Ústav vložil do spisu další důkazy (č. j. sukl414204/2018) a přistoupil k vydání první hodnotící zprávy (dále též „1. HZ“) č. j. sukl414277/2018, ve které navrhl léčivým přípravkům DUPIXENT úhradu ze zdravotního pojištění nepřiznat, neboť na základě shromážděných důkazů nebylo prokázáno, že se jedná o nákladově efektivní intervenci, a rovněž dopad na rozpočet ve srovnání s jinými přípravky v systému úhrad v obdobné indikaci se jevil jako vysoký.

Dne 28. 11. 2018 Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl414279/2018 ze dne 28. 11. 2018. Současně byli účastníci řízení 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 obdržel Ústav níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 13. 12. 2018 byla Ústavu doručena žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení do dne 13. 1. 2019, a to s ohledem na probíhající jednání se zdravotními pojišťovnami.

Dne 13. 12. 2018 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl432026/2018 řízení přerušil do 13. 1. 2019 ode dne doručení usnesení.

Dne 17. 12. 2018 Ústav obdržel stanovisko České dermatovenerologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně (dále též „ČDS“), č. j. sukl437056/2018. ČDS konstatuje, že předběžná indikační kritéria významně omezují použití přípravku oproti platnému SPC přípravku. V každém případě ale již konvenční imunosupresiva jsou vyhrazena výhradně pro pacienty s těžkou atopickou dermatitidou (dle platných SPC přípravků obsahujících cyklosporin). ČDS uvádí, že proti vlastnímu obsahu hodnotící zprávy nemá zásadních připomínek, avšak nepodporuje závěr Ústavu o nepřiznání úhrady. Odborná společnost je za to, aby v zájmu pacientů účastníci řízení dospěli co nejdříve ke společné finanční dohodě a pozitivnímu výsledku řízení. Možnost preskripce přípravku DUPIXENT je výhradně pomocí ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění, což je zatěžující pro lékaře i nejvíc postižené pacienty, jejichž počet odhaduje ČDS na maximálně stovky v úvodním období a v reálné praxi budou nižší, než je prezentováno. Indikační omezení navržené pro dupilumab jej posouvá do zcela poslední linie léčby těžkých refrakterních forem, přičemž i předchozí konvenční imunosupresivní léčbou je dnes léčeno minimum pacientů, řádově desítky. ČDS odhaduje počet pacientů splňujících uvedená kritéria v horizontu příštích cca 5 let řádově na možná jednotky stovek, nikoliv více než 500 v celé ČR.

Ústav k tomu uvádí, že vzal stanovisko ČDS na vědomí.

Dne 11. 1. 2019 byla Ústavu doručena žádost žadatele o prodloužení přerušení správního řízení do 13. 2. 2019, a to s ohledem na časovou náročnost společných jednání se zdravotními pojišťovnami.

Dne 8. 2. 2019 Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o pokračování v předmětném správním řízení s odůvodněním, že žadatel potřebuje znát návrh Ústavu pro stanovení maximální ceny po přehledání cenových referencí po uplynutí dalších 2 čtvrtletí od zahájení správního řízení, kdy žadatel bude potřebovat čas pro zajištění důkazů a interní projednání. Žadatel dále uvádí, že jednání se zdravotními pojišťovnami ohledně úhrady léčivého přípravku DUPIXENT (zajištění nákladové efektivity a limitaci dopadu na rozpočet) se chýlí ke konci.

Dne 11. 2. 2019 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 14. 1. 2019 pokračuje v předmětném správním řízení, neboť uplynula doba, po kterou bylo řízení na žádost žadatele přerušeno.

Dne 11. 2. 2019 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny pod č. j. sukl36980/2019.

Dne 18. 2. 2019 byla Ústavu doručena žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení do dne 12. 3. 2019, a to s ohledem na probíhající jednání s VZP ČR ohledně limitace dopadu na rozpočet přípravku DUPIXENT.

Dne 19. 2. 2019 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl44480/2019 řízení přerušil do 12. 3. 2019 ode dne doručení usnesení.

Dne 14. 3. 2019 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 13. 3. 2019 pokračuje v předmětném správním řízení, neboť uplynula doba, po kterou bylo řízení na žádost žadatele přerušeno.

Dne 15. 3. 2019 Ústav obdržel podání (č. j. sukl66881/2019) účastníka řízení Svaz zdravotních pojišťoven, ve kterém uvedené zdravotní pojišťovny sdělují Ústavu, že přijaly cenovou nabídku držitele rozhodnutí o registraci a souhlasí s ní.

Ústav k tomu uvádí, že vzal vyjádření účastníka řízení SZP na vědomí.

Dne 15. 3. 2019 bylo Ústavu doručeno podání žadatele (č. j. sukl67168/2019), ve kterém

- namítá nesprávnost cen výrobce léčivého přípravku DUPIXENT ve Finsku, Švédsku, Velké Británii a Dánsku. Jako důkaz předkládá v režimu obchodního tajemství důkazy (založené do spisu téhož dne pod č. j. sukl67186/2019)
- žádá v souvislosti s probíhajícími jednáními se zdravotními pojišťovnami o úpravu textu indikačního omezení, spočívající v níže uvedeném upřesnění (zvýrazněno tučně):

*„P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy, **po selhání (nedostatečné účinnosti)** alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů, **nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni** z důvodu, intolerance nebo kontraindikace.*

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení **nejméně EASI-50** v týdnu 16,
- nedosažení **nejméně EASI-75** v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod **EASI-50** při dvou po sobě následujících kontrolách.“

K námitce na cenové reference Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení Sanofi-aventis ze dne 15. 3. 2019 (č. j. sukl67168/2019 a č. j. sukl67186/2019, předložené v režimu obchodního tajemství) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

K ceně ve Finsku Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 21. 1. 2019, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML ve výši 1 135,62 EUR ve Finsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 1. 2. 2019. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 1 135,62 EUR prokázanou účastníkem řízení.

K ceně ve Švédsku Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 18. 1. 2019, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML ve výši 10 924,31 SEK ve Švédsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 1. 2. 2019. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 10 924,31 SEK prokázanou účastníkem řízení.

K ceně ve Velké Británii Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 18. 1. 2019, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML ve výši 1 264,89 GBP ve Velké Británii k uvedenému datu. Cena výrobce je shodná s cenou, kterou zjistil Ústav v britské databázi dne 1. 2. 2019. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 1 264,89 GBP prokázanou účastníkem řízení.

K ceně v Dánsku Ústav uvádí, že doložené důkazy o výši marže distributora posoudil jako průkazné a zohlednil prokázanou výši marže při přepočtu nalezených cen léčivých přípravků DUPIXENT v Dánsku.

*Ústav na základě výše uvedených skutečností přistoupil k přepočtu stanovení výše maximální ceny předmětných léčivých přípravků a aktualizované cenové reference vložil následně do spisu **dne 22. 3. 2019** (č. j. sukl71779/2019), jak je uvedeno níže.*

K návrhu žadatele na úpravu textu indikačního omezení Ústav uvádí, že navrhované upřesnění představuje pouze formální úpravu textu indikačního omezení bez vlivu na stanovení ODTD, základní úhrady i farmakoekonomické hodnocení a Ústav ho zohlednil, jak je podrobněji uvedeno níže v části „Podmínky úhrady“.

Dne 22. 3. 2019 byly do spisu pod č. j. sukl71779/2019 založeny cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny, přičemž Ústav zohlednil cenu léčivého přípravku DUPIXENT ve Finsku, Švédsku, Velké Británii a Dánsku doloženou žadatelem dne 15. 3. 2019 (podrobně viz výše).

Dne 23. 4. 2019 Ústav vložil do spisu cenové reference pro stanovení maximální ceny s aktualizovaným kurzem přepočtu a cenové reference pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl97216/2019, neboť podle ustanovení § 12 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. „Ústav každým uplynutím celých 3 kalendářních čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo zahájeno správní řízení, přepočítá ceny přípravků v cizí měně na českou měnu znovu, a to podle odstavce 1 obdobně, vždy za tomu předcházející kalendářní čtvrtletí“.

Dne 23. 4. 2019 Ústav obdržel podání (č. j. sukl97619/2019) účastníka řízení VZP ČR, ve kterém informuje Ústav, že byla uzavřena smluvní ujednání zajišťující splnění podmínky nákladové efektivity a limitaci nákladů vynaložených na léčbu výše uvedenými léčivými přípravky v indikaci těžké formy atopické dermatitidy. Na základě těchto skutečností VZP ČR souhlasí s přiznáním úhrady pro LP DUPIXENT v rámci předmětného správního řízení.

Ústav k tomu uvádí, že vzal vyjádření účastníka řízení VZP ČR na vědomí.

Dne 24. 4. 2019 Ústav vložil do spisu další důkazy (č. j. sukl98540/2019) a přistoupil k vydání druhé hodnotící zprávy (dále též „2. HZ“) č. j. sukl98552/2019, ve které navrhl stanovit léčivým přípravkům DUPIXENT úhradu ze zdravotního pojištění.

Dne 24. 4. 2019 Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl98554/2019 ze dne 24. 4. 2019. Současně byli účastníci řízení 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 obdržel Ústav níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne 25. 4. 2019 Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se ke 2. HZ.

Dne 26. 4. 2019 Ústav obdržel podání účastníka řízení SZP, ve kterém se rovněž vzdává práva na vyjádření se ke 2. HZ.

Dne 29. 4. 2019 Ústav obdržel podání účastníka řízení VZP ČR, který se rovněž vzdává práva na vyjádření se ke 2. HZ.

Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Seznam použitých zkratk:

AD – atopická dermatitida
AE - adverse event – nežádoucí účinek
ATB - antibiotika
AZA – azathioprin
BSA- Body surface area
Cya - Cyklosporin A
DDD - definovaná denní dávka stanovená WHO
DLQI - Dermatology Life Quality Index
EASI – Eczema Area and Severity Index (zahrnuje posouzení průměrné intenzity 4 klinických příznaků: erytém, indurace, exkoriace a lichenifikace)
EMA - Evropská léková agentura
GINA - Global Initiative for Asthma
GISS – Global Individual Sign Score
HADS - Hospital Anxiety and Depression Scale
HADS – A - Hospital Anxiety and Depression Scale – škála pro anxieta
HADS – B - Hospital Anxiety and Depression Scale – škála pro depresi
HRQoL - health related quality of life, kvalita života spojená se zdravím
IGA - Investigator's Global Assessment
IgE – lidský imunoglobulin E
ISS - itch severity score – skóre závažnosti svědění
IKS, ICS – inhalační kortikosteroid(y)
KS – kortikosteroid(y)
LP – léčivý přípravek
MID - minimally important difference
MCID - Minimal Clinically Important Difference
MMF - *Mykofenolát mofetil*
MTX - Methotrexát
NRS - Numeric rating scale
ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka
PIM – pimekrolimus
PUVA – fotochemoterapie - léčba psoraleny v kombinaci s UVA zářením
PCS – Pruritus Categorical Scale
POEM - Patient Oriented Eczema Measure
QW – každý týden
QW2 – každý druhý týden
QoL – quality of life
SCORAD - Severity Scoring Atopic Dermatitis (hodnocení závažnosti AD (kombinuje objektivní symptomy - rozsah, intenzita, a subjektivní těžkosti - denní pruritus, nedostatek spánku, celkový stav kůže))
SPC – souhrn údajů o přípravku, Summary of Product Characteristics
SUP – selektivní ultrafialová fototerapie
TIM, TCI, TKI - lokální imunomodulátory, topical immunomodulators, inhibitory kalcineurinu, topické kalcineurinové inhibitory
TCS, TKS – topické/ý kortikosteroid/dy
TPMT – thiopurinmetyltransferáza, enzym metabolizující AZT
UV – ultrafialové záření
WHO - World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL, Dostupná z: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2019, dostupný z: <http://www.whocc.no/atcddd/>
3. Čapková Š, Současné možnosti léčby atopického ekzému, *Dermatol praxi* 2016; 10(3); 106-110, dostupné z: <https://www.dermatologiepropraxi.cz/pdfs/der/2016/03/02.pdf>
4. Benáková N. Terapeutické zvláštnosti u vybraných dermatitid. Ekzémy a dermatitidy, 3. vydání, Maxdorf, 2013, s. 114–128
5. Benáková N: Optimální využití lokálních kortikoidů a imunomodulátorů v dlouhodobé léčbě atopické dermatitidy, *Farmakoterapie* 2011;7(5):485–600; Dostupné z WWW: <http://www.farm-servis.cz/ext/files/article/2817/2817.pdf>
6. Benáková N: Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých, *Interní Med. Pro praxi* 2010; (7)5: 221-228, Dostupné z WWW: <https://www.medicinapropraxi.cz/pdfs/med/2010/05/04.pdf>
7. Wollenberg A, Oranje A et al. ETFAD/EADV Eczema task force 2015 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis in adult and paediatric patients, *JEADV*, Vol 30, ISS 5, 2016, 729-747, dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jdv.13599>
8. Ring, J. et al. (2012 a) 'Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part i', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(8), pp. 1045–1060. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04635.x.
9. Ring, J. et al. (2012 b) 'Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part II', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 26(9), pp. 1176–1193. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04636.x.
10. Wollenberg A et al. EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) Part I and Consensus based European Guidelines for Treatment of Atopic 1 Eczema (Atopic Dermatitis) in Adults and Children, Part II, dostupné z https://www.euroderm.org/dam/jcr:ee5b217b-94df-4d0f-9e65-bcbc70c4ea7e/EDF-guideline_Atopic-Eczema_update2018.pdf
11. Beck, L. A. et al. (2014) 'Dupilumab Treatment in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 371(2), pp. 130–139. doi: 10.1056/NEJMoa1314768.
12. Megna M, Napolitano M et al. Systemic Treatment of Adult Atopic Dermatitis: A Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* (2017) 7:1-23, dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336433/pdf/13555_2016_Article_170.pdf
13. FDA, Center for Drug Evaluation and Research, AN: 761055Orig1s000, medical Review(s) Dupilumab, dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761055Orig1s000MedR.pdf

14. Simpson, E. L. et al. (2017) 'When does atopic dermatitis warrant systemic therapy? Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 77(4), pp. 623–633. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.042.
15. Blauvelt, A. et al. (2017) 'Long-term management of moderate-to-severe atopic dermatitis with dupilumab and concomitant topical corticosteroids (LIBERTY AD CHRONOS): a 1-year, randomised, double-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial', *The Lancet*, 389(10086), pp. 2287–2303. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31191-1.
16. de Bruin-Weller, M. et al. (2017) 'No Title Dupilumab with concomitant topical corticosteroids in adult patients with atopic dermatitis who are not adequately controlled with or are intolerant to ciclosporin A, or when this treatment is medically inadvisable: a placebo-controlled, randomiz', *British Journal of Dermatology*, p. Advanced on-line publication.
17. Validated Investigator Global Assessment scale for Atopic Dermatitis (VIGA-AD) Scale, http://www.eczemacouncil.org/wp-content/uploads/2018/02/Validated-Investigator-Global-Assessment-Scale_vIGA-AD_2017.pdf
18. Simpson, E. L., Bieber, T., Guttman-Yassky, E., et al. (2016) 'Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis', *New England Journal of Medicine*, 375(24), pp. 2335–2348. doi: 10.1056/NEJMoa1610020.
19. Sidbury, R. et al. (2014) 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Part 3: Management and Treatment with Phototherapy and Systemic Agents, *J Am Acad Dermatol*, *J Am Acad Dermatol*. 2014 August; 71(2): 327–349. doi:10.1016/j.jaad.2014.03.030.
20. Sidbury, R. et al. (2014) 'Guidelines of care for the management of atopic dermatitis Part 4: prevention of disease flares and use of adjunctive therapies and approaches', *J Am Acad Dermatol*, 71(6), pp. 1218–1233. doi: 10.1016/j.jaad.2014.08.038.Guidelines.
21. NICE, Final appraisal document – Dupilumab for treating moderate to severe atopic dermatitis, June 2018, dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10218/documents/final-appraisal-determination-document>
22. EPAR, EMA/512262/2017, CHMP, Assessment report Dupixent, 20 July 2017, dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004390/WC500236509.pdf
23. Simpson EL, Bieber T, Eckert L et al., 2016, Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 74(3), pp. 491–498. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.043., dostupné z: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02471-8/pdf](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02471-8/pdf)
24. Basra MKA, Salek MS et al. Determining the Minimal Clinically Important Difference and Responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI): Further Data, *Dermatology* 2015;230:27–33, dostupné z: <https://www.karger.com/Article/Pdf/365390>

25. McKenna C, McDaid C, Suekarran S et al, „Enhanced external counterpulsation for the treatment of stable angina and heart failure: a systematic review and economic analysis,“ *Health Technology Assessment*, sv. 13, č. 24, 2009
26. Jiráková A, Slavíková Č, Vojáčková N a kol., „Atopická dermatitida,“ 2010.
27. Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I, *JEADV* 2018, 32, 657-682, dostupné z: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14891>
28. Wollenberg A et al. Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II, *JEADV* 2018, 32, 850-878, dostupné z: <https://www.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jdv.14888>
29. Litvik R. Nové možnosti léčby atopické dermatitidy, *Remedia* 28; 6/2018, dostupný po přihlášení z: <http://www.remmedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/6-2018/e-2u8-2EY.magissue.aspx>
30. Arenberger P. Dupilumab. *Remedia* 28; 6/2018, dostupný po přihlášení z: <http://www.remmedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/6-2018/e-2u8-2EY.magissue.aspx>
31. Cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady založené do spisu dne 23. 4. 2019 pod č. j. sukl97216/2019

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

Indikace, pro které je navrhována základní úhrada

- **Návrh žadatele:**

Přípravek Dupixent je indikován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.

- **Stanovisko Ústavu:**

Text SPC v části 4.1 Terapeutické indikace zcela odpovídá navrženým indikacím léčivého přípravku DUPIXENT.

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Léčivý přípravek DUPIXENT obsahuje léčivou látku dupilumab (ATC kód D11AH05). Jedna předplněná injekční stříkačka k jednorázovému použití obsahuje dupilumabum 300 mg ve 2 ml roztoku (150 mg/ml).

Léčivá látka dupilumab (ATC kód D11AH05) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Dupilumab je plně humánní monoklonální protilátka třídy IgG4 proti alfa řetězci receptoru pro interleukin 4 (IL-4), která inhibuje signální dráhu IL-4 / IL-13, produkována ovariálními buňkami křečička čínského (CHO) pomocí

rekombinantní DNA technologie. ¹ Dupilumab tak účinně blokuje specificky tento úsek Th2-řízené imunitní odpovědi.

Dupilumab je registrován pro léčbu středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii. ¹

Dupilumab zlepšuje kožní bariéru díky up-regulaci genů kódujících proteiny, které se podílejí na epidermální struktuře, a také díky svému účinku na snížení intenzity svědění. Stejně tak terapie dupilumabem vede i k redukcí rizika kožní infekce. Klinické studie ukázaly, že terapie dupilumabem výrazně zmírňuje symptomy atopického ekzému (včetně pruritu a vlivu na spánek), což následně způsobilo klinicky významný pokles výskytu úzkosti a deprese a tím také celkové zlepšení kvality života. ³⁰

Dupilumab by měl být kombinován s denními emolliencii a s lokálními protizánětlivými léky dle potřeby. Lze ho používat s lokálními kortikosteroidy, lokálními imunomodulátory nebo bez nich. ^{10,27,28,29}

Atopická dermatitida (AD, atopický ekzém AE) je silně svědivé chronicky recidivující neinfekční zánětlivé kožní onemocnění charakteristické variabilitou morfologie i průběhu. Jedná se o chorobu multifaktoriální – genetická dispozice vede k dysfunkci kožní bariéry a k imunologické dysbalanci, jež jsou navzájem provázané a vyvolávají hyperreaktivitu kůže. Přibližně u 80 % pacientů je AD spojena se zvýšeným rizikem vzniku dalších atopických onemocnění (např. alergické rinokonjunktivitidy, bronchiálního astmatu) a alergie na potraviny a na aerogenní alergen. ^{29,30}

Léčba AD se řídí závažností projevů. Vzhledem k tomu, že na patogenezi AD se podílí řada faktorů, je zásadním principem kombinovaná terapie, která může být aplikována současně či sekvenčně. ^{3,4,6,30}

Atopická dermatitida je častým onemocněním – ve střední Evropě je kumulativní prevalence okolo 10 %, celosvětová 13–37 %. Většina vzniká do 6 let věku, s maximem v kategorii do 3 let. Do dospělosti perzistuje až 30 % případů; prevalence v dospělé populaci je 2-10 %. ⁶

České doporučené postupy pro léčbu atopické dermatitidy nebyly oficiálně odbornou společností vydány. Česká doporučení pro léčbu AD uvedená v odborné literatuře (např. Čapková: *Současné možnosti léčby atopického ekzému*, 2016 ³; Benáková: *Terapeutické zvláštnosti u vybraných ekzém. dermatitid, kniha Ekzémy a dermatitidy*, 2013 ⁴; Benáková: *Optimální využití lokálních kortikoidů a imunomodulátorů v dlouhodobé léčbě atopické dermatitidy*, 2011⁵; Benáková: *Léčba atopické dermatitidy/ekzému u dospělých*, 2010 ⁶) vycházejí z evropských a amerických doporučení. ^{7,8,9,10,27,28}

Dle současných odborných poznatků z klinické praxe by léčba AD měla být komplexní, diferencovaná (dle fáze, věku, lokalizace), kombinovaná a individualizovaná. ^{3,4,5,6}

Definice a léčba onemocnění AD dětí i dospělých je podrobněji rozebrána v doporučených postupech ETFAD/EADV (Wollenberg et al, 2015). ⁷

Závažnost onemocnění je klasifikována podle nejčastěji používaného indexu **SCORAD** a délky trvání, podle stupně závažnosti jsou v ETFAD/EADV uvedena léčebná doporučení, viz následující tabulka č. 1:

Tab. 1: Léčebná doporučení dle závažnosti AD: ^{3,7}		
Výchozí stav	Suchá pokožka, základní léčba	EDUKACE, emolienca, koupelové oleje, prevence iritace, identifikace alergenů a spouštěcích faktorů
Lehký AE	SCORAD <25 nebo krátce trvající přechodný AE	REAKTIVNÍ LÉČBA: Slabé až středně silné KS nebo TIM nebo kombinace obou jen při zhoršení, antiseptika

Středně těžký AE	SCORAD 25-50 nebo opakovaně exacerbující AE	PROAKTIVNÍ LÉČBA: Střední až silné KS nebo TIM nebo kombinace v proaktivním režimu, wet wrap, UV, klimatická léčba, psycholog
Těžký AE	SCORAD ≥ 50 nebo trvalý AE	HOSPITALIZACE Systémová léčba (cyklosporin, azathioprin, methotrexát, mykophenolat mofetil)

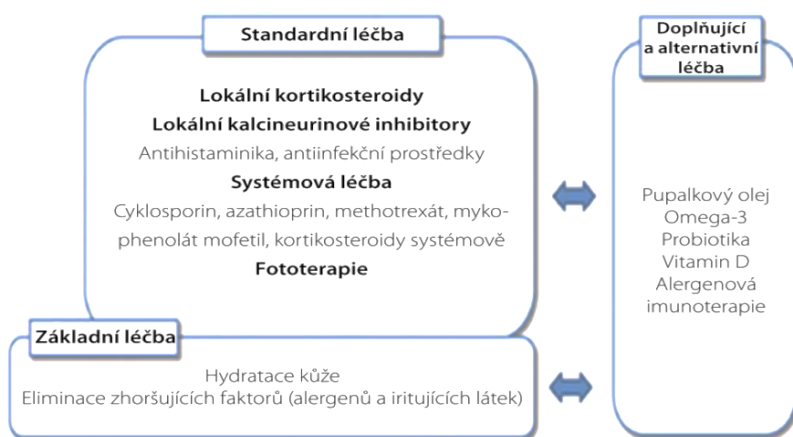
Vlastní léčba AD zahrnuje opatření, která se řídí stádiem, rozsahem a intenzitou onemocnění a jsou zaměřena na jednotlivé složky, jako jsou zklidnění zánětu, obnova kožní bariéry, odstranění infekce, snížení pruritu a ovlivnění imunologické dysbalance.

Patří mezi ně kombinace podpůrné, nicméně základní léčby (adjuvantní i bazální) zaměřené na ochranu kůže (emoliencia) s protizánětlivými externy (lokální KS a TIM). Cílem symptomatické léčby je zklidnění zánětu, úleva od pruritu, obnovení hydrolipoidního filmu a kožní bariéry, odstranění infekce či snížení nežádoucí mikrobiální kolonizace. V celkové léčbě pak zmírnění pruritu a ovlivnění imunologické dysbalance.⁴ V kůži pacientů s AD jsou i v době remise choroby přítomny histologicky prokazatelné známky subklinického zánětu, což naznačuje, že pro prevenci opakovaných exacerbací AD je vhodná dlouhodobá protizánětlivá léčba, viz tab. 3 a 4 (Pozn. tab. č. 3 nezahrnuje léčbu 4. linie, tj. biologickou léčbu).

Tab. 2: Obecný přehled léčby atopické dermatitidy:⁴

Terapie	1. linie LOKÁLNÍ	2. linie FOTOTERAPIE	3. linie SYSTÉMOVÁ	DALŠÍ:
Závažnost AD	mírná, středně těžká až těžká	středně těžká až těžká	středně těžká až těžká	středně těžká až těžká
Léky a léčebné metody	emoliencia	311 nm UVB	antihistaminika	psychoterapie
	lokální kortikoidy	UVA, UVA 1	kortikoidy, cyklosporin	stacionární terapie, lázně
	lokální imunomodulátory	SUP, UVA/UVB, PUVA	jiná imunosupresiva	nemocniční léčba
	ichtamol, antiseptika	event. balneofototerapie	event. antibiotika, imunomodulátory	klimatoterapie, thalasoterapie

Schéma léčby AD dle Čapkové, 2016³



1. LOKÁLNÍ LÉČBA AD (1. linie)

Základem léčby AD bez ohledu na její závažnost je aplikace **lokálních emoliencií** ve formě mastí, krémů nebo lotia. Emoliencia hydratují, upravují patologické pH, zvláčňují a promašťují kůži, a proto se používají k ochraně anebo obnově kožní bariéry a ke zmírnění suchosti kůže. Výběr vodného emoliencia závisí na stavu pokožky, na teplotě a vlhkosti okolního prostředí a na léčené oblasti těla. Pokud symptomy AD navzdory používání emoliencia přetrvávají, pacienti podstoupí další krok léčby, který zahrnuje použití lokálních kortikosteroidů (TKS) anebo lokálních inhibitorů kalcineurinu (TIM).

U středně těžké formy AD je doporučeno pokračovat v tzv. „proaktivní“ léčbě, kdy se po zklidnění viditelných lézí nadále pokračuje s nízkou intenzitou aplikace TKS a TIM, a to až do doby ústupu pruritu. Klinický průběh onemocnění může zlepšit také kombinace TKS nebo TIM a přídatné lokální antibakteriální léčby, i když tento postup není vhodný pro dlouhodobou léčebnou strategii z důvodu rizika vzniku antibiotické rezistence.^{3,4,5,6,7,10,27,28,29}

Tab. 3: Detailní doporučení postupu lokální léčby AD⁴

závažnost AD (výskyt)	I. krok	II.krok	III.krok
mírná AD vč. subklinické (30-40 % pacientů)	emoliencia, promazávací a koupelová edukace, prevence	přidat lokální KS (slabé či středně silné) <i>nárazově</i>	změna na lok. KS (středně silné a silné) nebo TIM (s ohledem na rizikové lokalizace či věk) <i>nárazově</i>
středně těžká AD (40-50 % pacientů)	emoliencia, promazávací a koupelová edukace, prevence	lokální KS (středně silné až silné) <i>nárazově n. intermitentně</i>	přidat TIM <i>intermitentně</i>
těžká AD (5-10 % pacientů)	emoliencia, promazávací a koupelová edukace, prevence	lokální KS (středně silné až silné) <i>intervalově, event. pulsně</i>	lokální KS (středně silné až silné) a TIM) v sekvenčním režimu

V akutní fázi AD se k intervenční terapii používají **lokální kortikosteroidy** (*kortikosteroidní externa, KE*), které zmírňují projevy AD a tlumí zánětlivou reakci v kůži. Jelikož je AD chorobou chronickou, nelze lokální kortikosteroidy aplikovat na kůži dlouhodobě. Při dlouhodobé aplikaci lokálních kortikosteroidů dochází ke ztrátě účinnosti těchto léků, k následnému zhoršení kožního nálezu onemocnění a iatrogeně navozených projevů kortikodermatu. Nežádoucí účinky vznikají především při dlouhodobé aplikaci lokálních kortikosteroidů na tváři a v okolí očí. Nejsou zanedbatelné ani systémové nežádoucí účinky lokálních kortikosteroidů při jejich dlouhodobé a velkoplošné aplikaci.²⁹

V Evropě se používá čtyřstupňová klasifikace podle intenzity účinku, přičemž první skupina zahrnuje KE s nejslabším účinkem a ve čtvrté skupině jsou velmi silně účinná KE. Využívá se jejich silný protizánětlivý, vazokonstrikční, antiproliferační, imunosupresivní a antipruriginózní účinek. Používají se v malých množstvích (u malých dětí do 15 g/měsíc, u větších dětí 30 g/měsíc, u dosp. 60-90 g/měsíc, a to při použití nejslabšího, resp. ještě účinného lok. KS). Silnější KS mají sice větší potenciál k supresi nadledvin, ale jejich systémový efekt odeznívá rychleji díky rychlejšímu obnovení kožní bariéry. Doporučují se účinné KS s lepším bezpečnostním profilem (poměr risk/benefit), účinnost lze zvýšit použitím techniky wet wrap. Proaktivní léčba 2x týdně může snížit četnost relapsů. EADV guidelines (Ring et al, 2012) uvádí intervalovou léčbu KS, podpořenou klinickými studiemi.^{4,29}

Lokální imunoimodulátory (TIM) – pimekrolimus, takrolimus jsou bezpečnou alternativou léčby AD jsou velmi účinné, bezpečné, nevykazují N.ú. lokálních kortikosteroidů. Od lokálních kortikosteroidů výrazně liší mechanismem účinku (působí inhibici kalcineurinu), jejich protizánětlivý účinek je srovnatelný s úrovní účinku

mírných až středně silných kortikosteroidů, ale nemají rebound fenomén, nevyvolávají tachyfylaxi a ani při dlouhodobém používání nezpůsobují atrofii kůže. Mají rychlý nástup účinku, dobře a rychle odstraňují svědění a tlumí zánětlivou reakci v kůži a využívají se především k dlouhodobé kontrole AD, v léčbě jejích akutních i chronických projevů (příznivě modifikují dlouhodobý průběh choroby). Při jejich intervalovém používání, 2x týdně v tzv. „proaktivním“ léčebném režimu výrazně klesá frekvence akutních exacerbací a mohou být aplikovány na celé tělo, včetně obličeje a krku.^{4,5}

II. FOTOTERAPIE (2. linie)^{3,4,6}

Fototerapie (světlo léčba) je indikována spíše u chronických, event. subakutních AD, vždy se používá v kombinaci se zevní event. celkovou léčbou a dle možností i balneoterapií. Obecně se UVA-1 (340–400 nm) používá pro akutnější závažné léze a úzkopásmová UVB (311–313 nm) se používá pro chronické AE pacienty. Odpověď na léčbu je individuální, takže fototerapie není u AD metodou první volby ani u těžších pacientů.

III. SYSTÉMOVÁ LÉČBA AD (3. linie)^{3,4,6}

Systémová protizánětlivá léčba by měla být omezena na závažné případy v dětství a dospělosti, kde se vyčerpá potenciál lokální léčby a/nebo fototerapie bez efektu. Nadto celkově podaná imunosupresiva mohou být prospěšná k redukci celkového množství lokálních KS v případech, kdy by pacient musel dlouhodobě užívat silné lokální KS na velké plochy těla.

Systémové kortikosteroidy (SKS) účinkují rychle, ale mají nevýhodný poměr rizik oproti prospěchu. Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům (rebound fenomén, tachyfylaxe, kortikoidní adixe) by se měly užívat jen po dobu několika týdnů a pouze při závažné akutní exacerbaci AD. V doporučeném režimu se užívá metylprednisolon v dávce 0,5 mg/kg/den maximálně po dobu 2 týdnů a při postupném snižování dávky se do jednoho měsíce vysadí. Pro dlouhodobé použití, resp. udržovací léčbu u AD jsou zcela nevhodné.³

Cyklosporin A (CyA) lze považovat za lék 1. linie pro dětské i dospělé pacienty, kteří potřebují imunosupresivní léčbu. Podává se v dávce 3-5 mg/kg/den (lepší účinek a tolerance je u dětí než u dospělých), po 6-8 týdnech je pozorováno 55% zlepšení, po 6 týdnech je často možno dávku postupně snížit na 2,5-3 mg/kg/den. V rámci celkové léčby je potřeba vzít v úvahu poměr prospěchu k bezpečnosti (je kumulativně neurotoxický, spojený s rizikem vzniku hypertenze, infekcí a malignit). Pacienty užívající CyA je třeba sledovat z hlediska možných nežádoucích účinků, především poruchy funkce ledvin nebo jater a hypertenze. Je to však Je to jediné imunosupresivum, kromě systémových kortikosteroidů, schválené pro léčbu AD.³

Cyklosporin představuje zlatý standard léčby těžké chronické AD a je jedinou imunosupresivní léčbou (kromě SKS) se schválenou indikací pro těžké formy AD.

V klinické praxi je rovněž v některých případech možno využít off-label použití dalších léčivých látek k systémovému užití (azathioprin, methotrexát či mykofenolat mofetil), ačkoliv důkazy o benefitu a bezpečnosti jsou limitované.

Azathioprin (AZA) má pomalý nástup účinku a léčba vyžaduje trpělivost pacienta i lékaře. Proto se někdy v začátku léčby doporučuje přidat SKS. Doporučuje se dávka AZA 2–3 mg/kg/den. AZA rovněž může mít významné vedlejší účinky, jako je myelosuprese, gastrointestinální příznaky, elevace jaterních enzymů. Z hlediska mutací thiopurinmetyltransferázy (TPMT), enzymu metabolizujícího AZT, je zásadní vyšetření tohoto enzymu před zahájením léčby (u homozygotů hrozí akutní dřeňový útlum, tudíž je lék u nich kontraindikován). U heterozygotů se používají nižší dávky za pečlivého laboratorního a klinického sledování. Pokud toto vyšetření není dostupné, postupuje se jako u heterozygotů.³

Methotrexát (MTX) se doporučuje podávat v terapeutických dávkách 7,5–25 mg/týdně pro dospělé a 2,5–5 mg/týdně pro děti. Klinický efekt se dostavuje po 8–12 týdnech. Většinou je dobře tolerován, ale někteří pacienti mají gastrointestinální obtíže, dále existuje riziko myelosuprese a MTX je hepatotoxický. Samozřejmostí je pravidelné sledování laboratorních parametrů a klinické kontroly.³

Mykofenolát mofetil (MMF) je inhibitor biosyntézy purinů, má pomalejší akci než CyA. Podává se v dávce 2 g/den. Z nežádoucích účinků jsou nejčastější hematologické abnormality a gastrointestinální obtíže, ale celkový bezpečnostní profil je dobrý a MMF je tedy užitečnou alternativou pro pacienty se závažnou AD.³

Dle aktuálních evropských doporučených postupů (EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis)¹⁰ systémová imunosupresivní léčba výše uvedenými léčivými látkami patří mezi zavedené možnosti léčby těžkých refrakterních případů AD a je široce dostupná.

Antihistaminika nejsou základními celkovými léky, nezasahují do patogeneze AD, ovlivňují jen jeden z mnoha mediátorů pruritu a podávají se spíše nárazově, jejich klinická odpověď je variabilní a individuální.⁶ Nesedativní antihistaminika mohou být účinná u pacientů se středně až těžkou formou AD, doprovázenou silným svěděním nebo kopřivkou, nebo u pacientů se současnou respirační alergií. Sedativní antihistaminika se používají ke snižování pruritu a ke zlepšení spánku při silném svědění kůže.^{8,9}

Antibiotika (většinou širokospektrá a protistafylokoková) přicházejí v úvahu pouze při rozsáhlých projevech u prokázaných fokusů, impetiginizace či v případech, kde se podílí kolonizace na těžkém průběhu.^{3,6} Celková antivirotika (například aciklovir) jsou indikována ve specifických situacích.⁶

IV. BIOLOGICKÁ LÉČBA^{3,10,27,28}

Biologika se v dermatologii používají více než 10 let. Systémové užití biotechnologických produktů se jeví jako slibná cílená terapie, zahrnuje kromě **dupilumabu** (monoklonální protilátky proti receptoru pro IL-4), který je schválen pro léčbu AD, následující léčivé látky (nejsou registrovány v indikaci AD):

Rituximab (anti-CD20) rychle redukuje známky zánětu kůže, snižuje B buňky, což naznačuje potenciální úlohu B-buněk v patogenezi AD.

Omalizumab (anti-IgE monoklonální protilátka) váže a neutralizuje IgE. Někteří pacienti s AD prokázali ve studiích klinické zlepšení, ale jiní neměli žádnou odpověď, nebo dokonce došlo ke zhoršení jejich příznaků. Zatím není doporučen pro léčbu AD, jsou zapotřebí další studie a zvážení, zda náklady nebo vedlejší účinky nepřevažují případné výhody léčby.

Mepolizumab (Anti-IL-5) humanizovaná monoklonální protilátka, která se váže k IL-5, vyvolávala ve studiích jen mírné klinické zlepšení u pacientů s AD, a to i přes významný pokles eozinofilů v periferní krvi.

Předmětem zájmu jako budoucí terapeutické cíle je mnoho dalších protilátek, mediátorů a receptorů, jako například protilátky proti receptoru IL-6 (**tocilizumab**, **atlizumab**), IL-12 a IL-23 (**ustekinumab**), anti-IL-31 (**nemolizumab**), anti-TSLP nebo antihistaminika proti H1 a H4 receptoru.^{3,10,27,28}

Mezi nové možnosti léčby atopické dermatitidy patří krisaborol (LP EUCRISA, v ČR zatím neregistrovaný), který představuje inovativní nesteroidní molekulu určenou k léčbě pacientů s AD starších dvou let. Jedná se o lokální inhibitor fosfodiesterázy (PDE-4), který zabraňuje degradaci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP) na adenosinmonofosfát (AMP). Krisaborol a cAMP hrají klíčovou protizánětlivou roli, a to snížením koncentrace vysoce prozánětlivé PDE-4 v kůži s navýšením koncentrací cAMP. Mast s obsahem 2% krisaborolu je určena

pacientům s mírnou a středně těžkou formou AD, aplikuje se 2× denně v tenké vrstvě a vykazuje klinickou účinnost srovnatelnou se středně silně potentními lokálními kortikosteroidy, ale bez jejich nežádoucích účinků (zejména bez rozvoje kortikodermatu).³⁰

Další novou léčivou látkou k léčbě AD je lokálně aplikovaný 2% tofacitinib v krému (v ČR zatím neregistrovaný), jedná se o inhibitor Janusových kináz, který je určen pro pacienty s mírnou až středně těžkou formou AD. EASI skóre ve 4. týdnu léčby bylo u pacientů léčených tofacitinibem zlepšeno o 81,7 % proti výchozí hodnotě ve srovnání se zlepšením o 29,9 % u pacientů léčených placebem. Signifikantního zlepšení EASI skóre bylo dosaženo za týden od začátku léčby, zatímco signifikantního zmírnění svědění bylo dosaženo po dvou dnech léčby.³⁰

Postavení dupilumabu v českých doporučeních:

České doporučené postupy pro léčbu AD nejsou zatím odbornou společností vydány.

Dupilumab je zmíněn v aktuálním odborném článku Čapková, 2016 (*Současné možnosti léčby atopického ekzému*)³ v rámci biologické léčby AD s uvedením, že indukuje v léčbě rychlé zlepšení příznaků AD, včetně pruritu.

Odborný článek Arenberger, 2018 (*Dupilumab*)³⁰ specifikuje populaci pro kterou by byl dupilumab nejvíce prospěšný jako dospělé pacienty se středně těžkou až těžkou AD, u kterých byla systémová terapie cyklosporinem A (tzn. jedinou registrovanou a hrazenou možností systémové terapie) již neúčinná nebo kontraindikovaná. Autor dále uvádí, že v současné době neexistuje žádná účinná léčba u dospělých pacientů se středně těžkou až závažnou AD, u kterých selhala terapie topickými kortikosteroidy nebo systémovými imunosupresivními léky. Globální program klinických studií prokázal významný a trvalý přínos dupilumabu pro pacienty s AD a pro mnoho pacientů byl dupilumab lékem doslova měnícím život.³⁰

Postavení dupilumabu v mezinárodních doporučeních:

- 2012 European Academy of Dermatology and Venereology (EADV) guidelines (Ring, 2012a, 2012b)^{8,9}
- 2014 American Academy of Dermatology (AAD) guidelines (Sidbury et al, 2014)^{19,20}

Výše uvedené doporučené postupy dupilumab ještě nezmiňují.

Dle aktuálních evropských doporučených postupů **EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) (Wollenberg, 2018)**¹⁰ jsou biologické přípravky (targeting T helper 2 pathway) bezpečnou a účinnou alternativou v léčbě AD.

K dupilumabu konkrétně uvádí, že řada velkých randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií naznačuje, že dupilumab je účinný u AD, přičemž odpověď je udržována po dobu min. 1 roku kontinuální léčby u většiny pacientů. (1, b). Pacienti nevykazovali v klinických studiích systémové vedlejší účinky, kromě vyšší incidence konjunktivitidy. (1, b)

Dupilumab je doporučen k léčbě onemocnění u pacientů se středně závažnou až závažnou AD, u nichž není topická léčba dostatečná a jiný systémový lék není vhodný. (síla doporučení dle EDF guidelines: 1 a). Měl by být kombinován s emoliencii a může být kombinován s lokálními protizánětlivými léky dle potřeby. (2 b)

Tab. 4: Klasifikace síly doporučení dle EDF guidelines^{10,27,28}	
<i>síla doporučení</i>	<i>stupeň evidence</i>
<i>A</i>	<i>1 a, 1 b</i>
<i>B</i>	<i>2 a, 2 b, 3 a, 3 b</i>
<i>C</i>	<i>4</i>
<i>D</i>	<i>doporučení expertů</i>

ETFAD/EADV (Wollenberg et al, 2015)⁷ uvádí k dupilumabu, že se jedná o monoklonální protilátku, která blokuje společné alfa řetězce IL-4 a IL-13 receptoru a indukuje a rychlé a výrazné zlepšení příznaků a příznaků AD včetně pruritu. Pacienti léčení dupilumabem měli na rozdíl od mnoha jiných biologik méně závažných nežádoucích účinků a významně méně infekcí ve srovnání s placebem po 12týdenní monoterapii.¹¹

Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council (Simpson, 2017)¹⁴ zmiňuje dupilumab v rámci přípravků nejčastější systémové terapie. Konkrétně u něho uvádí odhadovanou účinnost (hodnotu procentuální redukce kompozitního skóre závažnosti) 73 %, jako častý/nežádoucí účinek uvádí reakci v místě vpichu a konjunktivitidu.

Tab. 5. Přehled systémové imunosupresivní léčby těžké AD ^{7,10,14,27,28}						
	cyklosporin A	azathioprin	methotrexat	mykofenolát mofetil	kortikosteroidy	dupilumab
schvál. pro AD	ano	-	-	-	ano (obsoletní)	ano
odhad. účinnost (%) [*]	54-95	26-39	42-52	55-68	neuv. d.	73
délka léčby (tý)	max. 52	max. 24	max. 24	max. 30	max. 2-4	52
celkové doporučení (EDF)	akutní záchvat	může být dlouhodobě	dlouhodobá udrž. léčba	lehká toxicita	zastaralé	dlouhodobá udrž. léčba
doba do odpovědi (týdny)	2	8-12	8-12	8-12	1-2	4-6
doba do relapsu	<2	>12	>12	>12	<2	>8
nejčastější NÚ	↑sér.kreatin. ↑TK	hemat., GIT ↑ jater. enz.	hemat., GIT ↑ jater. enz.	hemat., GIT, inf. kůže	Cushing, osteopor., diabetes	konjunktiv.
úvodní dávka (dosp.)	4-5 mg/kg/den	50 mg/den	5-15 mg/týden	MMF 1-2 (EC-MPA 1,44) g/den	0,2-0,5 mg/kg/den	600 mg
udržovací dávka (dosp.)	2,5-3 mg/kg/den	2-3 mg/kg/den ^{**}	nejčastěji 15 mg/týden, max. 25 mg/týden	MMF 2-3 (EC-MPA 1,44) g/den	není k udržovací léčbě	300 mg/týden

MMF (mykofenolát mofetil)

EC-MPS (enteric-coated mykofenolát sodný)

^{*}odhadovaná účinnost (redukce kompozit. skóre závažnosti)

^{**}TPMP heterozygot 1-1,5 mg/kg/den

Klinická účinnost a bezpečnost přípravku DUPIXENT:

Ke kvantifikaci závažnosti atopického ekzému v klinických studiích se používají nejčastější skórovací systémy **SCORAD** (Severity Scoring Atopic Dermatitis), **EASI** (The Eczema Area and Severity Index), a **IGA** (The investigators' global assessment), případně **NRS** (The Peak Pruritus Numerical Rating Scale).

Globální iniciativa HOME (Harmonising Outcome Measures for Eczema), což je organizace pacientů, zdravotnických pracovníků, redaktorů, regulačních autorit a farmaceutického průmyslu, doporučuje kromě hodnocení parametru klinických příznaků, jako jsou např. léze, pomocí parametru EASI, používat Patient Oriented Eczema Measure (**POEM**) k posouzení příznaků jako např. svědění, což je v praxi snadnější. Dále se v praxi rutinně používá k posouzení závažnosti atopické dermatitidy Dermatology Life Quality Index (**DLQI**).

- **SCORAD (Severity Scoring Atopic Dermatitis)** - klasifikace je uvedena tabulce č. 1 výše.
- **IGA (The investigators' global assessment)** je pětibodový statistický nástroj pro posuzování stupně závažnosti onemocnění v klinických studiích, celkové posouzení kožních lézí (erytém/papulky/infiltrace)

Tab. 6. Stupnice celkového hodnocení zkoušejícími (IGA) u AD¹⁷

Stupeň	Skóre	Klinický popis
clear (čistý)	0	Žádné zánětlivé příznaky atopické dermatitidy (bez erytému, bez indurace/papul, bez lichenifikace, bez mokvání a krust. Může být post-zánětlivá hyperpigmentace a/nebo hypopigmentace.
almost clear (téměř čistý)	1	Sotva znatelný erytém, sotva vnímatelná indurace/papuly a/nebo minimální lichenifikace, bez mokvání a krust.
mild (mírný)	2	Mírný, ale přítomný erytém (růžový), mírné, ale přítomné indurace/papuly a/nebo mírná, ale přítomná lichenifikace, bez mokvání a krust.
moderate (středně těžký)	3	Zřetelný erytém (matně červený), zřetelně viditelná indurace/papuly a/nebo jasně vnímatelná lichenifikace, může dojít k mokvání a tvorbě krust.
severe (těžký)	4	Zřetelný erytém (hluboký nebo jasně červený), výrazná indurace/papuly a/nebo výrazná lichenifikace, onemocnění široce rozšířeno, může dojít k mokvání a tvorbě krust.

- **EASI (The Eczema Area and Severity Index)**¹³ je kompozitní index s hodnotami v rozmezí od 0 do 72, hodnotí jsou se 4 charakteristiky onemocnění AD (erytém, tloušťka [indurace, papuly, edém], škrábání [exkoriace] a lichenifikace) na stupni: „0“ (chybějící) přes „3“ (těžké). Kromě toho je oblast postižení AD hodnocena procentuálně dle plochy těla: hlavy, trupu, horních končetin a dolních končetin a převedena na skóre 0 až 6. V každé oblasti těla je oblast vyjádřena jako 0, 1 (1% až 9%), 2 (10% až 29%), 3 (30% až 49%), 4 (50% až 69%), 5 (70% až 89%) nebo 6 (90% až 100%).

EASI je co-primární endpoint (spolu s IGA) používaný v EU, přičemž EASI je matematicky odvozené hodnocení a je obtížné ho překládat do snadno a klinicky interpretovatelného označení.

- **NRS (The Peak Pruritus Numerical Rating Scale)**¹³ je nástroj (subjektivní hodnocení pruritu) používaný k hodnocení intenzity pruritu subjektů během dne za použití IVRS. Subjektům byly položeny následující dotazy:

na průměrnou intenzitu svědění: na škále 0-10, kdy 0 znamená 'žádné svědění' and 10 'nejhorší svědění, jaké si lze představit, jak byste celkově hodnotili svědění (v průměru) za posledních 24 hodin?

na maximální intenzitu svědění: na škále 0-10, kdy 0 znamená 'žádné svědění' and 10 'nejhorší svědění, jaké si lze představit, jak byste hodnotili svědění v nejhorším okamžiku během posledních 24 hodin? Subjekty hodnotily pruritus na škále denně až do týdne 16, poté jednou týdně po poslední návštěvě studie.¹³

On a scale of 0 to 10, with 0 being "no itch" and 10 being "worst itch imaginable", how would you rate your itch at the worst moment during the previous 24 hours?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
No itch										Worst itch imaginable

*Source: Patient Reported Outcome (PRO) Dossier for the Peak Pruritus NRS

- **POEM (Patient-Oriented Eczema Measure)** – skóre od 0 do 28 (vyšší skóre představuje vyšší zatížení symptomů)
- **GISS (Global Individual Signs Score)** – numerická škála pruritu
- **DLQI (Dermatology Life Quality Index)** na škále 0-30 (čím vyšší je skóre, tím více je narušena kvalita života), MCID (Minimal Clinically Important Difference) jsou 4 body²⁴
- **HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale):** úzkost (HADS-A) a deprese (HADS-B), na škále 0-21 (vyšší skóre znamená vyšší zátěž symptomů, tj. úzkostí, depresí)

Účinnost a bezpečnost dupilumabu v léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy byla hodnocena v 8 studiích fáze I, 5 studiích fáze II a 4 randomizovaných dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze 3.

Studie **SOLO1** a **SOLO2** hodnotily účinnost dupilumabu v monoterapii (*Simpson, 2016 b*)¹⁸, studie **CHRONOS** hodnotila účinnost dupilumabu v kombinaci s topickými kortikosteroidy (TKS) *Blauvelt, 2017*)¹⁵, studie **CAFÉ** hodnotila účinnost dupilumabu v kombinaci s topickými kortikosteroidy u dospělých s anamnézou nedostatečné odpovědi nebo intolerance na cyklosporin A (*de Bruin-Weller, 2017*)¹⁶, jak je uvedeno dále. Všichni pacienti měli BSC (nejlepší podpůrnou péči).

Tab. 7. Přehled hlavních registračních klinických studií (Liberty AD)

podklad	doba trvání (týd.)	intervence	poč. pac.	outcomes	výsledky
SOLO1 (R668-AD-1334) a SOLO2 (R668-AD-1416)	16 týdnů	dupilumab (monoter.) vs placebo iniciálně 600 mg, dále 300 mg	671 a 708	prim. endpoint: %podíl. pac. se sníž. IGA 0 nebo 1 a snížení min. o 2 body sekundární: % podíl pacientů s EASI≥75 (zároveň jako co-prim.) další: NRS, GISS, SCORAD,	signifikantně vyšší % podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi IGA 0/1, EASI-75 a/nebo zlepšení o ≥4 body NRS v týdnu 16 vs baseline signifikantně vyšší % podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení NRS již ve 2. týdnu

(Simpson, 2016 b)¹⁸		QW, resp.Q2W		%podíl pacientů s EASI≥50 a EASI≥90, POEM, HADS, DLQI (%podíl pac. se zlepš. o ≥4 body)	významné zlepšení skóre POEM a DLQI v 16 týdnu, redukce HADS
CHRONOS (R668-AD-1224) (Blauvelt, 2017)¹⁵	52 týdnů	dupilumab+TKS vs placebo +TKS inciciálně 600 mg, dále 300 mg QW, resp.Q2W	740	co-primární enpoint: % podíl pacientů s EASI≥75 a IGA 0/1 min. o 2 body sekundární a další: % podíl pacientů s EASI≥50 a EASI≥90, NRS, SCORAD, POEM DLQI, HADS	signifikantně vyšší % podíl pacientů s odpovědí IGA 0 /1, EASI-75 a/nebo zlepšení o ≥4 body v NRS v týdnu 16 a v týdnu 52 ve srovnání s baseline signifikantně vyšší % podíl pacientů, kteří dosáhli zlepšení NRS již ve 2. týdnu
CAFÉ (R668-AD-1424) (de Bruin-Weller, 2017)¹⁶	16 týdnů	dupilumab+TKS/TKI (po selh. či KIND CyA) vs placebo +TKS/TKI 600 mg, dále 300 mg QW, resp. Q2W	325	primární: % podíl pacientů s EASI≥75 sekundární: změna EASI vs. baseline, změna SCORAD, výskyt pruritu (týdenní NRS v týdnu 2 a 16), DLQI, POEM a HADS skóre	signifikantně vyšší % podíl pacientů s dupil. (+TKS v režimu Q2W) s dosažením EASI≥75 vs placebo+TKS (62,6 % vs 29,6 %; p <0,0001) statisticky významně lepší výsledky v sekund. parametrech vs placebo

QW = každý týden

Q2W = každé 2 týdny

Jako **endpoity** ve třech výše uvedených pivotních studiích (**SOLO1, SOLO2 a CHRONOS**) byly použity společné primární cílové parametry procentní podíl pacientů s hodnotou IGA 0 nebo 1 („čistá“ nebo „téměř čistá“ kůže) na 5 bodové škále, u nichž došlo ke snížení o ≥ 2 body na škále 0-4 IGA a podíl pacientů se zlepšením skóre EASI (EASI-75) o nejméně 75 % v týdnu 16 ve srovnání s výchozí hodnotou.

Dalšími hodnocenými výsledky byl podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o alespoň 50 % resp. 90 % (EASI-50 a EASI-90), redukce svědění měřená pomocí numerické hodnotící škály pro maximální pruritus Numerical Rating Scale (NRS) a procentuální změna skóre ve škále SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) v 16 týdnu ve srovnání s výchozím stavem.

Doplňující sekundární cílové parametry zahrnovaly průměrnou změnu hodnoty skóre Patient Oriented Eczema Measure (POEM), Dermatology Life Quality Index (DLQI), a Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) v 16 týdnu oproti výchozím hodnotám.

Ve studii **CAFÉ** byl primárním cílovým parametrem podíl pacientů, kteří dosáhli EASI-75 v 16. týdnu a hlavní sekundární cílové parametry zahrnovaly procentuální změnu EASI oproti výchozí hodnotě, změnu SCORAD, výskyt pruritu (týdenní NRS v týdnu 2 a 16), DLQI, POEM a HADS skóre + řadu dalších.

Pacienti ve výše uvedených studiích byli s ohledem na výchozí charakteristiky srovnatelní (viz tab. 8 níže).

Tab. 8. Přehled hlavních charakteristik pacientů ve studiích			
Charakteristiky pacientů při vstupu do studií	SOLO1 a SOLO2	CHRONOS	CAFÉ
průměrný věk	38,3	37,1	38,4
průměrná hmotnost (kg)	76,9	74,5	
zastoupení žen (%)	42,1	39,7	38,8
zastoupení dle ras (%)	běloši	68,1	66,2
	asiaté	21,8	27,2
	černoši	6,8	4,6
zastoupení dle výchozí závažnosti AD (%)	IGA 3	51,6	53,1
	IGA 4	48,3	46,9
předchozí užívání systém. imunosupr. (%) / CsA* (%)	32,4	33,6	62,0
výchozí průměr EASI	33,0	32,5	33,1
výchozí týden. průměr NRS	7,4	7,3	6,4
výchozí průměr SCORAD	67,8	66,4	67,2
výchozí průměr POEM	20,5	20,1	21,6
výchozí průměr DLQI	15,0	14,5	13,8
výchozí průměr HADS	13,3	12,7	12,7
průměrná hodnota BSA			55,7

*% hodnota CsA uvedena ve studii CAFÉ: u necelých 3 % byla jeho účinnost uspokojivá (>50 % pacientů neužívajících CsA měli KIND).

SOLO1 a SOLO2 (Simpson 2016 b) ¹⁸ byly randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 3, které během 16 týdnů hodnotily účinnost a bezpečnost monoterapie dupilumabem u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD, u kterých nedošlo k adekvátní klinické odpovědi na lokální topickou léčbu.

Do studie SOLO1 bylo zařazeno 671 pacientů (224 pacientů k užívání placeba, 224 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W a 223 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW) a do studie SOLO2 bylo zařazeno 708 pacientů (236 pacientů k užívání placeba, 233 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W a 239 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW). ¹

Podíl randomizovaných pacientů, kteří dosáhli odpovědi IGA 0 nebo 1, EASI-75 a/nebo zlepšení o ≥ 4 body ve skóre pruritu NRS v týdnu 16 ve srovnání s výchozím stavem, byl signifikantně vyšší ve skupině užívající dupilumab oproti skupině užívající placebo. ¹

V 16. týdnu významně více pacientů užívajících dupilumab ve srovnání s placebem mělo skóre IGA 0 nebo 1 a zlepšení o 2 body nebo více oproti baseline (primární endpoint): primární endpoint byl prokázán ve studii SOLO1 u 85 pacientů užívajících dupilumab v režimu Q2W (38 %) vs. 23 pacientů na placebo (10 %), $p < 0,001$) a obdobně i ve studii SOLO2 u 84 pacientů (36 %) vs 20 (8 %) pacientů na placebo, $p < 0,001$). Dále procentuální změna EASI oproti výchozím hodnotám ve studii SOLO1 v režimu Q2Q činila -72,3 % ve skupině dupilumabu vs -37,6 % ve skupině placeba; v SOLO2 pak -67,1 % ve skupině dupilumabu vs -30,9 % ve skupině placeba. Procentuální změna skóre NRS oproti výchozím hodnotám byla ve studii SOLO 1 -51,0 % ve skupině dupilumabu vs -26,1 % ve skupině placeba; v SOLO2 pak -44,3 % vs -15,4 %. ^{1,18}

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 2. týdnu, $p < 0,01$), byl signifikantně vyšší u pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem oproti skupině užívající placebo (ve studii SOLO1: 40,8 % vs. 12,3 %; ve studii SOLO2: 36,0 % vs 9,5 %; $p < 0,1$) a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval. Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy. ¹

Za účelem vyhodnocení udržitelnosti a trvanlivosti odpovědi byly subjekty léčené dupilumabem po dobu 16 týdnů ve studiích SOLO1 a SOLO2, kteří dosáhli IGA 0 nebo 1 nebo EASI-75, znovu randomizováni do **studie SOLO CONTINUE** k další 36týdenní léčbě dupilumabem nebo placebem tak, aby bylo dosaženo celkové doby hodnocené léčby 52 týdnů. Primární cílové parametry byly vyhodnoceny v 51. nebo 52. týdnu.

Společnými primárními endpointy byly procentuální rozdíly mezi výchozími hodnotami (v týdnu 0) a výchozími hodnotami v týdnu 36 pro EASI ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 a procento pacientů s EASI-75 v týdnu 36 mezi pacienty s EASI-75 v baseline.

Pacienti, kteří pokračovali v dávkovacím režimu shodném s tím, který podstoupili ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 (300 mg Q2W nebo 300 mg QW), vykazovali optimální účinek při udržování klinické odpovědi, zatímco účinnost jiných dávkovacích režimů se snižovala v závislosti na dávce.¹

Ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 bylo v 16. týdnu pozorováno významné zlepšení symptomů hlášených pacientem a dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím měřenou pomocí celkového skóre POEM a DLQI ve skupinách léčených dupilumabem 300 mg Q2W ve srovnání s placebem. Ve skupině užívající dupilumab bylo pozorováno klinicky významné snížení celkového skóre POEM a DLQI (v obou případech definované jako zlepšení o ≥ 4 body) v týdnu 16 oproti výchozím hodnotám u signifikantně většího podílu pacientů než ve skupině užívající placebo. Ve skupině užívající dupilumab navíc došlo v 16. týdnu k významné redukci symptomů úzkosti a deprese měřených pomocí celkového skóre HADS v porovnání s placebem. V rámci podskupiny pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety (pro hodnocení úzkosti) nebo HADS-depression (pro hodnocení deprese) ≥ 8 (mezni hodnota pro úzkost nebo depresi) byl podíl pacientů, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-depression < 8 v 16. týdnu, větší ve skupinách léčených dupilumabem oproti skupině užívající placebo.¹

CHRONOS (Blauvelt, 2017)¹⁵ byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná pivotní studie, která během 52 týdnů hodnotila účinnost a bezpečnost léčby dupilumabem v kombinaci s TKS u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD, u nichž onemocnění nebylo dostatečně kontrolováno topickou léčbou.

Část pacientů byla předléčena systémovou imunosupresivní léčbou a odpovídá tak populaci navržené pro úhrady.

Do studie CHRONOS bylo zařazeno 740 pacientů (315 pacientů k léčbě kombinací placebo + TKS, 106 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg Q2W + TKS a 319 pacientů k léčbě dupilumabem 300 mg QW + TKS). Pacienti dostávali dupilumab nebo placebo současně s použitím TKS od zahájení studie za použití standardizovaného režimu. Pacientům bylo rovněž povoleno používat topické inhibitory kalcineurinu (TCI).

Podíl pacientů s dosaženou odpovědí IGA 0 nebo 1, EASI-75 a/nebo zlepšení o ≥ 4 body ve skóre pruritu NRS v týdnu 16 a v týdnu 52 ve srovnání s výchozím stavem, byl signifikantně vyšší ve skupině užívající dupilumab 300 mg Q2W + TKS oproti skupině užívající placebo + TKS.¹

Podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení skóre pruritu NRS (definovaného jako zlepšení o ≥ 4 body již ve 2. týdnu, $p < 0,05$), **byl signifikantně vyšší** ve skupině pacientů randomizovaných k léčbě dupilumabem + TKS oproti skupině placebo + TKS, a v průběhu léčebné periody se i nadále zvyšoval. Zlepšení pruritu na základě skóre NRS bylo spojeno se zlepšením objektivních příznaků atopické dermatitidy.¹

V týdnu 16 byla IGA 0/1: 41 (39 %) pacientů užívajících dupilumab+TKS v režimu Q2W vs 39 (12 %) pacientů na placebo; $p < 0,0001$ a EASI-75: 73 (69 %) vs 73 (23 %) $p < 0,0001$. Výsledky v týdnu 52 byly obdobné: IGA 0/1: 32 (36 %) vs 33 (13 %), $p < 0,0001$; EASI-75: 58 (65 %) vs 57 (22 %), $p < 0,0001$.¹⁵

Průměrná změna skóre EASI oproti výchozím hodnotám ve studii CHONOS v týdnu 52 činila -84,9 % ve skupině dupilumabu+TKS (Q2W) a -60,9 % ve skupině placebo+TKS. Průměrná procentuální změna skóre NRS oproti výchozím hodnotám činila v týdnu 52 -56,3 % ve skupině dupilumabu+TKS (Q2W) a

-31,4 % ve skupině placebo+TKS. Podíl pacientů na dupilumabu + TKS s IGA 0/1 nebo se zlepšením nejméně o 2 body činil v týdnu 52 36,0 % a na placebo 12,5 %. Podíl pacientů se zlepšením skóre EASI o 75 % po 16 a 52

týdnech léčby dupilumabem + TKS činil 68,9 % pro dupilumab + TKS, resp. 23,2 % pro placebo v týdnu 16 a 65,2 %, pro dupilumab + TKS, resp. 21,6 % pro placebo v týdnu 52. ^{1,15}

Ve studii CHRONOS vedla kombinace dupilumab 300 mg Q2W + TKS ke zlepšení symptomů hlášených pacientem a zlepšení dopadu AD na spánek a kvalitu života související se zdravím, měřenou na základě celkového skóre POEM a DLQI v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo + TCS. Ve skupinách užívajících dupilumab 300 mg Q2W + TKS bylo pozorováno klinicky významné snížení celkového skóre POEM a DLQI (v obou případech definované jako zlepšení o ≥ 4 body) v týdnu 52 oproti výchozím hodnotám u většího podílu pacientů oproti skupině placebo + TKS. Kombinace dupilumab 300 mg Q2W + TKS navíc vedla ke snížení úzkosti a deprese, hodnocené pomocí celkového skóre HADS, v 52. týdnu ve srovnání s kombinací placebo + TCS. V post-hoc analýze u podskupiny pacientů s výchozí hodnotou skóre HADS-anxiety (pro hodnocení úzkosti) nebo HADS-depression (pro hodnocení deprese) ≥ 8 (mezní hodnota pro úzkost nebo depresi) byl podíl pacientů, kteří dosáhli skóre HADS-anxiety a HADS-depression < 8 v 52. týdnu, větší ve skupinách dupilumab 300 mg Q2W + TKS oproti skupině placebo + TKS. ¹

Dále Ústav uvádí, že přibližně třetina pacientů ve studii CHRONOS již dříve užívala systémovou léčbu (CsA) nebo systémovou terapii užívat nemohla.

V podskupině pacientů v rámci 52týdenní studie CHRONOS, která připomínala populaci hodnocenou ve studii CAFE (subset 3, viz níže), dosáhlo v 16. týdnu EASI-75 celkem 69,6 % pacientů léčených dupilumabem 300 mg Q2W oproti 18,0 % pacientů užívajících placebo; v týdnu 52 dosáhlo EASI-75 celkem 52,4 % pacientů léčených dupilumabem 300 mg Q2W oproti 18,6 % pacientů užívajících placebo. Ve stejné podskupině činila procentuální změna pruritu podle škály NRS oproti výchozím hodnotám - 51,4 % pro dupilumab 300 mg Q2W oproti -30,2 % pro placebo v 16. týdnu a -54,8 % pro dupilumab 300 mg Q2W oproti -30,9 % pro placebo v 52. týdnu. ¹

Z tabulky č. 9 níže plyne, že výsledky podskupiny pacientů, kteří nemohli užívat cyklosporin (Subset 3) jsou srovnatelné s výsledky ostatních pacientů ve studii.

(Subset 3 = podskupina zahrnující pacienty, kteří vykazovali nedostatečnou odpověď v účinnosti nebo netolerovali perorální cyklosporin, plus pacienti, kterým nebyla předtím podána orální léčba cyklosporinem, protože cyklosporin byl kontraindikován nebo protože léčba perorálním cyklosporinem medicínsky nevhodná). Not Subset 3 = zbývající pacienti, kteří nesplňovali kritéria pro podskupinu Subset 3)

Tabulka 9: Výsledky pro podskupiny ve studii CHRONOS (dle EPAR) – v týdnu 52 ²²								
	Subset 3 (ciclosporin medically inadvisable)				Not Subset 3			
	plac. + TCS	dupilumab			plac. +TCS	dupilumab		
		300 mg Q2W	300mg QW	combine d		300 mg Q2W	300mg QW	combine d
N	39	21	46	67	205	68	224	292
Patients with IGA 0 or 1 and a reduction from baseline ≥ 2 points at week 52, n (%)a	4 (6,8%)	8** (38,1)	8 (17,4%)	16* (23,9%)	29 (14,1%)	24*** (35,3%)	100*** (44,6%)	124*** (42,5%)
Patients with EASI-75 at week 52, n (%)a	11 (18,6%)	11*** (52,4%)	23*** (50,0%)	34*** (50,7%)	46 (22,4%)	47*** (69,1%)	150*** (67,0%)	197*** (67,5%)
Patients with improvement in								

peak pruritus NRS (≥ 4 point decrease) at week 52, n/N1 (%) ^{ab}	7/57 (12,3%)	9/21 ^{**} (42,9%)	16/45 ^{**} (35,6%)	25/66 ^{**} (37,9%)	25/192 (13,0%)	35/65 ^{***} (53,8%)	81/204 ^{***} (39,7%)	116/269 ^{**} * (43,1%)
Patients with improvement in peak pruritus NRS (≥ 3 point decrease) at week 52, n/N1 (%) ^{ac}	8/58 (13,8)	9/21 [*] (42,9)	19/45 ^{**} (42,2)	28/66 ^{***} (42,4)	32/198 (16,2)	40/67 ^{***} (59,7)	93/216 ^{***} (43,1)	133/283 ^{**} * (47,0)
LS mean % change (SE) from baseline in peak pruritus NRS score at week 52d	-30,9 (6,47)	-54,8 [*] (9,49)	-59,7 ^{**} (5,62)	-58,3 ^{***} (4,90)	-31,9 (4,70)	-57,8 ^{**} (7,36)	-55,7 ^{***} (3,78)	-56,2 ^{***} (3,48)

a Values after first rescue treatment use were set to missing. Patients with missing IGA, EASI or NRS scores at week 16 were considered non-responders.

b N1: Number of patients with baseline peak pruritus NRS score ≥ 4 .

c N1: Number of patients with baseline peak pruritus NRS score ≥ 3 .

d MI method with censoring after rescue treatment use.

Nominal *p*-value by Fisher's exact test for difference vs placebo of respective subset: * <0.05 and ≥ 0.01 ; ** <0.01 and ≥ 0.001 ; *** <0.001 .

K bezpečnosti Ústav uvádí, že tolerance a výskyt NÚ byl ve studii CHRONOS obdobný ve všech skupinách. Celkový počet nežádoucích účinků ve skupině dupilumabu 300 mg Q2W + TKS (n=110) byl 478 a 5 závažných; ve skupině dupilumabu 300 mg QW + TKS (n=315) 1482 a 10 závažných a ve skupině placebo + TKS (n=315) 1493 (22 závažných). Procentuální podíl pacientů s ≥ 1 nežádoucím účinkem byl ve všech skupinách obdobný (84 %, 88 % a 83 %), jeden pacient zemřel (ve skupině dupilumabu 300 mg QW + TKS). Rovněž procentuální podíl pacientů s ≥ 1 závažným účinkem byl v uvedených skupinách obdobný (4 %, 3 % a 8 %). Pouze 2 pacienti (2 %) ve skupině dupilumabu 300 mg Q2W+TKS přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, ve skupině dupilumabu 300 mg QW+TKS to bylo 9 pacientů (3 %), zatímco ve skupině placebo z tohoto důvodu přerušilo léčbu 24 pacientů (8 %).

Z výše uvedeného plyne, že **studie CHRONOS potvrdila účinnost a bezpečnost dupilumabu v horizontu 1 roku a její závěry také ukazují, že lokální kortikosteroidy užívané současně s dupilumabem mohou představovat další přínos pro léčbu reziduální lokalizované AD**. Pacienti zařazení do této studie měli nedostatečnou odpověď na lokální kortikosteroidy, ale jejich přidání k dupilumabu mělo za následek účinnost, která dosahovala stejných nebo lepších výsledků než monoterapie dupilumabem. Například odpovědi EASI-75 v týdnu 16 a procentuální zlepšení EASI v této studii byly ve všech třech léčebných skupinách o 10 % vyšší než v týdnu 16 ve studiích SOLO 1 a SOLO 2, které posuzovaly účinnost a bezpečnost dupilumabu v monoterapii (Simpson et al, 2016)¹⁸. Závěry této studie mají rovněž větší význam pro klinickou praxi, kde se předpokládá, že léčba dupilumabem bude kombinována s lokálními kortikosteroidy ve velké většině případů.

Účinky léčby v podskupinách (hmotnost, věk, pohlaví, rasa a základní léčba, včetně imunosupresiv) ve studiích SOLO 1 a SOLO 2 i CHRONOS byly v souladu s výsledky v celkové hodnocené populaci.

Žadatelem navrhovanému indikačnímu omezení nejlépe odpovídá studie CAFÉ (de Bruin-Weller et al. 2017).¹⁶

Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou pivotalní studii, která během 16 týdnů hodnotila účinnost a bezpečnost léčby dupilumabem podávaným v kombinaci s TKS u dospělých pacientů se středně těžkou až těžkou AD, **kteří nedosáhli adekvátní kontroly po léčbě perorálním cyklosporinem, netolerovali ho nebo u nichž byla léčba cyklosporinem kontraindikována či z lékařského hlediska nevhodná.** Do studie bylo zařazeno 325 pacientů starších 18 let s chronickou AD, po předchozí neúspěšné léčbě TKS a CsA, případně při kontraindikaci CsA nebo při nevhodnosti jejich podání (nekontrolovaná hypertenze, zhoršené renální a jaterní funkce, riziko závažných infekcí nebo hypersenzitivita). Cyklosporinem bylo předléčeno 210 pacientů, 115 cyklosporinem léčeno nebylo. Při zařazení do studie museli mít pacienti EASI ≥ 20 , IGA skóre ≥ 3 a postižení povrchu těla ≥ 10 %.

Vyhodnocení parametrů účinnosti ve studii CAFÉ (viz tabulka č. 10):

Tab. č. 10 Výsledky primárních, sekundárních cílových parametrů ze studie CAFÉ (de Bruin-Weller et al, 2017) ^{16,22}			
hlavní cílové parametry	Placebo +TCS (n=108)	Dupilumab Q2W +TCS (n=107)	Dupilumab QW +TCS (n=110)
• Primární outcome			
EASI-75 v týdnu 16 (% responderů)	32 (29,6)	67 (62,6) *	65 (59,1) *
• Sekundární outcomes			
EASI: průměrná procentuální změna od hodnoty na vstupu v týdnu 16 (+/-SE)	-46,6 % (2,76)	-79,8 % (2,59) *	-78,2 % (2,55) *
pruritus NRS: průměrná procentuální týdenní změna v týdnu 16 oproti hodnotě na vstupu (+/-SE)	-25,4 % (3,39)	-53,9 % (3,14) *	-51,7 % (3,09) *
SCORAD: průměrná procentuální změna od hodnoty na vstupu v týdnu 16 (+/-SE)	-29,5 (2,55)	-62,4 (2,48) *	-58,3 (2,45) *
pruritus NRS: průměrná procentuální týdenní změna v týdnu 16, kteří dosáhli zlepšení o ≥ 4 oproti hodnotě na vstupu v týdnu 16 [§]	13/91 (14,3)	43/94 (45,7) *	38/94 (40,4) *
IGA: procentuální podíl pacientů, kteří dosáhli IGA 0/1 a snížení o ≥ 2 , v týdnu 16 oproti hodnotě na vstupu	15 (13,9)	43 (40,2) *	43 (39,1) *
DLQI: LS mean change from baseline (SE)	-4,5 (0,49)	-9,5 (0,46) *	-8,8 (0,45) *
POEM: LS změna oproti hodnotě na vstupu (SE)	-4,3 (0,62)	-11,9 (0,60) *	-11,4 (0,59) *
Procentuální podíl pacientů s CsA v anamnéz, kteří dosáhli EASI-75 v týdnu 16	19 (26,4)	40 (58,0) [†]	39 (56,5) [†]

* p <0,0001 vs. placebo + TCS

† p <0,001 vs placebo+TCS

§ analysis was conducted in the population of patients with peak pruritus NRS score ≥ 4 at baseline

Ústav v souhrnu uvádí, že z výše uvedeného plyne, že **podíl pacientů s dosažením primárního cílového parametru (EASI-75) v týdnu 16 byl signifikantně vyšší ve skupině léčené dupilumabem + TKS v režimu Q2W vs. placebo + TKS (62,6 % vs. 29,6 %; p<0,0001).** Průměrná změna EASI oproti výchozí hodnotě činila -79,8 % pro dupilumab + TKS (Q2W) a -46,6 % ve skupině placebo; procentuální změna NRS oproti výchozí hodnotě činila -53,9 % pro dupilumab + TKS (q2W) a -25,4 % pro placebo.

Ve všech sekundárních cílových parametrech (zahrnujících pruritus, bolest, potíže se spánkem, symptomy úzkosti a deprese a kvality života) i následných analýzách byly výsledky rovněž statisticky významně lepší.

K hodnocení **bezpečnosti** Ústav uvádí, že výskyt NÚ ve studii CAFÉ byl obdobný v obou ramenech dupilumabu i placeba. V rameni dupilumabu v dávce 300 mg každý druhý týden nebyly zaznamenány NÚ vedoucí k ukončení

terapie. V každé ze skupin se vyskytly 2 případy závažných NÚ, žádný z nich nebyl dáván do vztahu k podávané medikaci. Celkově autoři uvádí, že snášenlivost dupilumabu byla velmi dobrá. Obě skupiny (dupilumab + TKS v režimu Q2W vs. placebo + TKS) měly obdobný počet nežádoucích účinků (72,0 % vs 69,4 %) i závažných nežádoucích účinků (1,99 % vs 1,9 %), přičemž konjunktivitida byla častější ve skupině dupilumabu + TKS; infekce kůže ve skupině placebo + TKS. ^{1, 16}

Na základě výše uvedeného lze v souhrnu konstatovat, že dupilumab + TKS signifikantně zlepšoval příznaky a symptomy atopické dermatitidy a kvalitu života dospělých pacientů s anamnézou inadekvátní odpovědi/intolerance na cyklosporin nebo kteří nebyli vhodní k léčbě cyklosporinem. U pacientů na aktivní terapii došlo k významnému zlepšení kožních projevů, svědění a ke zlepšení kvality života.

Důsledkem klinického zlepšení při dupilumabu bylo významné snížení spotřeby TKS. Nebyly shledány žádné bezpečnostní signály. Pouze 3,7 % pacientů zařazených na dupilumab v dávkovacím režimu každé 2 týdny oproti 17,6 % pacientům na placebo použilo záchrannou medikaci.

V současné době stále probíhá otevřená studie **OLE**, která sleduje dlouhodobou účinnost a bezpečnost dupilumabu u jednak pacientů, kterým byl dupilumab podáván v předchozích studiích, a dále u pacientů dosud dupilumabem neléčených (noví pacienti nebo pacienti, kteří v předchozích studiích užívali placebo).

Souhrn bezpečnosti:

Ústav uvádí, že nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě vpichu, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes. Ve studiích s monoterapií činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 1,9 % ve skupině užívací placebo, 1,9 % ve skupině užívací dupilumab 300 mg Q2W (jednou za dva týdny) a 1,5 % ve skupině užívací 300 mg QW (jednou týdně). Ve studii se současným podáním TKS činil podíl pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, 7,6 % ve skupině užívací placebo + TKS, 1,8 % ve skupině užívací dupilumab 300 mg Q2W + TKS a 2,9 % ve skupině užívací dupilumab 300 mg QW + TKS (současná léčba topickými kortikosteroidy). ¹

Mezi velmi časté nežádoucí účinky ve klinických studiích patří reakce v místě vpichu injekce, mezi časté infekce a infestace (konjunktivitida, orální herpes simplex), poruchy krve a lymfatického systému (eozinofilie – přechodně u <2 % pacientů), poruchy nervového systému (bolesti hlavy) a poruchy oka (alergická konjunktivitida, svědění očí a blefaritida) a velmi vzácně se mohou objevit poruchy imunitního systému (sérová nemoc či reakce podobné sérové nemoci).

Tab. 10. Souhrn posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Posuzovaná intervence	dupilumab s.c.
	<p>Je definována v SPC přípravku DUPIXENT¹, dle kterého je přípravek registrován k léčbě středně těžké až těžké atopické dermatitidy u dospělých pacientů, kteří jsou vhodnými kandidáty na systémovou terapii.</p> <p>Text indikačního omezení podmínek úhrady <u>navržený žadatelem</u> specifikuje tuto skupinu jako dospělí pacienti s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů), nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.</p> <p>Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:</p> <p>- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,</p>
cílová populace	

	<ul style="list-style-type: none"> - nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24, - v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků, - při nedostatečné adherenci na terapii, - při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách. <p>(tj. poslední linie terapie)</p> <p>Text indikačního omezení podmínek úhrady <u>navržený žadatelem Ústav akceptuje.</u></p>
postavení v aktuálních terapeutických doporučeních	<p>česká doporučení:</p> <p>nebyla OS vydána, doporučení v odborné literatuře ^{3,4,5,6,29,30} vycházejí z evropských a amerických doporučení ^{7,8,9,10,27,28}</p> <ul style="list-style-type: none"> • mírná, středně těžká až těžká AD: <ul style="list-style-type: none"> - lokální léčba (emolienca, TKS, TIM, další) (1. linie) • středně těžká až těžká AD: <ul style="list-style-type: none"> - fototerapie (2. linie) - systémová léčba: SKS, cyklosporin/jiná imunosupresiva, ATB (3. linie) - biologická léčba – zatím ve studiích, registrován = dupilumab - další: psychoterapie, klimatoterapie apod. <p>zahraniční DP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) (Wollenberg, 2018) ^{10,27,28} <p>Dupilumab = doporučen k léčbě onemocnění u pacientů se středně závažnou až závažnou AD, u nichž není topická léčba dostatečná a jiný systémový lék není vhodný (1 a), měl by být kombinován s emolencií a může být kombinován s lokálními protizánětlivými léky dle potřeby (2 b).</p> <ul style="list-style-type: none"> • ETFAD/EADV (Wollenberg et al, 2015)⁷ dupilumab indukuje a rychlé a výrazné zlepšení příznaků a příznaků AD včetně pruritu • Simpson, 2017 (Recommendations from an expert panel of the International Eczema Council) ¹⁴ <p>uvádí dupilumab mezi nejčastějšími přípravky systémové terapie (s odhad. účinností 73 %)</p>
Vhodné komparátorové terapie	BSC
Úroveň důkazů o účinnosti a bezpečnosti posuzované intervence	<p>I B – několik randomizovaných klinických studie fáze 3 klinického hodnocení (RCTs: SOLO1 a SOLO2 ((Simpson, 2016 b)¹⁸, CHRONOS (Blauvelt, 2017) ¹⁵, CAFÉ (de Bruin-Weller, 2017)¹⁶</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • signifikantně vyšší % podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi IGA 0/1, EASI-75 a/nebo zlepšení o ≥4 body NRS v týdnu 16 vs baseline, ^{1,15,17} <ul style="list-style-type: none"> ◦ (výsledky v týdnu 52 obdobné) ¹⁵ ◦ signifikantně vyšší % podíl pacientů, kteří dosáhli rychlého zlepšení NRS již ve 2. týdnu ^{1,17,18} • klinicky významné zlepšení skóre POEM a DLQI (o ≥4 body) v 16 týdnu (i v 52 týdnu ve studii CHRONOS), redukce HADS^{1,15,17}

závěr o účinnosti a bezpečnosti terapie	<ul style="list-style-type: none"> • signifikantně vyšší % podíl pacientů s dupilumabem +TKS, kteří dosáhli EASI\geq75 vs placebo+TKS (62,6 % vs 29,6 %; p <0,0001) ^{1,16} • bezpečnost Snášenlivost dupilumabu byla velmi dobrá ^{15,16} Nejčastějšími nežádoucími účinky byly reakce v místě vpichu, konjunktivitida, blefaritida a perorální herpes. ¹ Profil bezpečnosti ve studiích obdobný jako u subjektů dostávajících placebo. ^{15,16,18} Celková frekvence závažných nežádoucích účinků obdobná napříč léčenými skupinami ^{15,16,17}
zásadní limitace odborných podkladů pro účely stanovení úhrady	NENALEZENY

Referenční indikací je vzhledem k výše uvedenému léčba atopické dermatitidy.

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek nezařazený do žádné referenční skupiny.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto přípravek DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML I, kód SÚKL 0222561 a DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML II, kód SÚKL 0222565 do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není vysoce inovativní.

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:

Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.

Dle písm. b) uvedené odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle ustanovení § 27 odst. 2 obdobně.

A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Maximální cena

Přípravek podléhá regulaci maximální cenou výrobce.

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Maximální cena (Kč)/balení, návrh žadatele
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I	36 929,48
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II	36 929,48

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

- Návrh žadatele:

21,4286 mg.

- Stanovisko Ústavu:

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SPC
---	dupilumab	D11AH05	21,4286 mg	1 x denně	21,4 mg	300 mg 1x za 2 týdny

ODTD léčivé látky dupilumab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC. ¹ ODTD byla stanovena v referenční indikaci léčba těžké atopické dermatitidy.

Definovaná denní dávka (DDD) léčivé látky dupilumab byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena ve výši 21,4 mg.²

Dle platného SPC léčivého přípravku DUPIXENT ¹ je doporučená iniciační dávka dupilumabu u dospělých pacientů je 600 mg (dvě injekce po 300 mg), následovaná dávkou 300 mg každý druhý týden formou subkutánní injekce (odp. 21,4286 mg).

Aktuální evropské doporučené postupy (EFF guidelines, Wollenberg et al, 2018) ¹⁰ rovněž uvádí zahajovací dávku dupilumabu ve výši 600 mg a dávkování pro udržovací terapii 300 mg každé 2 týdny.

Výše uvedené dávkování dupilumabu je shodné s dávkováním přípravků s obsahem této látky v indikaci léčba středně těžké až těžké atopické dermatitidy, které uvádí klinické studie. ^{15,16}

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD ve výši 21,4286 mg, frekvence dávkování 1x denně (vychází z dávky 300 mg podané každé 2 týdny).

Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2

Léčivá látka dupilumab není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že uvedené léčivá látka svým složením, lékovou formou a klinickým použitím i neodpovídá žádné skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, ji Ústav nezařazuje do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Základní úhrada (Kč)/balení, návrh žadatele
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I	32 557,15
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II	32 557,15

- Stanovisko Ústavu:

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 (dále jen „přípravky“) s obsahem léčivé látky dupilumab (dále jen „posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada ve výši 942,0762 Kč za ODTD vychází z nejnižší ceny výrobce v přepočtu na ODTD referenčního přípravku DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML II (cena výrobce 26378,09811000 Kč) zjištěné ve Švédsku.

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 se silou v rámci intervalu nebo v níže specifikovaných případech i mimo interval. Dostupné přípravky jsou takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v České republice dosáhl v rozhodném období dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. v 1. čtvrtletí 2019, alespoň 3 % denních dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o prodeji přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších právních předpisů.

Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek (dále jen „DDD“). Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako při použití přepočtu přes ODTD. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž léčivou látku stanoveny různé ODTD, např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Za dostupné jsou bez ohledu na jejich tržní podíl považovány i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“), s dohodou o úhradě a první až třetí podobný přípravek k léčivé látce.

Rozhodné období je vztaženo k datu po uplynutí každých 3 kalendářních čtvrtletí po zahájení správního řízení, tedy ke dni 1. 4. 2019.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku dupilumab i pro síly mimo interval, protože jde o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

Obvyklé denní terapeutické dávky byly stanoveny způsobem popsaným v části „Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)“.

Od velkoobchodní ceny nalezené ve Švédsku (SEK) byla odečtena marže distributora 2,70 %.

Výsledná cena výrobce (SEK) byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

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. Referenčním přípravkem je DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML II zjištěný ve Švédsku.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
dupilumab	21,4286 mg	DUPIXENT 300MG INJ	300 mg	2 předplněné injekční stříkačky	26378,09811000 Kč	27,99996267

		SOL 2X2ML II		s bezpečnostním systémem		
--	--	-----------------	--	-----------------------------	--	--

* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přírážky přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **dupilumab** (ODTD 21,4286 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 10,7143 mg do 42,8572 mg

21,4286 mg (ODTD) 942,0762 Kč (26378,09811000 Kč/27,99996267)

300 mg 13189,0492 Kč (942,0762 Kč/21,4286*300)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval, jelikož se jedná o parenterální lékové formy, u kterých se k aplikaci nespotřebuje celý obsah léčivé látky v balení nebo je k aplikaci využito vyššího počtu balení přípravku.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav porovnal nejnížší cenu v přepočtu za ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnížší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnížší cena výrobce zjištěná ve Švédsku je o 8,87 % nižší než průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nebyla splněna.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), nebo b) téhož zákona.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) téhož zákona.

Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Léčivá látka dupilumab není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Ústavem stanovená výše úhrady (26 378,10 Kč) je nižší než návrh žadatele (32 557,15 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku (kódy SÚKL 0222561, 0222565) je rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepočít na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód SÚKL	Název LP	Doplňk názvu	Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I	30 540,03
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II	30 540,03

Informativní přepočít 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.

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje u posuzovaného léčivého přípravku úpravu úhrady oproti základní úhradě.

- Stanovisko Ústavu:

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb., nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje stanovit posuzovanému léčivému přípravku jednu další zvýšenou úhradu.

- Stanovisko Ústavu:

Na základě hodnocení posuzovaného přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

Dne 12. 4. 2018 byla pro účely stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku DUPIXENT žadatelem předložena analýza nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Kompletní dokumenty, jež byly Ústavu k hodnocení předloženy, jsou součástí spisu správního řízení.

Dne 3. 8. 2018 Ústav vyzval žadatele výzvou k součinnosti č. j. sukl296465/2018 k doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet a přepracování předloženého farmakoekonomického hodnocení.

Dne 17. 8. 2018 Ústav obdržel vyjádření žadatele (pod č. j. sukl307372/2018 a v režimu obchodního tajemství pod č. j. sukl307507/2018), ve kterém doplnil informace požadované ve výzvě k součinnosti poskytování informací ze dne 3. 8. 2018.

1. Nákladová efektivita

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy nákladové efektivity. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů pro rozhodnutí, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Cíl analýzy	prokázání nákladové efektivity LP DUPIXENT v indikaci závažná atopická dermatitida	ANO
Hodnocená intervence	dupilumab + podpurná léčba	ANO
Komparátor	placebo + podpurná léčba	ANO
Farmakoekonomický model	rozhodovací strom a Markovův kohortový	ANO
Perspektiva	plátce - zdravotních pojišťoven ČR	ANO
Cílová populace	dospělí pacienti se závažnou formou atopické dermatitidy (IGA 4), u kterých je systémová imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) kontraindikovaná, netolerovaná nebo nedostatečně účinná	ANO
Časový horizont	celoživotní	ANO
Typ hodnocení (parametr přínosu)	<i>cost-utility analysis</i> (QALY) <i>cost-effectiveness analysis</i> (LYG)	ANO
Údaje o účinnosti a bezpečnosti	CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 CHRONOS, Blauvelt et al., 2017	ANO
Údaje o kvalitě života	CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 CHRONOS, Blauvelt et al., 2017	ANO
Náklady	přímé náklady	ANO
Diskontní sazba	3 %	ANO
Výsledek (základní scénář) [#]	1 606 607 Kč/QALY^{a*} 1 781 946 Kč/QALY^{b*}	NE ANO
Výsledek (základní scénář dle aktuální UHR 30 540,03 Kč/bal.) [*]	1 399 248 Kč/QALY	ANO
Jednocestná analýza senzitivity	1 164 825 – 2 178 975 Kč/QALY [*]	ANO
Probabilistická analýza senzitivity	0 % [*]	ANO

Pozn.: Předložená analýza nákladové efektivity vyhovuje minimálním požadavkům na úplnost a kvalitu dle metodiky SP-CAU-028 pouze v případě, kdy vyhovují všechny uvedené dílčí parametry hodnocení, kromě případů, kdy je žádáno o 1. nebo 2. dočasnou úhradu VILP.

*prezentovaný výsledek nezohledňuje navrženou limitaci nákladů na hodnocený léčivý přípravek předloženou v režimu obchodního tajemství

#výsledky dle úhrady pro konečného spotřebitele vycházející z žadatelova návrhu JUHR (32 557,15 Kč) a) 34 625 Kč/balení b) 38 079,18 Kč/balení

- Stanovisko Ústavu:

- a. Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Žadatel pro potřeby analýzy nákladové efektivity adaptoval zdravotně-ekonomický model na podmínky ČR, jehož struktura je vhodná pro závažnou atopickou dermatitidu. Model umožňuje projekci výsledků klinických studií v léčbě závažné atopické dermatitidy a zároveň je s jeho pomocí možné kombinovat klinické výsledky s údaji o kvalitě života pacientů a náklady na jejich léčbu, přičemž uvažuje stavy, které mohou být považovány za klíčové v průběhu daného onemocnění. Ústav z těchto důvodů použití popsaného modelu akceptuje.

Odpověď na léčbu byla v úvodním rozhodovacím stromu definována jako dosažení $EASI \geq 75$ v týdnu 16, parciální odpověď jako dosažení $EASI \geq 50$ a zároveň < 75 . Pacienti, kteří v týdnu 16 dosáhli parciální odpovědi pokračovali v aktivní terapii do týdne 24, kdy byla odpověď na léčbu znovu přehodnocena. Parciální respondéři, kteří v týdnu 24 dosáhli odpovědi $EASI \geq 75$, pokračovali v terapii do týdne 52. Udržení efektu v týdnu 52 bylo definováno jako $EASI \geq 50$. Pacienti nedosahující odpovědi v kterémkoliv definovaném časovém úseku (týden 16, 24 a 52) byli převedeni na podpůrnou léčbu. Délka cyklu následného Markovova modelu byla 1 rok.

Kompletní model byl Ústavu předložen v režimu obchodního tajemství.

Analýza typu *cost-utility* s parametrem přínosu QALY byla realizována z perspektivy plátce zdravotní péče s uplatněním 3% diskontní sazby. Diskontní sazba byla jedním ze vstupů jednocestné analýzy senzitivity.

Ústav uvádí, že základní nastavení analýzy bylo zvoleno správně a odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028.

- b. Komparátor

Žadatelem zvolený komparátor – podpůrná léčba (v kombinaci s placebem) je v terapii závažné atopické dermatitidy v daném stádiu (IGA 4) a linii léčby u cílové populace pacientů přijímán jako obvyklý a současně je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Volba komparátoru je rovněž v souladu s českými doporučeními uvedenými v odborné literatuře^{3,4,5,6} vycházejícími z evropských a amerických doporučení^{7,8,9,10} (české doporučené postupy nebyly odbornou společností vydány), jak je uvedeno v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“. Ústav proto považuje zvolený komparátor za relevantní pro účely analýzy nákladové efektivity.

- c. Cílová populace

Cílovou populaci tvořili pacienti se závažnou formou atopické dermatitidy odpovídající IGA4. Definovaná cílová populace, resp. její charakteristiky se shodují s populací vstupující do farmakoekonomického modelu, populací v podkladových studiích CAFÉ a CHRONOS (populace CAFÉ like) i s populací v navrhovaném indikačním omezení.

Cílová populace byla ze 60 % tvořena muži, průměrný věk byl 38,1 let a průměrná hmotnost 75 kg. Průměrná vstupní hodnota utility byla 0,61.

- d. Časový horizont

Zvolený celoživotní časový horizont je s ohledem na charakter a průběh daného onemocnění akceptovatelný. V analýze senzitivity byla použita délka modelace 20 a 10 let.

e. Zdrojová data analýzy

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti dupilumabu (+ podpůrná léčba) v porovnání s placebem (+ podpůrná léčba) u cílové populace pacientů v léčbě závažné atopické dermatitidy (IGA4) pocházely z poolované analýzy klinických studií CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 a CHRONOS, Blauvelt et al., 2017. Tyto studie jsou detailně popsány v části *Posouzení terapeutické zaměnitelnosti*.

Tabulka 1: Pravděpodobnost odpovědi na léčbu v týdnu 16

Ukazatel účinnosti terapie	DUP q2w	SC
Pravděpodobnost dosažení EASI ≥ 75 v 16. týdnu pozorovaná v cílové populaci	0,613	0,205
Pravděpodobnost dosažení EASI ≥ 50 v 16. týdnu pozorovaná v cílové populaci	0,871	0,409
Pozn.: cílová populace = CAFÉ + CHRONOS Café like, IGA 4		

Tabulka 2: Pravděpodobnost odpovědi na léčbu v týdnu 24 u parciálních respondérů

Ukazatel účinnosti terapie	DUP q2w
Pravděpodobnost dosažení EASI ≥ 50 a <75 v 16. týdnu pozorovaná v cílové populaci	0,258
Pravděpodobnost dosažení EASI ≥ 75 v 24. týdnu u EASI ≥ 50 parciálních respondérů v 16. týdnu pozorovaná v klinické studii CHRONOS	0,912
Vypočtená pravděpodobnost dosažení EASI ≥ 75 v 24. týdnu u parciálních respondérů v cílové populaci ($=0,258 \cdot 0,912$)	0,235
Vypočtená celková pravděpodobnost odpovědi na léčbu v 24. týdnu (16tý EASI 75 + 24 tý EASI 75) v cílové populaci ($=0,613+0,235$)	0,848
Pozn.: cílová populace = CAFÉ + CHRONOS Café like, IGA 4	

Tabulka 3: Pravděpodobnost odpovědi na léčbu v týdnu 52

Ukazatel účinnosti terapie	DUP q2w	SC
Celková pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi 16. týdnu v rameni SC pozorovaná v cílové populaci		0,205
Vypočtena celková pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi v 24. týdnu v rameni DUPQ2W v cílové populaci	0,848	
Pravděpodobnost přetrvání odpovědi EASI ≥ 50 v 52. týdnu pozorovaná v klinické studii CHRONOS	0,945	0,813
Vypočtena pravděpodobnost přetrvání odpovědi EASI ≥ 50 v 52. týdnu v cílové populaci ($=0,848 \cdot 0,945$; resp. $0,205 \cdot 0,813$)	0,802	0,166
Pozn.: cílová populace = CAFÉ + CHRONOS Café like, IGA 4		

Žadatel v základním scénáři předpokládá pokles klinického efektu dupilumabu v čase na úrovni 98 % pro druhý rok modelace až po 92 % v pátém a každém dalším roce. Obdobně pak pro rameno BSC na 37 % v druhém roce, 9 % v třetím roce a 0 % v třetím a každém dalším roce. Pokles klinického efektu v čase byl založen na dotazníkovém šetření provedeném ve Velké Británii podle vzoru ze studie McKenna et. al, 2009.²⁵

Dne 3. 8. 2018 Ústav vyzval žadatele k upřesnění postupu kalkulace pravděpodobností dosažení odpovědí v týdnech 16, 24 a 52 u definované cílové populace, které vstupovaly do farmakoekonomického modelu. Dále Ústav požadoval upřesnění postupu kalkulace míry ročního ukončení léčby dupilumabem (5,1 %) a předložení evidence pro odvození poklesu klinického efektu v čase.

Ústav uvádí, že žadatel všechny požadavky Ústavu zodpověděl v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 17. 8. 2018 a dále žadatel v režimu obchodního tajemství předložil požadovanou analýzu subpopulací pacientů ze studií CAFÉ a CHRONOS (Café-like) a údaje z panelu expertů z Velké Británie, na základě jeho výsledků byl pokles klinického efektu odvozen.

Pro ošetření nejistoty s poklesem klinického efektu v čase žadatel předložil alternativní scénář s modelovaným poklesem účinnosti placeba na základě analýzy dat studie CHRONOS (čas do záchranné terapie nebo vypovězení souhlasu). V tomto scénáři byl modelován pokles klinického efektu placeba na 18 % v prvním roce až 4 % v pátém a každém dalším roce. Hodnota ICER oproti základnímu scénáři vzrostla o 0,4 % na 1 613 843 Kč/QALY.

K nejistotě poklesu klinického efektu se Ústav vyjadřuje více v části *h. Nejistota a analýzy senzitivity*.

Ústav údaje o účinnosti hodnocené a komparované intervence pocházející ze studií CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 a CHRONOS, Blauvelt et al., 2017, akceptuje.

Údaje o kvalitě života

Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studií CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 a CHRONOS, Blauvelt et al., 2017. V těchto studiích byla kvalita života měřena pomocí metody EQ-5D.

Tabulka 4: Hodnoty utilit získané regresním modelem použité v základním scénáři

zdrojová populace				Dupilumab	SC
stav	studie	závažnost onemocnění	EASI	výsledná hodnota utilit	výsledná hodnota utilit
všichni pacienti bez ohledu na odpověď	CAFÉ + CCL	IGA 4	nerozhoduje	0,846	0,683
respondéři	CAFÉ + CCL	IGA 4	EASI 75	0,884	---
respondéři a parciální respondéři	CAFÉ + CCL	IGA 4	EASI 50	0,883	---

Dne 3. 8. 2018 Ústav vyzval žadatele k upřesnění postupu odvození utilit u populace parciálních respondérů a u pacientů s odpovědí EASI \geq 50 po 52. týdnu modelace.

Ústav uvádí, že žadatel všechny požadavky Ústavu zodpověděl v odpovědi na výzvu k součinnosti ze dne 17. 8. 2018 a přeložil scénář, kdy u populace respondérů (parciálních i kompletních) byla po 16. týdnu aplikována hodnota utility odpovídající EASI \geq 50. Tato změna neměla na hodnotu ICER prakticky žádný vliv.

V analýze senzitivity žadatel představil alternativní scénář založený na setu utilit získaném pozorovanou změnou oproti výchozí hodnotě. ICER v tomto scénáři byl oproti základnímu scénáři o 15 % nižší.

Ústav údaje o kvalitě života pacientů se závažnou formou atopické dermatitidy pocházející ze studií CAFÉ, de Bruin-Weller et al., 2017 a CHRONOS, Blauvelt et al., 2017, akceptuje.

f. Náklady (*costing*)

V souladu se zvolenou perspektivou plátce žadatel v analýze nákladové efektivity uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii, administraci LP, management nežádoucích účinků, návštěvy lékaře a následnou léčbu u non-respondérů. Údaje o čerpání péče (*resource use*) pochází z vlastního mapování managementu pacientů trpících závažnou atopickou dermatitidou. Jednotkové náklady žadatel převzal z platného Seznamu hrazených léčivých přípravků (SCAU180301) a platné legislativy. Náklady na hodnocenou intervenci vycházely z konečné úhrady ve výši 34 625 Kč/balení. Ústav uvádí, že žadatel předmětným léčivým přípravkům navrhuje jádrovou úhradu ve výši 32 557,15 Kč, což odpovídá konečné úhradě 38 079,18 Kč/balení, nikoliv 34 625 Kč/balení.

Aktuální výše úhrady LP DUPIXENT kalkulovaná dle vnější cenové reference však činí 30 540,03 Kč/balení, což je pokles o cca 12 % oproti nákladům uvažovaným žadatelem.

Ústav proto uvádí, že akceptuje žadatelem uvažované náklady.

Žadatel dále v režimu obchodního tajemství předložil alternativní scénář, kde uvažuje navržené cenové ujednání na hodnocený léčivý přípravek.

Ústav po vydání 1. hodnotící zprávy obdržel vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a VZP ČR, která potvrzují, že dohoda o limitaci nákladů, kterou žadatel uvažuje v alternativních scénářích analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet předložených v režimu obchodního tajemství, byla uzavřena.

Ústav proto pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet hodnocené intervence považuje za relevantní scénáře s limitací nákladů.

g. Výsledek

Předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 1,61 mil. Kč/QALY. Ústav tento výsledek z důvodů nesprávně kalkulované úhrady pro nepovažuje za relevantní a provedl přepočtení s výší konečné úhrady 38 079,18 Kč/balení, která odpovídá návrhu žadatele. Hodnota ICER by tak činila 1,78 mil. Kč/QALY.

Ústav uvádí, že z důvodu poklesu nákladů na dupilumab dle vnější cenové reference o cca 12 %, než v analýze uvažoval žadatel, bude výsledná hodnota ICER nižší a bude činit cca 1,40 mil. Kč/QALY.

Výsledek alternativního scénáře vycházející z návrhu limitace nákladů a označený za obchodní tajemství leží pod hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY. Ústav tento scénář z výše uvedených důvodů považuje za relevantní pro hodnocení nákladové efektivity.

h. Nejistota a analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením nákladové efektivity hodnocené intervence žadatel přeložil jednocestnou, probabilistickou analýzu senzitivity a analýzu scénářů.

V jednocestné analýze senzitivity žadatel testoval vliv všech parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení nákladové efektivity. Nejvlivnější parametrem byla diskontace nákladů (1,37 resp. 2,18 mil. Kč/QALY) a přínosů (1,16 resp. 1,90 mil. Kč/QALY) a vstupní hodnota utility (1,41 resp. 1,87 mil. Kč/QALY).

V rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity žadatel představil graf cost-effectiveness plot (CEP) a křivku cost-effectiveness acceptability curve (CEAC). Z předložené CEAC vyplynulo, že při nastavení hranice na akceptovatelnou hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY lze dupilumab považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 0 %.

V analýze scénářů žadatel testoval vliv převedení parciálních respondérů na podpůrnou terapii v týdnu 16 (1,63 mil. Kč/QALY), změnu definice odpovědi na $EASI \geq 50$ (1,61 mil. Kč/QALY), změnu stanovení utilit - rozdíl oproti výchozí hodnotě (1,37 mil. Kč/QALY), neuvažovaný pokles klinického efektu (2,14 mil. Kč/QALY) a zkrácení časového horizontu na 20 a 10 let (1,62 resp. 1,67 mil. Kč/QALY).

Ústav uvádí, že nevlivnějším vstupním parametrem předložené analýzy byl pokles klinického efektu v čase. Ústav souhlasí s žadatelem, že jeho úplné zanedbání nepředstavuje realistický scénář analýzy nákladové efektivity, neboť v reálném světě udržení klinického efektu placebo nelze předpokládat. Ústav dodává, že alternativní scénář předložený Ústavu v odpovědi na výzvu k součinnosti, který modeloval pokles účinnosti na základě dat studie CHRONOS (extrapolace dle Weibull) byl agenturou NICE rovněž posuzován a označen jako jeden ze dvou nejpravděpodobnějších scénářů. Za druhý pravděpodobný scénář byla označena rovněž modelace na základě dat studie CHRONOS, avšak pokles byl kalkulovaný podle hodnoty roční míry záchranné terapie nebo ukončení studie. Ústav konstatuje, že předložený scénář s uvažovaným poklesem klinického efektu placebo v čase odvozený od extrapolace času do záchranné terapie nebo přerušení studie považuje za preferovaný postup před aplikací roční míry.

Pro úplnost Ústav uvádí, že provedl modelace s alternativním nastavením poklesu klinického efektu placebo. Při nastavení základního scénáře dle NICE (75 %, 50 %, 25 % a 0 %) resp. poklesu na základě roční míry ze studie CHRONOS (43 %, 18 %, 8 % a 3 %) a při uvažování výše nákladů dle cenového ujednání navrženého žadatelem v režimu obchodního tajemství, se hodnota ICER významně neodlišovala od základního scénáře předloženého žadatelem a ani v jednom scénáři nepřesáhla hranici 1,2 milionů Kč/QALY.

Detailní popis ohledání farmakoekonomického modelu je uveden v dokumentu „Protokol_k_FEM-DUPIXENT_SUKLS189738_2018“²⁸.

Ústav uzavírá, že tyto scénáře lze považovat za dostatečné pro ošetření nejistoty spjaté s poklesem klinického efektu.

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložených analýz senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením nákladové efektivity dupilumabu byla v dostatečné míře diskutována.

i. Limitace analýzy

Ústav v předložené analýze nenalezl zásadní limitace, jež by znemožňovaly relevantně posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence.

j. Závěr

V předložené analýze nákladové efektivity žadatel srovnával náklady a přínosy dupilumabu v kombinaci s podpůrnou léčbou v porovnání s placebem v kombinaci s podpůrnou léčbou komparátorem v léčbě závažné atopické dermatitidy u dospělých pacientů se závažnou formou atopické dermatitidy, u kterých je systémová imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) kontraindikovaná, netolerovaná nebo nedostatečně účinná v podmínkách České republiky.

Ústavu dne 15. 3. 2019 a dne 23. 4. 2019 byla doručena vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a VZP ČR, ve kterých uvedené zdravotní pojišťovny sdělují Ústavu, že přijaly cenovou nabídku držitele rozhodnutí o registraci a souhlasí s ní. Na základě vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a VZP ČR považuje Ústav nákladovou efektivitu předmětného přípravku DUPIXENT za prokázanou.

K použité akceptovatelné hranici poměru nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správní řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy proběhlých správních řízení vyplynulo, že 97 % terapeutických postupů má tento poměr nižší než 1,2 milionu Kč/QALY. Terapeutické postupy s poměrem nákladů a přínosů pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY tak lze považovat za nákladově efektivní, neboť splňují podmínku danou ustanovením § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění. Detailní popis provedené analýzy je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

2. Analýza dopadu na rozpočet

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy dopadu na rozpočet. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů pro rozhodnutí, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru					Splnění požadavků na hodnocení
Hodnocená intervence	dupilumab + podpůrná léčba					ANO
Komparátor	podpůrná léčba					ANO
Zdroj údajů o počtu pacientů	Jiráková et al., 2010 Mapování managementu AD v ČR GLOBAL AWARE report Germany					ANO
Náklady	přímé (shodné jako v NEF)					ANO
Výsledek [#]	120,7–192,2 mil. Kč v prvním až pátém roce ^{a*} 132,8–211,4 mil. Kč v prvním až pátém roce ^{b*}					NE ANO
Rok	1	2	3	4	5	
Počet pacientů vhodných k léčbě	923	926	928	931	934	
Penetrace na trh (zahájení terapie)	35 %	20 %	10 %	6 %	4 %	
Dopad na rozpočet (mil. Kč)*	120,7	168,0	184,8	191,2	192,2	
Dopad na rozpočet dle aktuální UHR 30 540,03 Kč (mil. Kč)*	106,5	148,2	163,0	168,6	169,5	
Minimum (mil. Kč)	60,3	84,0	92,4	95,6	96,1	
Maximum (mil. Kč)	138,0	199,4	229,6	248,8	261,9	

*prezentovaný výsledek nezhledňuje navrženou limitaci nákladů na hodnocený léčivý přípravek předloženou v režimu obchodního tajemství

#výsledky dle úhrady pro konečného spotřebitele vycházející z žadatelova návrhu JUHR (32557,15 Kč) a) 34 625 Kč/balení b) 38 079,18 Kč/balení

- Stanovisko Ústavu:

- a. Počty pacientů

Žadatel odhadl počet pacientů vhodných na terapii dupilumabem tak, že na počet dospělých obyvatel ČR (8 717 726) aplikoval hodnotu prevalence (3 %) z publikace Jiráková et al., 2010²⁶ žadatel, podíl pacientů s těžkou formou onemocnění (aplikováno 10 %, zjištěno 5–10 %) zjištěnou při mapování managementu AD v České republice a podíl pacientů vhodných na léčbu dupilumabem (3,5 %) při navrženém indikačním omezení (tj. pacienti u kterých je systémová léčba imunosupresivy neúčinná, netolerovaná nebo kontraindikovaná) zjištěný při mapování počtu vhodných pacientů v Německu.

Ústav akceptuje postup a odhad velikosti cílové populace na základě údajů z publikace Jiráková et al., 2010, mapování managementu AD v České republice provedeného žadatelem a mapování počtu pacientů vhodných pro léčbu dupilumabem provedeném v Německu.

Penetraci léčivého přípravku ve smyslu zahájení terapie LP DUPIXENT na trh žadatel odhadl na 35–4 % v prvním až pátém roce, což odpovídá celkem 75 % léčených pacientů v průběhu 5 let. V analýze senzitivity byl představen scénář, kde byly všichni pacienti během 5 let odléčeni.

Ústav míru penetrace, resp. odhadovaný počet skutečně léčených pacientů s ohledem charakter onemocnění a potenciál hodnocené intervence považuje za akceptovatelný a očekávatelný.

- b. Komparátor

Ústav považuje zvolený komparátor – podpůrnou léčbu za relevantní komparátor pro analýzu dopadu do rozpočtu.

- c. Náklady a jejich kalkulace

V souladu se zvolenou perspektivou plátce žadatel v analýze nákladové efektivity uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii, administraci LP, management nežádoucích účinků, návštěvy lékaře a následnou léčbu u non-respondérů. Údaje o čerpání péče (*resource use*) pochází z vlastního mapování managementu pacientů trpících závažnou atopickou dermatitidou. Jednotkové náklady žadatel převzal z platného Seznamu hrazených léčivých přípravků (SCAU180301) a platné legislativy. Náklady na hodnocenou intervenci vycházely z konečné úhrady ve výši 34 625 Kč/balení. Struktura a výše nákladů byly totožné jako v analýze nákladové efektivity. Ústav uvádí, že žadatel předmětným léčivým přípravkům navrhuje jádrovou úhradu ve výši 32 557,15 Kč, což odpovídá konečné úhradě 38 079,18 Kč/balení, nikoliv 34 625 Kč/balení.

Aktuální výše úhrady LP DUPIXENT kalkulovaná dle vnější cenové reference však činí 30 540,03 Kč/balení, což je pokles o cca 12 % oproti nákladům uvažovaným žadatelem.

Ústav proto uvádí, že akceptuje žadatelem uvažované náklady.

Žadatel dále v režimu obchodního tajemství předložil alternativní scénář, kde uvažuje navržené cenové ujednání na hodnocený léčivý přípravek.

Ústavu po vydání 1. hodnotící zprávy obdržel vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a VZP ČR, která potvrzují, že dohoda o limitaci nákladů, kterou žadatel uvažuje v alternativních scénářích analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet předložených v režimu obchodního tajemství, byla uzavřena.

Ústav proto pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet hodnocené intervence považuje za relevantní scénáře s limitací nákladů.

d. Výsledek

Předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 120,7–192,2 mil. Kč v prvním až pátém roce. Ústav tento výsledek z důvodu nesprávně kalkulované úhrady pro nepovažuje za relevantní a provedl přepočtení s výší konečné úhrady 38 079,18 Kč/balení, která odpovídá návrhu žadatele. Dopad na rozpočet by tak činil 132,8–211,4 mil. Kč v prvním až pátém roce.

Ústav uvádí, že z důvodu poklesu nákladů na dupilumab dle vnější cenové reference o cca 12 %, než v analýze uvažoval žadatel, bude výsledná hodnota dopadu na rozpočet nižší, tj. cca 107–170 mil. Kč.

Výsledek alternativního scénáře vycházející z návrhu limitace nákladů a označený za obchodní tajemství je nižší.

e. Analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením dopadu na rozpočet dupilumabu žadatel přeložil jednocestnou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity žadatel testoval vliv všech parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení dopadu na rozpočet. Největší vliv na výsledek měla změna počtu indikovaných pacientů $\pm 50\%$ (181–288 mil. Kč resp. 60–96 mil. Kč) a změna penetrace na trh $\pm 25\%$, tj. celková proléčenost 100 resp. 50 % (138–262 mil. Kč resp. 69–131 mil. Kč).

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložené analýzy senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením dopadu na rozpočet dupilumabu byla v dostatečné míře diskutována.

f. Závěr

V předložené analýze žadatel odhadoval dopad do rozpočtu při vstupu dupilumabu do systému veřejného zdravotního pojištění v České republice.

Na základě scénáře předloženého žadatelem lze předpokládat, že v následujícím pěti letech bude léčivým přípravkem DUPIXENT léčeno 323–694 pacientů, což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 107–170 mil Kč v prvním až pátém roce. Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný.

Ústav dále uvádí, že na základě dohody o limitaci nákladů, kterou žadatel předložil v režimu obchodního tajemství, bude výsledný dopad na rozpočet nižší.

Ústav uvádí, že pro účely posouzení výše dopadu na rozpočet v souladu s dosavadní rozhodovací praxí Ústavu, nedohledal správní řízení vedená s léčivými přípravky určenými k terapii atopické dermatitidy.

Ústav proto dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných onemocnění (kožní onemocnění ovlivnitelná biologickou léčbou) a tímto postupem identifikoval 6 správních řízení.

Tabulka: Správní řízení vedená s léčivými přípravky k terapii obdobných onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS77313/2014	XOLAIR	chronická spontánní	35–65 milionů Kč

		urtikarie	
SUKLS274182/2016	XOLAIR	chronická spontánní urtikarie	3–10 milionů Kč
SUKLS35293/2015	COSENTYX	psoriáza	neutrální
SUKLS121757/2015	HUMIRA	psoriáza u dětí	4–19 milionů Kč
SUKLS30346/2016	COSENTYX	psoriáza	Dohoda s plátcí
SUKLS198385/2015	HUMIRA	hidradenitis suppurativa	41–62 milionů Kč

Ústav konstatuje, že ve správních řízeních SUKLS77313/2014 (XOLAIR) a SUKLS198385/2015 (HUMIRA) akceptoval dopady na rozpočet nižší než v předmětném správním řízení.

Předpokládaný dopad na rozpočet ve výši 107–170 milionů Kč, lze proto v kontextu dosavadní rozhodovací praxe Ústavu považovat za vysoký.

Ústavu dne 15. 3. 2019 byla doručena vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a dne 23. 4. 2019 vyjádření VZP ČR, ve kterých uvedené zdravotní pojišťovny sdělují Ústavu, že přijaly cenovou nabídku držitele rozhodnutí o registraci a souhlasí s ní.

S ohledem na výše uvedené Ústav konstatuje, že náklady na hodnocený léčivý přípravek byly ovlivněny cenovými ujednáními, se kterými zdravotní pojišťovny souhlasily. Dopad na rozpočet tak lze považovat za akceptovatelný.

Podmínky úhrady

- Návrh žadatele:

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy **po selhání (nedostatečné účinnosti)** alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů, **nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni** z důvodu intolerance nebo kontraindikace).

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení **nejméně EASI-50** v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod **EASI-50** při dvou po sobě následujících kontrolách.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivých přípravků vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2, § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto jim Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adherenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

Odůvodnění:

Stanovené podmínky úhrady vychází z návrhu žadatele.

Ústav stanovil v podmínkách úhrady omezení pro pacienty s těžkou formou atopické dermatitidy (IGA 4, SCORAD ≥ 50 nebo trvalý AE), a to v souladu s podklady předloženými žadatelem (farmakoekonomické analýzy). Rovněž ve studii CAFÉ¹⁶ zahrnující cílovou populaci nejlépe odpovídající návrhu žadatele, byli zahrnuti pacienti s těžkou formou atopické dermatitidy.

Ústav doplnil do textu indikačního omezení jako kritérium účinnosti pro pokračování léčby dosažení nejméně EASI-50 po 16 týdnech od zahájení terapie a EASI 75 po 24 týdnech od zahájení terapie a dosažení EASI nejméně 50 při každých dvou po sobě následujících kontrolách (provedených nejméně každých 24 týdnů).

Redukce skóre EASI minimálně o 50 % oproti začátku léčby je považována za adekvátní odpověď na terapii, která vychází z klinických studií.^{15,16}

Účinnost terapie se v klinických studiích verifikuje v týdnu 16, současně u řady pacientů byl nástup maximálního pozitivního efektu pozorován až do týdne 24, což vyplývá ze studie fáze 3 – CHRONOS (Blauvelt, 2017).¹⁵

Stanovené podmínky úhrady vychází z výsledků registračních studií^{15,16,18}, které prokázaly účinnost a bezpečnost přípravku DUPIXENT v indikaci středně těžká až těžká atopická dermatitida a jsou v souladu s SPC¹ posuzovaného léčivého přípravku.

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, 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 centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

K výroku č. 1

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil** léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I

maximální cenu ve výši 33 047,77 Kč.

Do cenového srovnání byly zahrnuty přípravky s ohledem na držitele registračního rozhodnutí, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž odchylka ve velikosti balení není větší než 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ve Finsku byla zohledněna cenová reference poskytnutá účastníkem řízení.

Od velkoobchodní ceny nalezené v Dánsku (DKK) byla odečtena marže poskytnutá účastníkem řízení.

Ve Velké Británii byla zohledněna cenová reference poskytnutá účastníkem řízení.

Přehled přepočtů zahraničních cen na ceny výrobce a informační zdroje jsou součástí spisové dokumentace tohoto správního řízení.

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 1. čtvrtletí 2019.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše. Země s nejnižší zjištěnou cenou výrobce přepočtenou na velikost balení posuzovaného přípravku jsou v pořadí od nejnižší ceny následující: Finsko (29 164,99 Kč), Dánsko (32 736,17 Kč), Velká Británie (37 242,16 Kč). Při stanovení maximální ceny nebyl aplikován postup pro vysoce inovativní léčivé přípravky dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Nejnižší cena výrobce posuzovaného přípravku zjištěná v zemi referenčního koše není nižší o více než 20 % než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce tohoto přípravku v ostatních zemích referenčního koše. Cena vypočtená dle průměru cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	návrh žadatele
0222561	DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML I	33 047,77 Kč	36 929,48 Kč

Návrh žadatele není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

K výroku č. 2

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařadil** léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222561	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML I

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné referenční skupině dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 26 378,10 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 (26 378,10 Kč) je nižší než návrh žadatele (32 557,15 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adhezenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

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 č. 3

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil** léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

maximální cenu ve výši 29 310,74 Kč.

Do cenového srovnání byly zahrnuty přípravky s ohledem na držitele registračního rozhodnutí, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž odchylka ve velikosti balení není větší než 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ve Švédsku byla zohledněna cenová reference poskytnutá účastníkem řízení.

Ve Finsku byla zohledněna cenová reference poskytnutá účastníkem řízení.

Od velkoobchodní ceny nalezené ve Slovinsku (EUR) byla odečtena degresivní obchodní přírážka distributora.

Přehled přepočtů zahraničních cen na ceny výrobce a informační zdroje jsou součástí spisové dokumentace tohoto správního řízení.

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 1. čtvrtletí 2019.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše. Země s nejnižší zjištěnou cenou výrobce přepočtenou na velikost balení posuzovaného přípravku jsou v pořadí od nejnižší ceny následující: Švédsko (26 928,42 Kč), Finsko (29 164,99 Kč), Slovinsko (31 838,82 Kč). Při stanovení maximální ceny nebyl aplikován postup pro vysoce inovativní léčivé přípravky dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Nejnižší cena výrobce posuzovaného přípravku zjištěná v zemi referenčního koše není nižší o více než 20 % než průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce tohoto přípravku v ostatních zemích referenčního koše. Cena vypočtená dle průměru cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	návrh žadatele
0222565	DUPIXENT 300MG INJ SOL 2X2ML II	29 310,74 Kč	36 929,48 Kč

Návrh žadatele není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

K výroku č. 4

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařadil** léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0222565	DUPIXENT	300MG INJ SOL 2X2ML II

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné referenční skupině dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 26 378,10 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 (26 378,10 Kč) je nižší než návrh žadatele (32 557,15 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění **takto**:

S

P: Dupilumab je hrazen dospělým pacientům s těžkou formou atopické dermatitidy po selhání (nedostatečné účinnosti) alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pacientů, kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace.

Úspěšnost terapie se vyhodnotí po 16 a po 24 týdnech od zahájení léčby a dále nejméně každých 24 týdnů, a bude ukončena v těchto případech:

- nedosažení nejméně EASI-50 v týdnu 16,
- nedosažení nejméně EASI-75 v týdnu 24,
- v případě výskytu nevládnutelných nežádoucích účinků,
- při nedostatečné adhezenci na terapii,
- při poklesu účinnosti pod EASI-50 při dvou po sobě následujících kontrolách.

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 těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 předběžně 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 Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová v. r.
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 10.5. 2019
Vyhotoveno dne 10.5.2019

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová