



Vyvěšeno dne: 21. 9. 2020

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem 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 § 39i odst. 1 písm. b), § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

Roche Registration GmbH

HRB 717155

Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen

Spolková republika Německo

Zastoupen:

ROCHE s.r.o.

IČ: 49617052

Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8

(dále jen „ROCHE“)

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, Vinohrady, 130 00 Praha 3

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

Polní 331, 273 53 Hostouň

taktoÚstav na základě **žádosti o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:**

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0027394	PEGASYS	135MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J
0027396	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J
0168404	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML

(dále jen „PEGASYS“)

podané dne **29. 6. 2020** účastníky řízení: Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, IČ: 47672234, Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava – Vítkovice, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, RBP, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkovicová 967/108, 710 00 Slezská Ostrava, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, IČ: 47114975, Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, IČ: 46354182, Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, IČ: 47114304, Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, zastoupenými Ing. Marcelou Malinovou, Polní 331, Hostouň (dále společně jen „žadatel“ nebo „Svaz ZP“)

po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS162143/2020 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 9, § 39b a § 39c zákona o veřejném zdravotním pojištění

1.

zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0027394	PEGASYS	135MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální**, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku nemění úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 2 930,07 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto **léčivému přípravku mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotiky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

2.

zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0027396	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku nemění úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 3 906,76 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. tomuto **léčivému přípravku mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotyky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

3.

zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0168404	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální**, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku nemění úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 3 906,76 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. tomuto **léčivému přípravku mění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovuje takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotyky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Odůvodnění

Dne **29. 6. 2020** Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků PEGASYS. Doručení žádosti bylo zahájeno správní řízení pod sp. zn. SUKLS162143/2020.

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. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne **21. 8. 2020** vydal Ústav pod č. j. sukl210861/2020 Výzvu k součinnosti adresovanou účastníkům řízení, ve které účastníky řízení vyzval k předložení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet za účelem posouzení možnosti stanovení úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění léčivým přípravkům s obsahem léčivé látky pegylovaný interferon alfa-2a (LP PEGASYS) v požadovaných hematologických indikacích (Ph-negativní myeloproliferace) ve srovnání s hrazenou terapií nepegylovaným/klasickým interferonem alfa-2a (LP ROFERON-A). Dále vyzval účastníky k vyjádření se ke způsobu a výši úhrady

léčivých přípravků PEGASYS v požadovaných hematologických indikacích a k předložení počtu pacientů v předmětných indikacích, jimž byla hrazena léčba těmito přípravky v letech 2018-2020.

Dne **24. 8. 2020** Ústav zaslal pod č. j. sukl212907/2020 žádost o odborné stanovisko adresované České hematologické společnosti ČLS JEP (ČHS), ve které odbornou společnost požádal o specifikaci dávkování léčivých přípravků ROFERON-A a PEGASYS v současné klinické praxi u Ph-negativních myeloproliferací. Dále Ústav požádal o verifikaci odhadovaného počtu pacientů vhodných k léčbě LP PEGASYS v požadovaných hematologických indikacích a o vyjádření se k otázce, zda jsou pacienti přípravky PEGASYS v předmětných indikacích v současné době v klinické praxi léčení a jak jsou hrazeny či vyúčtovány zdravotním pojišťovnám.

Dne **25. 8. 2020** Ústav obdržel pod č. j. sukl214266/2020 odpověď účastníka ROCHE na Výzvu k součinnosti ze dne 21. 8. 2020.

Ve svém podání účastník ROCHE čestně prohlásil, že aktuálně disponuje skladovými zásobami LP ROFERON-A (doplňek názvu 9MIU/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML, kód SUKL 0016554) přibližně na dva měsíce, a že po vyprodání těchto zásob již nebude LP ROFERON-A na český trh dále dodáván z důvodu ukončení jeho výroby. Z tohoto důvodu držitel pokládá požadavek Ústavu na vypracování analýz nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu za nedůvodný. Nadto držitel ani nedisponuje potřebnými daty.

Ústav vzal informaci o plánovaném ukončení dodávek na vědomí, nicméně upozorňuje, že ukončení dodávek LP ROFERON-A (doplňek názvu 9MIU/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML, kód SUKL 0016554) dosud nebylo Ústavu ohlášeno, jak vyplývá z „Přehledu hlášení“ dostupného na webových stránkách Ústavu (<http://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php?a=search>), kde byl přípravek s kódem 0016554 k datu vydání hodnotící zprávy uveden jako LP nahrazující přípravek s kódem 0016555, pro který bylo ukončení dodávek ohlášeno. Jelikož ve správních řízeních vedených Ústavem je rozhodující aktuální stav, nebyl k datu vydání hodnotící zprávy považován LP ROFERON-A (doplňek názvu 9MIU/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML, kód SUKL 0016554) za nedostupný, a proto nebylo možné terapii přípravkem PEGASYS vyhodnotit jako jedinou možnost léčby.

Ústav rovněž bere na vědomí skutečnost, že účastník ROCHE nedisponuje požadovanými farmakoekonomickými analýzami.

Ústav dále dodává, že dle „Přehledu hlášení“ dostupného na webových stránkách Ústavu (<http://www.sukl.cz/modules/marketreport/index.php?a=search>) má LP ROFERON-A (doplňek názvu 9MIU/0,5ML INJ SOL ISP 1X0,5ML, kód SUKL 0016554) k datu vydání rozhodnutí nahlášeno ukončení dodávek na trh.

Dne **7. 9. 2020** Ústav obdržel pod č. j. sukl225220/2020 odpověď Svaz ZP na Výzvu k součinnosti (č. j. sukl210861/2020). Ve svém podání žadatel odkazuje na výše uvedenou reakci účastníka ROCHE a (mimo jiné) doplňuje časový vývoj přehledu distribuovaných balení LP ROFERON-A (kód SUKL 0016554), ze kterého je patrné výrazné snížení počtu balení oproti minulému roku. Podle kalkulace žadatele pak počet 315 distribuovaných balení odpovídá pouze 23 pacientům s tím, že dle Červené knihy je v požadovaných indikacích léčeno 230 – 250 pacientů (přípravkem ROFERON je tedy léčeno pouze kolem 10 % pacientů). S ohledem na uvedené má žadatel za to, že není třeba dokládat nákladovou efektivitu a bližší údaje o dopadu na rozpočet.

Ústav bere stanovisko žadatele na vědomí a odkazuje na své vypořádání k podání účastníka ROCHE uvedené výše.

Dne **7. 9. 2020** Ústav obdržel pod č. j. sukl226368/2020 odpověď účastníka Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, IČ: 41197518, Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3 (dále jen „VZP“). Ve svém podání účastník uvádí, že nedisponuje potřebnými podklady pro předložení farmakoekonomických analýz. Účastník Ústavu dále poskytl informace o počtu pacientů, kterým byl LP PEGASYS schvalován ve výši stanovené úhrady:

Tabulka 1 – počet pojištěnců VZP ČR s Ph negativním myeloproliferativním onemocněním

Počet pacientů	2018	2019	2020*
D45	2	6	6
D473		4	5
D474		3	5
Celkem	2	13	16

*k datu 3. 9. 2020

K podání účastníka VZP Ústav uvádí, že bere na vědomí schvalování úhrady LP PEGASYS ve výši stanovené úhrady přípravku i informaci o počtu pacientů (pojištěnců VZP), kterým byla léčba tímto přípravkem schvalována revizními lékaři.

Dne **7. 9. 2020** Ústav obdržel do spisu pod č. j. sukl226247/2020 odborné stanovisko ČHS. Ve své odpovědi se odborná společnost vyjadřuje k dávkování nepegylované a pegylované formy interferonu alfa-2a u Ph-negativních myeloproliferací (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza), jako „3 MIU 3x týdně“ u nepegylovaného interferonu a „45 mikrogramů týdně či 90-180 mikrogramů aplikované 1x za 14 dní“ u peginterferonu.

Odborná společnost specifikuje rovněž odhad počtu pacientů vhodných k léčbě LP PEGASYS, který je v souladu s odhadem předloženým žadatelem (105 pacientů s polycytemia vera, obdobný počet pacientů s esenciální trombocytémií a přibližně 20 pacientů s primární myelofibrózou, celkem tedy 230-250 pacientů). K uvedenému doplňuje, že v léčbě polycytemia vera preferuje terapii ropeginterferonem alfa2 b (LP BESREMI), jelikož tento přípravek má jako jediný interferonový přípravek indikaci polycytemia vera uvedenou ve svém SPC. Odborná společnost dále uvádí, že LP PEGASYS v indikaci Ph-negativních myeloproliferací je v současné době v klinické praxi používán na klinických pracovištích v rámci České republiky a je hrazen plátcí na základě schválení revizního lékaře s mimořádnou úhradou pro konkrétního pacienta dle ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ke stanovisku odborné společnosti Ústav uvádí, že LP BESREMI dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění a ani s ním nejsou v současné době vedena žádná správní řízení (o stanovení výše a podmínek úhrady). Informace poskytnuté odbornou společností o počtu pacientů indikovaných k terapii LP PEGASYS v indikaci Ph-negativních myeloproliferací i o dávkovacím režimu LP PEGASYS a ROFERON-A v předmětných indikacích vzal Ústav na vědomí a dále odkazuje na část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne **15. 9. 2020** Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl234243/2020, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl234265/2020 ze dne 15. 9. 2020. Současně byli účastníci 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 Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **17. 9. 2020** Ústav obdržel podání účastníka Svaz ZP, ve kterém se vzdává vyjádření se k hodnotící zprávě.

Dne **17. 9. 2020** Ústav obdržel podání účastníka ROCHE, ve kterém se vzdává vyjádření se k hodnotící zprávě.

Dne **18. 9. 2020** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se v předmětném správním řízení.

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

Dne **18. 9. 2020** Ústav obdržel podání společnosti AOP Orphan Pharmaceuticals AG, FN 237770, Wilhelminenstraße 91/IIlf, A-1160 Wien, Rakouská republika, zastoupené MUDr. Veronikou Chicevičovou, Frnaty Kocourka 4a/2377, 150 00 Praha 5 (dále jen „společnost AOP“), která je držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku BESREMI. Společnost AOP se domáhá účastenství v předmětném správním řízení, neboť se cítí být přímo dotčen na svých právech s ohledem na to, že jeho léčivý přípravek BESREMI je pro léčbu pravé polycytémie registrován v České republice a jedná se tak o on-label terapii.

Společnost AOP uvádí, že Svaz ZP své žádosti a též účastník řízení ROCHE ve svém vyjádření ze dne 25. 8. 2020 zcela opomíjejí existenci a dostupnost registrované on-label terapie pro léčbu pravé polycytémie, kterou je v současné době léčivý přípravek BESREMI. Společnost AOP by ráda tyto skutečnosti doplnila, stejně jako již uvedla odborná společnost ČHS ve svém vyjádření ze dne 31. 8. 2020, a to zejména, že na trhu je momentálně obchodován léčivý přípravek BESREMI s obsahem účinné látky ROPEGINTERFERON ALFA-2B, který „má jako jediný ze skupiny interferonů v SPC léčbu pacientů polycytemia vera“ (citováno z vyjádření ČHS). Existenci jediné registrované terapie pro pacienty s PV akcentuje ČHS i dále ve svém vyjádření: „u pacientů s pravou polycytémií by mělo být používání léčivo Besremi“. Jednak z vyjádření ČHS, dále ze znění SPC léčivých přípravků BESREMI, je jednoznačné, že léčivým přípravkům PEGASYS nelze stanovit výši a podmínky úhrady v indikaci PV, jelikož je zde na trhu dostupná on-label terapie léčivými přípravky BESREMI. Léčivé přípravky BESREMI mají v SPC registrovanou léčbu PV („Besremi is indicated as monotherapy in adults for the treatment of polycythaemia vera without symptomatic splenomegaly.“), což je vzácné onemocnění a tzv. orphan indikace. Použití léčivého přípravku PEGASYS tak není jedinou možností léčby ve smyslu ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K podání společnosti AOP Ústav uvádí, že společnost AOP není účastníkem správního řízení sp. zn. SUKLS162143/2020 a není proto povinností Ústavu k jeho vyjádření přihlížet. Ústav si je vědom, že v souladu s ustanoveními § 2 odst. 1, § 3, § 50 odst. 1, 3 a 4 správního řádu může být podkladem pro rozhodnutí správního orgánu ve věci v zásadě jakákoli skutečnost, která vyjde v řízení najevo. Podstatné

ovšem je, že jde o skutečnost, která vyšla najevo zpravidla na základě posouzení a provedení důkazů, které svědčí o faktickém stavu věci. Vyjádření třetí osoby tak představuje podklad pro vydání rozhodnutí pouze v rozsahu, ve kterém takový faktický stav věci popisuje, resp. dokazuje. Samo o sobě takové vyjádření třetí osoby podklad pro vydání rozhodnutí nepředstavuje, ani nezakládá právní povinnost správního orgánu se s ním jakkoliv vypořádat. Ústav zkoumal, zdali podání učiněné společností AOP neobsahuje novou stěžejní skutečnost podstatnou pro rozhodování Ústavu a dospěl k závěru, že neobsahuje, a proto se k tomu blíže nevyjadřuje.

Dne **21. 9. 2020** Ústav vydal sdělení k účastenství, ve kterém konstatoval, že společnost AOP není účastníkem v předmětném správním řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. *SPC léčivých přípravků. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [Online]. Česká republika: SÚKL, 2019, Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.*
2. *Rozhodnutí v hloubkovém revizním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální sp. zn. SUKLS107695/2017, ze dne 15. 9. 2017. které nabylo právní moci dnem 6. 10. 2017.*
3. *Shuldiner SR, Gong L, Muir AJ, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: peginterferon- α pathway. Pharmacogenet Genomics. 2015 Sep;25(9):465-74. doi: 10.1097/FPC.000000000000158. PMID: 26111151; PMCID: PMC4757589.*
4. *Hasselbalch HC, Holmström MO. Perspectives on interferon-alpha in the treatment of polycythemia vera and related myeloproliferative neoplasms: minimal residual disease and cure? Semin Immunopathol. 2019 Jan;41(1):5-19. doi: 10.1007/s00281-018-0700-2. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30203226; PMCID: PMC6323070.*
5. *Léčebné postupy v hematologii: Doporučení České hematologické společnosti ČLS JEP. 2016, první vydání [Cit. 10. 9. 2020]. Dostupné z: http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf.*
6. *Medina J, García Buey L, Moreno Monteagudo JA, Trapero Marugán M, Moreno Otero R. Therapeutic advantages of pegylation of interferon alpha in chronic hepatitis C. Rev Esp Enferm Dig. 2003 Aug;95(8):568-74, 561-7. English, Spanish. PMID: 14510631. [Cit. 10. 9. 2020]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14510631/>*
7. *Gowin K, Thapaliya P, Samuelson J, Harrison C, Radia D, Andreasson B, Mascarenhas J, Rambaldi A, Barbui T, Rea CJ, Camoriano J, Gentry A, Kiladjian JJ, O'Connell C, Mesa R. Experience with pegylated interferon α -2a in advanced myeloproliferative neoplasms in an international cohort of 118 patients. Haematologica. 2012 Oct;97(10):1570-3. doi: 10.3324/haematol.2011.061390. Epub 2012 Mar 14. PMID: 22419578; PMCID: PMC3487558.*
8. *Pan-London Haemato-Oncology Clinical Guidelines. Acute Leukemias and Myeloid Neoplasms. Part 4: Myeloproliferative Neoplasms. January 2020 [Cit. 10. 9. 2020] Dostupné z:*

9. Kiladjian J. et al. Interferon- α therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia*. 2008; 22: 1990-1198
10. Quintás-Cardama A, Abdel-Wahab O, Manshouri T, Kilpivaara O, Cortes J, Roupie AL, Zhang SJ, Harris D, Estrov Z, Kantarjian H, Levine RL, Verstovsek S; Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a. *Blood* 2013; 122 (6): 893–901. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-07-442012>
11. Masarova L, Patel KP, Newberry KJ, Cortes J, Borthakur G, Konopleva M, Estrov Z, Kantarjian H, Verstovsek S. Pegylated interferon alfa-2a in patients with essential thrombocythaemia or polycythaemia vera: a post-hoc, median 83 month follow-up of an open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2017 Apr;4(4):e165-e175. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30030-3. Epub 2017 Mar 11. Erratum in: *Lancet Haematol*. 2017 Jun;4(6):e257. PMID: 28291640; PMCID: PMC5421384.
12. Gill H, Leung GMK, Yim R, Lee P, Pang HH, Ip HW, Leung RYY, Li J, Panagiotou G, Ma ESK, Kwong YL. Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality-of-life changes and safety in the real-world setting. *Hematology*. 2020 Dec;25(1):247-257. doi: 10.1080/16078454.2020.1780755. PMID: 32567517.
13. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenzon D, Baer MR, Ritchie E, Silver RT, Kessler C, Winton E, Finazzi MC, Rambaldi A, Vannucchi AM, Leibowitz D, Rondelli D, Arcasoy MO, Catchatourian R, Vadakara J, Rosti V, Hexner E, Kremyanskaya M, Sandy L, Tripodi J, Najfeld V, Farnoud N, Papaemmanuil E, Salama M, Singer-Weinberg R, Rampal R, Goldberg JD, Barbui T, Mesa R, Dueck AC, Hoffman R. Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea. *Blood*. 2019 Oct 31;134(18):1498-1509. doi: 10.1182/blood.2019000428. PMID: 31515250; PMCID: PMC6839950.
14. Silver T. Long-Term Effects of the Treatment of Polycythemia Vera With Recombinant Interferon- α . *Cancer*. 2006; 107(3): 451-458].
15. Urbánek P et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). 2017.
16. Urbánek P et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). 2015.
17. Husa P Nová evropská a česká doporučení pro léčbu hepatitidy B. *Interní medicína pro praxi* 2018; 20(4): 202-206 [cit. 11. 9. 2020] Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2018/04/08.pdf>

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Léčivý přípravek PEGASYS obsahuje peginterferon alfa-2a. Je registrován (viz platné SPC)¹ a hrazen (viz rozhodnutí v revizním řízení sp. zn. SUKLS107695/2017)² k léčbě hepatitidy B a C.

Antivirový účinek interferonu alfa 2 spočívá v indukci buněčné imunitní odpovědi prostřednictvím *up-regulace* řady genů (viz Shuldiner, 2016)³, účinky zahrnují též stimulaci imunokompetentních buněk a antiproliferativní, imunomodulační a antiangiogenní působení, pro které byla vznesena otázka jeho použití u některých malignit (viz Hasselbalch, 2019)⁴.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Žadatel požaduje rozšíření podmínek trvalé úhrady o indikaci léčby Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza). Jedná se o infekce neuvedené v platném SPC léčivého přípravku PEGASYS.

Ve výše uvedených požadovaných indikacích je v současné době hrazen léčivý přípravek ROFERON-A s obsahem nepegylovaného interferonu alfa-2a.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Philadelphia chromozom (bcr/abl)-negativní myeloproliferativní neoplázie zahrnují zejména tyto diagnostické jednotky (pro které je žádána úhrada):

Pravá polycytémie – je pro ni charakteristická přítomnost JAK2 mutace (téměř ve všech případech) a erytrocytóza. Pro pacienta znamená zkrácenou celkovou dobu přežití (*overall survival*, OS) v souvislosti s kardiovaskulárními komplikacemi a progresí do polycytemické myelofibrózy nebo do leukemie.

Esenciální trombocytémie – je pro ni charakteristická klonální trombocytóza, ostatní příznaky jsou podobné příznakům popisovaným u pravé polycytémie (leukocytóza, splenomegalie, zvýšené riziko tromboembolických komplikací, krvácení, riziko leukemické transformace a fibrotizace kostní dřeně). Onemocnění také zkracuje očekávanou délku života oproti běžné populaci s jeho předpokládaným mediánem 20 let.

Primární myelofibróza – je pro ni charakteristická progredující fibróza kostní dřeně vedoucí k inefektivní hematopoéze, extramedulární hematopoéze, cévní a zánětlivé komplikace, riziko leukemické transformace. Postihuje převážně starší nemocné, kteří mohou být léčeni často pouze paliativní terapií s cílem zmírnění příznaků nemoci, řešení komplikací a zlepšení jejich kvality života. Jedinou léčbu s kurativním potenciálem u pacientů s MF představuje alogenní transplantace hematopoetických krvetvorných buněk (aloSCT).

Postavení přípravku v managementu léčby

Podle platných doporučení **Červené knihy (2016)**⁵ je v indikacích pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza (pro které je žádána úhrada) postavení terapie interferonem následující:

U polycytemia vera (primární polycytémie) je interferon doporučován jako cytoredukční léčba u vysoce rizikových pacientů i u nízkorizikových pacientů v případě intolerance venepunkcí, při přetrvávání těžkých příznaků spojených s onemocněním nebo progredující splenomegalií, extrémní trombocytémií a/nebo progredující leukocytóze. Interferon je doporučován i pro gravidní pacientky.

U esenciální trombocytopenie je interferon uveden v léčbě 2. linie a jeho použití je vyhrazeno pro pacienty, u kterých nelze použít anagrelid (kontraindikované k anagrelidu nebo těhotné ženy).

U primární myelofibrózy je interferon alfa považován za léčbu paliativní, vyhrazenou zejména pro pacienty nevhodné k provedení alogenní transplantace hematopoetických kmenových buněk. Jako alternativy paliativní léčby jsou v doporučení uvedeny buď látky, které pro tuto indikaci nejsou registrovány a nemají

pro ni stanovenou úhradu (např. erythropoezu stimulující látky, androgeny, imunomodulační látky) nebo látky, jejichž vyčerpání je dle požadovaného indikačního omezení v léčbě již vyčerpáno (hydroxyurea, anagrelid). Další uvedená alternativa – busulfan se dle doporučení Červené knihy téměř nepoužívá („*Léčba busulfanem může být zvážena u vysokorizikových starších (> 70 let) pacientů s PV s předpokládaným krátkým OS. Doposud nebyl jednoznačně potvrzen zvýšený leukemogenní potenciál busulfanu, avšak studie jsou malé a pouze retrospektivní. ... V České republice se však tento preparát téměř nepoužívá. Léčba musí být opatrně titrována pro riziko rozvoje protrahovaného dřeňového útlumu.*“)

S ohledem na výše uvedené došel Ústav k názoru, že po selhání venepunkcí a vyčerpání (tj. předchozím použití nebo nevhodnosti použití) hydroxyurey, anagrelidu, představuje léčba interferonem alfa (klasickým či pegylovaným) jedinou alternativu terapie výše uvedených onemocnění.

Identifikace relevantních komparátorů

V tomto řízení je žádáno o úhradu LP PEGASYS s obsahem peginterferonu alfa-2a s obsahově stejnými podmínkami úhrady, které jsou v současné době aplikovány pro léčivé přípravky ROFERON-A s obsahem „klasického“ nepegylovaného rekombinantního interferonu alfa-2a.

Proto je relevantním komparátorem peginterferonu alfa-2a právě „klasický“ interferon alfa-2a (obsažený v LP ROFERON-A).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Posuzovaný léčivý přípravek PEGASYS je v současné době hrazen v referenční indikaci „léčba chronické hepatitidy C“ (viz rozhodnutí v hloubkovém revizním řízení sp. zn. SUKLS107695/2017)². V této indikaci je terapeuticky zaměnitelný s ostatními léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 69/2 (interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální). Účinnost a bezpečnost LP PEGASYS v referenční indikaci i v indikaci hepatitidy B (ve kterých je v současné době hrazen) byla již dostatečně prokázána a Ústav se k těmto indikacím podrobněji vyjadřuje v uvedeném revizním správním řízení, na které tímto odkazuje.²

K pegylaci interferonu: úprava molekuly interferonu alfa-2a pegylací vedla (alespoň v základní diagnóze – hepatitidě C) ke zvýšení účinnosti léčiva. Pegylací bylo dosaženo pomalejší absorpce, redukce distribučního objemu a snížení rychlosti eliminace.^{6,7}

Podle Londýnských hemato-onkologických doporučení⁸ by měla být nyní pegylovaná forma interferonu (IFN) standardem péče s ohledem na lepší snášenlivost (ve srovnání s nepegylovaným interferonem): „*Use of **pegylated** interferon in specific clinical circumstances should be considered as **standard of care** across London hospitals. IFN reduces the risk of complications in high-risk patients and pegylated IFN is **much better tolerated**...*“

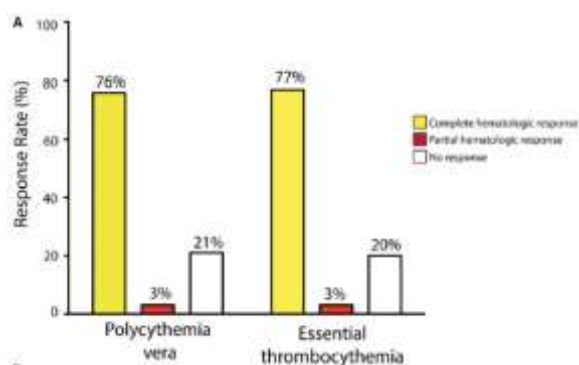
Jako podklad pro použití interferonu alfa (bez ohledu na jeho pegylaci) v indikacích polycytemia vera (PV), esenciální trombocytémie (ET) a myelofibróza (MF) slouží review Kiladjian et al., 2008⁹, shrnující výsledky klinických studií s interferonem alfa pro PV (16 studií, publikovaných v období 1991 – 2008), ET (19 studií, publikovaných v období 1988 – 2007) a MF (5 studií publikovaných v období 1998 – 2007). Dle Ústavu jsou tyto podklady, spolu s doporučením pro použití interferonu alfa v indikaci PV, ET a MF uvedeným v Červené knize – doporučeném postupu vypracovaném ČHS v r. 2016⁵ dostatečnými pro to, aby bylo

možno považovat použití přípravků s obsahem interferonu alfa-2a u pacientů s PV, ET a MF za dostatečně odůvodněné současným vědeckým poznáním.

Primární myeloproliferativní onemocnění mají poměrně nízkou incidenci (dle Červené knihy: PV 0,21-2,27, ET 0,01-2,61 a MF 0,22-0,99 na 100 000 obyvatel a rok)⁵, čemuž dle Ústavu odpovídají velikosti populací zařazených do klinických hodnocení, viz review Kiladjian et al., 2008⁹.

K uvedenému Ústav dále doplňuje, že jsou k dispozici rovněž publikace pojednávající o výsledcích použití peginterferonu alfa-2a. Jedná se o následující publikace:

Quintás-Cardama, 2013¹⁰: „*Molecular analysis of patients with polycythemia vera or essential thrombocythemia receiving pegylated interferon α -2a*“ dle které bylo u pacientů s PV a ET, kteří byli ve většině předlécení (flebotomie, hydroxyurea, anagrelid) dosahováno s peginterferonem vysoké četnosti kompletních remisí (viz žluté sloupce):



Masarova, 2017¹¹: „*Efficacy and safety of pegylated interferon alpha-2a in patients with essential thrombocythemia (ET) and polycythemia vera (PV): results of a phase 2 study after a 7-year median follow-up*“. Publikace popisuje obdobně příznivé výsledky u pacientů dosud nepředlčených jinou farmakoterapií (pacienti s PV byli v 74 % předlécení flebotomiemi). S ohledem na nepředlčenost standardní terapií Ústav považuje tento podklad pouze za doplňkový.

Gill, 2020¹²: „*Myeloproliferative neoplasms treated with hydroxyurea, pegylated interferon alpha-2A or ruxolitinib: clinicohematologic responses, quality of life changes and safety in the real-world setting*“ se závěrem, že odpovědi bylo dosahováno se všemi třemi sledovanými modalitami léčby, přičemž peginterferon alfa-2a (PEG-IFN α -2A) vedl k vyšší četnosti klinicko-hematologické kompletní odpovědi u esenciální trombocytémie. Ruxolitinib (pozn. Ústavu: LP Jakavi – nemá v současnosti stanovenou úhradu) vedl k vyšší četnosti dosažení objektivní odpovědi ORR u myelofibrózy a k významnému snížení objemu sleziny a zlepšení kvality života.

Na obr. vlevo je názorně vidět (modrý sloupec) nejvyšší četnost dosažení kompletní odpovědi u ET s peginterferonem, ve srovnání s konvenční léčbou (hydroxyurea \pm anagrelid). Rovněž obrázek vpravo jasně znázorňuje tentokrát pro MF vyšší četnost kompletních odpovědí s peginterferonem než s konvenční léčbou (zelené sloupce).



S ohledem na skutečnost, že úhrada posuzované intervence peginterferonem je žádána až pro pacienty, u kterých selhala konvenční terapie, je uvedený podklad pouze dokumentací příznivé účinnosti posuzované intervence (bez dalšího výstupu v podobě porovnání účinnosti intervencí).

Yacoub, 2019¹³: „*Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea*“. Studie zahrnovala 65 pacientů s ET a 50 pacientů s PV, kteří byli refrakterní na předchozí léčbu hydroxyureou nebo ji netolerovali. Četnost dosažení objektivní odpovědi ve 12 měsících dosáhla 69,2 % (z toho se jednalo ve 43,1 % o kompletní odpověď, CR) u pacientů s ET a 60 % (z toho CR ve 22 %) u pacientů s PV. Nežádoucí účinky, ke kterým docházelo, byly většinou zvládnutelné, k ukončení léčby pro NU došlo pouze u 13,9 % léčených. Proto autoři publikace došli k závěru, že peginterferon představuje u pacientů s ET nebo PV, kteří bylo předléčení hydroxyureou (a byli k ní refrakterní nebo ji netolerovali) účinnou možností terapie.

Závěr Ústavu:

Dostupné důkazy dokládající účinnost a bezpečnost interferonu alfa-2a (bez ohledu na pegylaci)⁹, i účinnost pegylované formy interferonu alfa-2a^{10,12,13} dle názoru Ústavu dostatečným způsobem odůvodňují použití peginterferonu v požadovaných Ph-negativních (bcr/abl negativních) myeloproliferací po selhání standardní terapie (venepunkce, hydroxyurea, anagrelid).

Údaje z klinické praxe

Údaje z české klinické praxe nebyly Ústavu předloženy.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací, které by byly na překážku stanovení úhrady v požadované indikaci.

Posouzení inovativnosti

S ohledem na skutečnost, že žadatel nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikace byla léčivým přípravkům z referenční skupiny č. 69/2 (interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální) pravomocně stanovena rozhodnutím v hloubkovém revizním řízení sp. zn. SUKLS107695/2017², a to v následujícím znění:

„léčba chronické hepatitidy C“

V této indikaci je LP PEGASYS terapeuticky zaměnitelný s ostatními léčivými přípravky zařazenými do referenční skupiny č. 69/2.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku. Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá referenční skupině č. 69/2 (interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální), a proto posuzovaný léčivý přípravek do této referenční skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele:

Nenavrhuje konkrétní výši ODTD.

Posouzení Ústavu:

ODTD léčivé látky peginterferon alfa-2a byla stanovena v předchozí revizi úhrad sp. zn. SUKLS107695/2017² dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování dle SPC, které je v souladu s dávkování v klinické praxi. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Podrobný postup stanovení ODTD je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisové dokumentace.

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD (mcg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁸	Doporučené dávkování dle SPC (v referenční indikaci léčba chronické hepatitidy C)
69/2	peginterferon alfa-2a	L03AB11	25,7143	intervalově	26 mcg	180 mcg 1x týdně
	peginterferon alfa-2b	L03AB10	16,0714	intervalově	7,5 mcg	1,5 mcg/kg/týden

Návrh žadatele

Nepožaduje stanovení další zvýšené úhrady ani bonifikace.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

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

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka peginterferon alfa-2a je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 124 (interferony používané v hepatologii) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Žadatel nepožaduje změnu maximální ceny.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Ústav stanovil základní úhradu v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci hloubkové revize systému úhrad. Pro stanovení základní úhrady použil Ústav výši základní úhrady stanovenou pravomocně v rámci hloubkové revize systému úhrad.

Základní úhrada byla pro referenční skupinu č. 69/2 (interferony alfa-2-peglyované formy, parenterální) stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS107695/2017. Rozhodnutí v tomto správním řízení nabylo právní moci dne 6. 10. 2017 a základní úhrada byla pro předmětnou referenční skupinu stanovena takto:

Základní úhrada: 558,1089 Kč za ODTD

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu.

Základní úhrada pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **peginterferon alfa-2a** (ODTD 25,7143 mcg)

Frekvence dávkování: intervalově (1 x týdně 180 mcg)

Interval: od 90 mcg do 360 mcg

25,7143 mcg (ODTD) 558,1089 Kč (3906,76 Kč/6,99999611)

180 mcg (výchozí pro ODTD) 3 906,7601 Kč (558,1089 Kč/25,7143*180)

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

Návrhu žadatele Ústav vyhoví, pokud je žadatelem osoba uvedená v ustanovení § 39f odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění. V předmětném správním řízení je žadatelem zdravotní pojišťovna, tedy osoba uvedená v ustanovení 39f odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, proto Ústav návrhu žadatele nevyhověl. Pro výši úhrady tohoto přípravku je tedy rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepoččet na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0027394	PEGASYS	135MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J	2 930,07*	2 930,07	3 804,66
0027396	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J	3 906,76*	3 906,76	5 072,88
0168404	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML	3 906,76*	3 906,76	5 072,88

**Požadováno je rozšíření podmínek úhrady bez změny její současné výše*

Informativní přepoččet úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Stanovení jedné další zvýšené úhrady není předmětem tohoto řízení.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku PEGASYS ve srovnání s komparátorem LP ROFERON-A 9 MIU/ ML v indikaci léčby Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) byla použita analýza typu *cost-minimizatizon* (CMA). Náklady byly srovnány na úrovni měsíčních nákladů na léčbu.

Léčivý přípravek PEGASYS obsahuje pegylovanou formu interferonu alfa-2a a LP ROFERON-A 9 MIU/ ML obsahuje nepegylovanou formu interferonu alfa-2a. Vzhledem k hodnocení výše, viz část „Komparativní účinnost a bezpečnost“, Ústav konstatuje, že u Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění lze očekávat srovnatelný terapeutický účinek peginterferonu alfa-2a v porovnání s interferonem alfa-2a.

Ústav srovnal měsíční náklady na LP PEGASYS a LP ROFERON-A 9 MIU/ ML, přičemž zohlednil dávkování LP PEGASYS dle odborného stanoviska ČHS ze dne 7. 9. 2020 a upotřebení celého balení (požadovaná dávka + neupotřebitelný zbytek).

Výsledky analýzy

	PEGASYS, 135 a 180 MCG*	ROFERON-A, 9MIU/0,5ML*	PEGASYS ROFERON-A vs
dávkování	1x45 MCG týdně nebo 1x90-180 MCG za 14 dní	3x3 MIU týdně	
Náklady na balení	3 804,66 Kč/balení 135 MCG 5 072,88 Kč/balení 180 MCG	1 307,97 Kč	
Počet balení/měsíc	4 balení 135 MCG (dávkování 45 MCG/týden) 2 balení 180 MCG (dávkování 180 MCG za 14 dní)	12 balení	
Celkové náklady/měsíc	15 218,64 Kč (dávkování 45 MCG/týden) 10 145,76 Kč (dávkování 180 MCG za 14 dní)	15 695,64 Kč	- 477 Kč - 5 549,88 Kč

Závěr analýzy

Ústav konstatuje, že hodnocenou intervenci lze považovat za nákladově efektivní intervenci v indikaci Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění, neboť při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamenají nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění.

Analýza dopadu na rozpočet

Ústav uvádí, že vzhledem k výsledkům analýzy nákladové efektivity typu CMA je předmětný přípravek LP PEGASYS v indikaci léčby Ph-negativních myeloproliferativních onemocnění nákladově efektivní se šetřícím dopadem na rozpočet, resp. nelze předpokládat, že vstup přípravků PEGASYS do systému úhrad v požadované indikaci povede k navýšení dopadu na rozpočet ve srovnání s ostatními léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

Je žádáno o ponechání stávající výše úhrady a o rozšíření stávajících podmínek úhrady takto (znázorněno podtržením):

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.

2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotyky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotyky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost stanovil preskripční omezení ve znění „E/INF, GIT“, HEM, tedy na lékaře se specializací „GIT“ (gastroenterologie, dětská gastroenterologie a hepatologie) a „INF“ (infekční lékařství) a „HEM“ (hematologie a transfúzní lékařství, dětská onkologie a hematologie), bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiných odborností. Specializace „HEM“ byla do podmínek úhrady doplněna s ohledem na rozšíření indikačního omezení o hematologickou indikaci léčby Ph negativních myeloproliferativních onemocnění.

Indikační omezení:

V indikacích léčby hepatitidy C a B Ústav zachovává stávající indikační omezení, jelikož pegylovaný interferon má stále své místo v terapii infekce virem hepatitidy C¹⁵ i hepatitidy B (kde je pegylovaný interferon alfa doporučován jako možnost léčby u pacientů s mírně až středně pokročilou infekcí HBV)¹⁷. Znění bodů 1. a 2. indikačního omezení bylo pravomocně stanoveno v hloubkovém revizním správním řízení sp. zn. SUKLS107695/2017².

Ústav posuzovanému léčivému přípravku PEGASYS stanovuje úhradu rovněž v *off-label* indikaci terapie *Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza)*, jelikož se jedná o terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním (Kiladjian, 2008⁹; Quintás-Cardama, 2013¹⁰; Gill, 2020¹²; Yacoub, 2019¹³ – viz část „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti“) a jelikož posuzovaný léčivý přípravek PEGASYS zároveň představuje terapii nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou (viz část „Analýza nákladové efektivity“). Tímto jsou splněny požadavky ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve kterém jsou specifikovány podmínky, za kterých Ústav může stanovit úhradu i pro indikace v SPC přípravku neuvedené (*off-label*).

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0027394	PEGASYS	135MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J

do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, 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 „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) odpovídá referenční skupině č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto uvedený léčivý přípravek do této referenční skupiny zařadil.

Ústav **nezměnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 2 930,07 Kč.**

Jak je uvedeno v části „STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY“ 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.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovil takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.

2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotiky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Odůvodnění: Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“.

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0027396	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML+1J

do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, 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 „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) odpovídá referenční skupině č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto uvedený léčivý přípravek do této referenční skupiny zařadil.

Ústav **nezměnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 3 906,76 Kč.**

Jak je uvedeno v části „STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY“ 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.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovil takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antivirotyky za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Odůvodnění: Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“.

K výroku 3.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0168404	PEGASYS	180MCG INJ SOL 1X0,5ML

do referenční skupiny č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, 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 „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) odpovídá referenční skupině č. 69/2 - interferony alfa-2-pegylované formy, parenterální, dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto uvedený léčivý přípravek do této referenční skupiny zařadil.

Ústav **nezměnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění, která nadále činí 3 906,76 Kč.**

Jak je uvedeno v části „STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY“ 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.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3,

§ 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, že je nově stanovil takto:**

E/INF, GIT, HEM

P: Peginterferon alfa-2a je hrazen:

1. v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě akutní a chronické hepatitidy C.
2. po dobu max. 48 týdnů v léčbě hepatitidy B jako lék 1. volby u pacientů dosud neléčených ostatními antiviroty za splnění všech následujících podmínek:

1. doba trvání infekce více než 6 měsíců,
2. přítomnost významné replikace viru (hladina HBV DNA v séru vyšší než 2 000 IU/ml),
3. prokázaný aktivní zánět a/nebo fibróza,
4. při důsledném dodržení kontraindikací léčby.

Léčba je ukončena při vzniku rezistence s breakthrough fenoménem.

3. u Ph negativních myeloproliferativních onemocnění (pravá polycytémie, esenciální trombocytémie a primární myelofibróza) v 2. a vyšší linii terapie (po selhání venepunkcí nebo anagrelidu nebo hydroxyurey) a v graviditě nebo při prokazatelné nemožnosti podat jinou léčbu již v 1. linii terapie.

Odůvodnění: Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto 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 předběžné 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 Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Ing. Ondřej Němeček v. r.
ředitel Odboru cenotvorby a právní podpory řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 13. 10. 2020
Vyhотовeno dne 24.11.2020

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová