



Vyvěšeno dne: 29. 7. 2022

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 účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 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:

Takeda France SAS

IČ: 785750266

112 avenue Kléber, 75116 Paris

Francouzská republika

Zastoupena:

Takeda Pharmaceuticals Czech republic s.r.o.

IČ: 60469803

Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 - Vinohrady

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

takto

Ústav na základě žádosti o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0149063	MEPACT	4MG INF PCC DIS 1+FILTR

podané dne **30. 12. 2014** společností:

Takeda France SAS

IČ: 785750266

112 avenue Kléber, 75116 Paris

Francouzská republika

Zastoupena:

Takeda Pharmaceuticals Czech republic s.r.o.

IČ: 60469803

Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 120 00 Praha 2 - Vinohrady

(dále jen „žadatel“)

po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS214103/2014 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 9, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. nezařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0149063	MEPACT	4MG INF PCC DIS 1+FILTR

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny 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. c) a dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) v návaznosti na ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku výši a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění nepřiznává.**

Odůvodnění

Dne 30. 12 2014 Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0149063	MEPACT	4MG INF PCC DIS 1+FILTR

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení pod sp. zn. SUKLS214103/2014.

Posuzovaný přípravek je originální, registrovaný jako léčivý přípravek pro vzácná onemocnění (orphan).

Jedná se o přípravek vyhodnocený jako VILP, který byl na základě správního řízení sp. zn. SUKLS215046/2012 do 30. 4. 2015 hrazen v režimu první dočasné úhrady. V uvedeném správním řízení mu byla stanovena dočasná úhrada na dobu 24 měsíců.

Žadatel žádá o stanovení trvalé úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

Průběh správního řízení v 1. kole projednání:

Podrobnější informace o prvním projednání předmětného revizního řízení jsou uvedeny v rozhodnutí sp. zn. SUKLS214103/2014 vydaném dne 22. 5. 2015, č. j. sukl87148/2015.

Dne 1. 4. 2015 Ústav vložil do spisu první hodnotící zprávu, č. j. sukl53922/2015.

Dne 22. 5. 2015 Ústav vydal rozhodnutí, č. j. sukl87148/2015, ve kterém stanovil výši a podmínky úhrady léčivému přípravku MEPACT a proti kterému podal účastník řízení Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (dále jen „VZP“) dne 10. 6. 2015 odvolání.

Dne 10. 7. 2015 Ústav předložil odvolání a stanovisko k odvolání Ministerstvu zdravotnictví České republiky (MZ).

Dne 6. 10. 2017 MZ vydalo rozhodnutí č. j. MZDR39311/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L51/2015, kterým rozhodnutí Ústavu č. j. sukl87148/2015 zrušilo a věc vrátilo Ústavu k novému projednání z důvodu nedostatečného zhodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění. Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví nabylo právní moci dnem 11. 10. 2017.

Průběh správního řízení ve 2. kole projednání:

Podrobnější informace o 2.kole projednání předmětného revizního řízení jsou uvedeny v rozhodnutí sp. zn. SUKLS214103/2014 vydaném dne 12. 11. 2019, č. j. sukl295717/2019.

Dne 24. 10. 2017 Ústav usnesením č. j. sukl269829/2017 stanovil účastníkům řízení lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne 9. 4. 2019 Ústav vložil do spisu druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl87144/2019.

Dne 2. 10. 2019 Ústav vložil do spisu třetí hodnotící zprávu, č. j. sukl261778/2019.

Dne 12. 11. 2019 Ústav vydal rozhodnutí č. j. sukl295717/2019, ve kterém výši a podmínky úhrady léčivému přípravku MEPACT nepřiznal a proti kterému podal žadatel dne 25. 11. 2019 odvolání.

Dne 19. 12. 2019 Ústav předložil odvolání a stanovisko k odvolání MZ.

Dne 17. 3. 2022 MZ vydalo rozhodnutí č. j. MZDR 4364/2020-2/OLZP, Zn. L83/2019, kterým rozhodnutí Ústavu č. j. sukl87148/2015 zrušilo a věc vrátilo Ústavu k novému projednání z důvodu nedostatečného hodnocení analýzy nákladové efektivity (zejména aplikace konkrétní hranice ochoty platit). Rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví nabylo právní moci dnem 22. 3. 2022.

Odvolací orgán shledal námitku žadatele, kterou brojí proti Ústavem aplikované hranici ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY, jako důvodnou.

Odvolací orgán uvedl, že Ústav fakticky odmítl přiznat úhradu předmětnému přípravku na základě aplikace hraniční hodnoty poměru 1,2 mil. Kč/QALY. Odvolací orgán je toho názoru, že tento postup Ústavu není souladný s platnými právními předpisy.

Aby mohl Ústav v napadeném rozhodnutí učinit závěr, že léčebný postup zahrnující klinické využití předmětného přípravku není při poměru mezi náklady a přínosy 2,4 milionu Kč/QALY nákladově efektivní (resp. nesplňuje při takovém poměru podmínku „zachování nákladové efektivity“), musel by v napadeném rozhodnutí jednoznačně konstatovat, že zde nebyla prokázána existence žádného jiného terapeutického postupu se srovnatelným poměrem. Žádné podobné jednoznačné konstatování Ústavu se však v napadeném rozhodnutí nevyskytuje, namísto toho Ústav při svém rozhodování aplikuje hraniční hodnotu poměru 1,2 mil. Kč/QALY. Takový postup však postrádá oporu v platných právních předpisech – žádný z pramenů platného práva o hraniční hodnotě poměru nepojednává.

Krom toho, že pro určování takové závazné hraniční hodnoty poměru mezi náklady a přínosy chybí Ústavu zmocnění v platných právních předpisech, je takovým postupem v určitém ohledu zároveň nepřípustně omezováno procesní právo účastníků řízení navrhopvat důkazy a činit jiné návrhy ve smyslu § 36 odst. 1 a násl. správního řádu. Není totiž vyloučeno, že některý účastník správního řízení na rozdíl od Ústavu může vědět (resp. může mít dostatek relevantních informací) o jiném terapeutickém postupu se srovnatelným poměrem (třeba i k výše uvedenému poměru 2,4 milionu Kč/QALY), kvůli Ústavem nezákonně určené závazné hraniční hodnotě poměru 1,2 mil. Kč/QALY nicméně tyto informace v zásadě nemůže do správního řízení nijak racionálně promítnout. V tomto směru lze připomenout, že důkazní břemeno v oblasti prokazování splnění podmínky „zachování nákladové efektivity“ při vstupu léčivého přípravku do systému (trvalých) úhrad je zejména na žadateli. Není tedy ani příliš účelné, aby správní orgán a priori určoval, jaké konkrétní poměry mezi náklady a přínosy lze – a jaké již nelze – spojovat se závěrem o splnění podmínky „zachování nákladové efektivity“, nedisponuje-li Ústav jinak stejnými informacemi jako účastníci správních řízení.

Odvolací orgán v návaznosti na výše uvedené rovněž připomenul, že aplikaci konkrétní hranice ochoty platit ministerstvo odmítlo již ve svém předcházejícím rozhodnutí v předmětném správním řízení. Pakliže Ústav v dalším průběhu předmětného správního řízení vycházel z konstrukce pevné hranice ochoty platit (1,2 milionu Kč/QALY), odchýlil se tím částečně od právního názoru ministerstva vyjádřeného v předcházejícím rozhodnutí MZ. V tomto ohledu se Ústav rovněž dopustil jistého rozporu s § 90 odst. 1 písm. b) správního řádu, dle něhož je právní názor odvolacího orgánu vyslovený v jeho rozhodnutí pro správní orgán prvního stupně při dalším projednávání věci právně závazný.

Lze dodat, že bez dalšího a pouze na základě obsahu správního spisu se sice odvolacímu orgánu nepodařilo identifikovat žádný jiný terapeutický postup, jehož poměr mezi náklady a přínosy by byl srovnatelný s poměrem 2,4 mil. Kč/QALY – pročež tedy zatím nelze označit léčebný postup zahrnující klinické využití předmětného přípravku bez dalšího za nákladově efektivní – avšak tato okolnost nemůže sama o sobě zhojit vady v postupu Ústavu, identifikované odvolacím orgánem výše.

MZ uzavřelo, že v dalším průběhu předmětného správního řízení bude jakémukoli účastníku přiměřeně poskytnuta možnost identifikovat poměr mezi náklady a přínosy jiného hrazeného terapeutického postupu (či postupů), jenž je srovnatelný s poměrem u léčebného postupu zahrnujícího klinické využití předmětného přípravku, a to zcela bez ohledu na dříve Ústavem nezákonně aplikovanou hraniční hodnotu poměru 1,2 mil. Kč/QALY. Teprve tehdy, nebude-li příslušný srovnatelný poměr prokázán a nezmění-li se ani jinak v podstatných okolnostech skutkový či právní stav věci, bude moci Ústav po právu úhradu předmětnému přípravku z důvodu nesplnění podmínky „zachování nákladové efektivity“ nepřiznat.

K tomu Ústav uvádí, že mezi již hrazenými postupy nenalezl takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů by šlo považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnoceného léčivého přípravku MEPACT ve výši 2,3 mil. Kč/QALY.

Průběh správního řízení ve 3. kole projednání:

Dne 24. 3. 2022 Ústav usnesením č. j. sukl61814/2022 stanovil účastníkům řízení lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne 31. 3. 2022 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení výše úhrady pod č. j. sukl66527/2022.

Dne 14. 6. 2022 Ústav vydal čtvrtou hodnotící zprávu, č. j. sukl125573/2022, ve které navrhl úhradu léčivému přípravku MEPACT ze zdravotního pojištění nepřiznat, neboť nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl125600/2022 ze dne 14. 6. 2022. 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 obdržel Ústav níže uvedené podání žadatele.

Dne 20. 6. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení správního řízení, a to do doby doručení žádosti o pokračování řízení, nejdéle však do 20. 7. 2022.

Dne 21. 6. 2022 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl131004/2022 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 22. 7. 2022 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 21. 7. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC. Mepact. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL [cit. 2022-03-30]. Dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.

2. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku MEPACT s obsahem léčivé látky mifamurtid, ze dne 7. 3. 2013, které nabylo právní moci dne 28. 3. 2013 v části týkající se stanovení maximální ceny a dne 15. 4. 2014 v části týkající se stanovení výše a podmínek úhrady), vedené pod sp. zn. SUKLS215046/2012.
3. Strauss et al.; ESMO Guidelines Committee, EURACAN, GENTURIS and ERN PaedCan. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Bone sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS-ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021 Dec;32(12):1520-1536. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.1995.
4. Evans et al. Limb salvage versus amputation in patients with osteosarcoma of the extremities: an update in the modern era using the National Cancer Database. BMC Cancer. 2020 Oct 14;20(1):995. doi: 10.1186/s12885-020-07502-z.
5. Modrá kniha České onkologické společnosti. Zhoubný novotvar kosti. 28. vydání. Platnost od 1. 3. 2022. Dostupné na: <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/modra-kniha-cos/aktualni-vydani-modre-knihy/>.
6. EURAMOS1 Protocol, Version 1.2, 30 March, 2007.
7. Meyers et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2008 Feb 1;26(4):633-8. doi: 10.1200/JCO.2008.14.0095.
8. NCCN - Guidelines, Bone Cancer. Version 2.2022. [citováno 2022-04-04]. Dostupné z: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1418>.
9. ASSESSMENT REPORT FOR MEPACT, European Medicines Agency, Doc.Ref.: EMEA/CHMP/635781/2008.
10. Chou et al. Addition of muramyl tripeptide to chemotherapy for patients with newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. Cancer. 2009 Nov 15;115(22):5339-48. doi: 10.1002/cncr.24566.
11. Múdry et al. Improved osteosarcoma survival with addition of mifamurtide to conventional chemotherapy - Observational prospective single institution analysis. J Bone Oncol. 2021 Apr 7;28:100362. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100362.
12. Tacyildiz et al. The Efficiency and Toxicity of Mifamurtide in Childhood Osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol. 2018 Aug;40(6):e373-e376. doi: 10.1097/MPH.0000000000001236.
13. Analytický report databáze VILP: přípravek MEPACT, založeno do spisu dne 30. 12. 2014.
14. Kokkali et al. The addition of the immunomodulator mifamurtide to adjuvant chemotherapy for early osteosarcoma: a retrospective analysis. Invest New Drugs. 2022 Mar 21. doi: 10.1007/s10637-022-01225-7.
15. Mifamurtid, DDD, WHO Collaborating Centre for Drug Statics Methodology; Complete ATC index 2022. [cit. 2022-04-04]. Dostupné z WWW: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
16. Meyers et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol 2005; 23: 2004-2011.
17. NICE – Guidance executive, Review of TA235; Mifamurtide for the treatment of Osteosarcoma November 2013.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Mifamurtid (muramyltripeptidfosfatidylethanolamin, MTP-PE) je plně syntetický lipofilní derivát muramyllopeptidu (MDP), peptidoglykanu obsaženém v bakteriální stěně *Mycobacterium sp.* Má podobné imunostimulační účinky jako přirozený MDP, a navíc výhodu delšího poločasu v plazmě. Lipozomální léková forma byla navržena speciálně tak, aby byla intravenózní infuzí cílena do makrofágů. MTP-PE je silný aktivátor monocytů a makrofágů. Aktivace lidských makrofágů mifamurtidem je spojena s produkcí prozánětlivých cytokinů, které zahrnují tumor nekrotizující faktor (TNF- α), interleukin-1 (IL-1 β), IL-6, IL-8 a IL-12, a adhezivních molekul, včetně antigenu souvisejícího s funkcí lymfocytů 1 (LFA-1) a intercelulární adhezivní molekuly 1 (ICAM-1)¹.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku MEPACT s obsahem léčivé látky mifamurtid v indikaci léčby resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci u dětí, dospívajících a mladých dospělých.

Požadované podmínky úhrady jsou v souladu s registrovanou indikací dle SmPC¹.

Dočasná úhrada byla stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS215046/2012² a uplynula dnem 30. 4. 2015.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Osteosarkom je maligní nádor kostních buněk charakterizovaný přímou tvorbou kosti nebo osteoidní tkáně nádorovými buňkami. Většina osteosarkomů se nachází v dlouhých kostech končetin (distální femur, proximální tibie, proximální humerus). Nádor je vysoce maligní, šíří se lokálně dřevnou dutinou s invází do okolních měkkých tkání. Dochází k narušení normální struktury kosti a ta se stává náchylnější ke zlomeninám. Růst nádoru je provázen silnou bolestí, která nastupuje obvykle v noci nebo v klidu, často se objevuje také místní zarudnutí nebo otok a hmatné zduření kosti. Naprostá většina osteosarkomů je vysoce maligní s vysokou tendencí k plicním metastázám.

Osteosarkom je řazen mezi vzácná onemocnění s incidencí 1-3 pacientů na 1 milion obyvatel. Postihuje zejména adolescenty v období růstu (incidence 0,8-1,1/100 000/rok ve věku 15-19 let). K dalšímu vzestupu výskytu potom dochází v sedmé a osmé dekádě života³.

Základem léčby je chirurgická léčba, přičemž i přes snahy o zachování končetiny je amputace často jediným, život zachraňujícím postupem. Také v případě resekce postižené části kosti při zachování končetiny dochází k invaliditě pacienta a k omezení či ztrátě pohybu⁴.

S ohledem na výše uvedené lze konstatovat, že onemocnění vysoce maligním osteosarkomem splňuje kritéria pro vysoce závažné onemocnění, dané zněním ustanovení § 2 odst. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“).

Postavení přípravku v managementu léčby

Současné standardy léčby vysoce maligních osteosarkomů zahrnují chirurgickou léčbu a systémovou chemoterapii, podávanou neoadjuvantně a adjuvantně.

i) Česká onkologická společnost (ČOS) – Modrá kniha⁵

Dle doporučených postupů ČOS se v léčbě konvenčního osteosarkomu používá:

neoadjuvantní chemoterapie – vysokodávkový methotrexát (HD-MTX), doxorubicin (A) a cisplatina (P) v kombinaci (MAP, chemoterapeutický režim dle studie EURAMOS-1⁶), při riziku podání metotrexátu (věk, interkurence) pouze kombinace AP nebo AP-ifosfamid;

restaging; chirurgický výkon a adjuvantní chemoterapie – MAP ± mifamurtid;

pacienti vyššího věku mohou profitovat z primárně chirurgického výkonu s následnou adjuvantní chemoterapií.

K preparátu mifamurtid Modrá kniha uvádí následující:

MEPACT je indikován u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

Doplňkově Ústav uvádí zahraniční doporučení:

ii) European Society for Medical Oncology (ESMO)³

Nejčastěji používaný režim u dětí a mladých dospělých představuje kombinace doxorubicin/cisplatina/HD-MTX (MAP); u pacientů starších 40 let se při slabé odezvě na MTX jako alternativa osvědčil režim kombinující doxorubicin, cisplatinu a potenciálně ifosfamid.

ESMO zmiňuje mifamurtid (muramyl tripeptid) v souvislosti s jeho výsledky v randomizované klinické studii u pacientů s lokalizovaným osteosarkomem⁷, kde mifamurtid přidaný k pooperační chemoterapii vedl k signifikantnímu zlepšení celkového přežití (OS). Na základě této studie je mifamurtid schválen v Evropě k použití u pacientů mladších 30 let s kompletně resekováným osteosarkomem. Dle ESMO není na použití mifamurtidu u osteosarkomu v odborné komunitě všeobecná shoda, a to z důvodu výsledků OS pouze z jedné klinické studie, s nesignifikantním trendem zlepšení parametru přežití bez události („event-free survival“)⁷.

iii) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines⁸

Preferované režimy v 1. linii systémové neoadjuvantní/adjuvantní chemoterapii osteosarkomů zahrnují dle NCCN kombinaci cisplatiny a doxorubicinu (kategorie 1) a kombinaci MAP (HD-MTX, cisplatina a doxorubicin) (kategorie 1). Další preferované režimy zahrnují doxorubicin, cisplatinu, ifosfamid a HD-MTX. Mifamurtid v léčbě osteosarkomů NCCN ve svých doporučeních neuvádí.

Pozn. Ústavu: mifamurtid není v léčbě nemetastatického osteosarkomu schválen FDA.

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantní komparátor v adjuvantní terapii osteosarkomu je chemoterapie v kombinaci methotrexát, doxorubicin a cisplatina (MAP). Tento terapeutický režim je souladu s českými i zahraničními doporučenými postupy^{3,5,8} a současně je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost přidání léčivé látky mifamurtid (MTP) k adjuvantní chemoterapii byla hodnocena v multicentrické randomizované klinické studii fáze III (INT-0133)⁷.

Do studie bylo zahrnuto 777 pacientů ve věku od 1 do 30 let s histologicky potvrzeným osteosarkomem vysokého stupně bez metastáz a bez předchozí chemoterapie nebo radioterapie. Pacienti byli randomizováni do 2 terapeutických skupin. Všichni pacienti nejprve podstoupili neoadjuvantní chemoterapii: režim A - cisplatina, doxorubicin, vysokodávkový methotrexát (HDMTX) nebo režim B- cisplatina, doxorubicin, HDMTX, ifosamid. V 10. týdnu byla provedena resekce primárního tumoru. V resekovaném tumoru bylo vyhodnoceno zastoupení nekrotických nádorových buněk. Od 12. týdne následovala u pacientů po kompletní resekci bez metastáz (n=662) udržovací terapie režimu A (cisplatina, doxorubicin, HDMTX) a B (cisplatina, doxorubicin, HDMTX, ifosamid) s nebo bez přidání mifamurtidu. Mifamurtid byl podáván v dávce 2 mg/m². V případě, že pacient nejevil známky biologické aktivity, další dávka mifamurtidu byla zvýšená o 1 mg. Pokud se ani po eskalaci dávky mifamurtidu neobjevily známky biologické aktivity, při třetím podání bylo navíc přidán další 1 mg, tj. podaná dávka činila 2 mg/m² + 2 mg. Další eskalace již nebyla povolena. Mifamurtid byl podáván 2x týdně po dobu 12 týdnů (první podání v 12. týdnu) a poté jedenkrát týdně po dobu dalších 24 týdnů (od týdne 24). Median „follow-up“ byl 7,7 let.

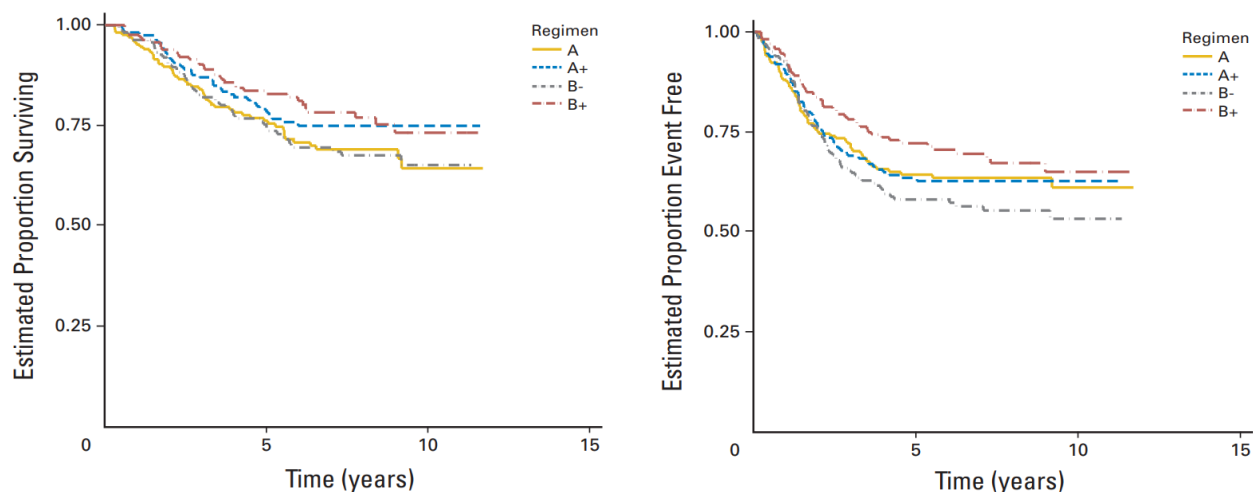
Primárními sledovanými parametry bylo celkové přežití (OS) a dále bezpříznakové období (EFS – „event-free survival“), které je definované jako období od počátku udržovací terapie do progresu onemocnění, objevení se sekundární malignity nebo do úmrtí.

Výsledky studie ukazují, že 6leté celkové přežití bylo signifikantně vyšší ve skupině pacientů v režimech s MTP (OS 78 %) oproti samotné chemoterapii (OS 70 %) HR=0,71 (95 % CI 0,52-0,96; p=0,03). V parametru EFS bylo u skupiny pacientů, kde byl k chemoterapii přidán MTP, dosaženo lepších výsledků, nicméně rozdíl nedosáhl statistické významnosti HR=0,8 (95 % CI 0,62-1; p=0,08) (Tab.1). Celkové přežití i EFS bylo ve studii hodnoceno po 4 a 6 letech, nicméně z křivky přežití je patrné, že mezi pátým a šestým rokem sledování se křivka ustálila ve fázi plateau a do konce sledování (cca 12 let) se příliš nemění (Obr. 1). Z toho lze usuzovat, že pacienti, u nichž nedojde k rekurenci onemocnění do 5 let, budou mít s velkou pravděpodobností mortalitu jako běžná populace.

Tabulka 1. EFS a OS dle léčebného režimu

Léčebný režim	Pravděpodobnost EFS (%)		Pravděpodobnost přežití (OS, %)	
	4 roky	6 let	4 roky	6 let
Všichni pacienti	66	64	81	74
Režim A bez MTP	66	64	78	71
Režim A s přidáním MTP	65	63	82	75
Režim B bez MTP	60	58	77	70
Režim B s přidáním MTP	74	71	86	81
Chemoterapie bez MTP	63	61	78	70
Chemoterapie s přidáním MTP	69	67	84	78

Zkratky: EFS – event-free survival; MTP – muramyl tripeptide (mifamurtid)



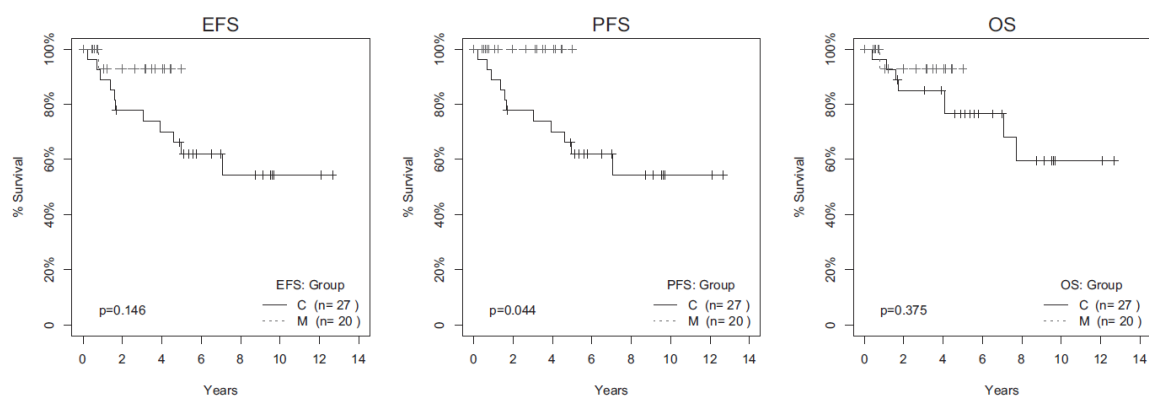
Obrázek 1. Křivky přežití OS a EFS podle léčebných režimů.

Bezpečnostní profil mifamurtidu byl přijatelný, většina hlášených nežádoucích účinků (NÚ) byla mírná nebo středně závažná. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly třesavka, horečka, únava, nauzea, tachykardie a bolest hlavy. V souvislosti s podáváním mifamurtidu se běžně vyskytovala přechodná neutropenie. Nejčastěji hlášené NÚ 3. a 4. stupně (snížené hodnoty krevního obrazu, nevolnost a zvracení, stomatitida, infekce, ztráta sluchu a abnormální jaterní enzymy) byly spojeny s chemoterapií. Během studie bylo vyřazeno 11 pacientů kvůli toxicitě, zejména z důvodu reakce pacientů na mifamurtid, jako je horečka a zimnice⁹.

Doplnění Ústavu:

Ústav dohledal výsledky studie INT-0133¹⁰, ve které bylo separátně hodnoceno 91 pacientů s metastatickým osteosarkomem. Hodnoty OS a EFS vykazovaly stejný trend ve prospěch léčby MTP jako v kohortě pacientů bez metastáz, ale bez statistické významnosti. 5leté OS bylo 53 % v rameni s MTP vs. 40 % v rameni chemoterapie; HR = 0,72 (95 % CI: 0,40-1,3; p=0,27). 5leté EFS bylo 42 % vs. 26 %, HR = 0,72 (95 % CI: 0,42-1,2; p=0,23).

Mifamurtid přidaný ke konvenční chemoterapii (MAP) byl dále hodnocen v observační prospektivní analýze u 23 pacientů s lokalizovaným osteosarkomem; jako historická kontrola byla použita data 26 pacientů s lokalizovaným onemocněním¹¹. Median „follow-up“ u mifamurtidu byl 42,7 měsíců. Zkreslení hodnot vycházející z metodiky observační studie bylo adjustováno pomocí Landmarkovy analýzy a Coxova modelu časové závislosti (Obr.2). Srovnání s historickou kontrolou (standardní chemoterapie - MAP) prokázalo signifikantně lepší PFS u pacientů s mifamurtidem (Landmark analýza; p = 0,044). Riziko progresu bylo 5x nižší u pacientů s mifamurtidem (Cox model; HR 0,21, p = 0,136)¹¹.



Obrázek 2. Kaplan-Meierovy křivky přežití stanovené pro kontrolu (C) a skupinu mifamurtidu (M) stanovené Landmarkovou metodou, která koreluje možné časové zkreslení. Pro srovnání obou skupin byl použit log-rank test⁹.

Studie Tacyildiz et al. (2020)¹² reportuje výsledky léčby mifamurtidem s adjuvantní chemoterapií u 36 pacientů s nově diagnostikovaným osteosarkomem bez metastáz; 17 pacientů bylo v rameni s MTP a 19 pacientů v rameni s chemoterapií (MAP nebo MAP + ifosfamid, etopozid). Medián „follow-up“ byl 36 měsíců (77-133). OS ve 43 měsících bylo 87,5 % v rameni mifamurtidu a 89,9 % v rameni chemoterapie ($p=0,65$). Medián doby do detekce metastáz byl delší ve skupině s mifamurtidem (20 vs 5 měsíců). Jako časté NÚ jsou uváděny zimnice a horečka.

Závěr Ústavu:

Osteosarkom je vysoce závažné vzácné onemocnění postihující zejména děti a mladistvé. Standardem v terapii osteosarkomu v současné době je chemoterapie za použití kombinace HD-MTX, doxorubicinu a cisplatinu. Léčba mifamurtidem představuje add-on terapii ke stávající adjuvantní léčbě.

V randomizované studii fáze III INT-0133⁷, u 678 pacientů (věkového rozmezí od 1,4 do 30,6 let) s nově diagnostikovaným resekovatelným osteosarkomem vysokého stupně, vedlo přidání adjuvantního mifamurtidu k chemoterapii (doxorubicinem, cisplatinou a methothrexátem s ifosfamidem nebo bez něj) k výraznému zvýšení 6 letého celkového přežití a k relativnímu snížení rizika úmrtí o 28 % ($p = 0,0313$; míra rizika (HR) = 0,72 [95 % konfidenční interval (CI): 0,53, 0,97]).

Údaje z klinické praxe

Žadatel předložil výsledné hodnocení dat z registru Mepact¹³. Vzhledem k počtu pacientů v databázi ($n = 5$) jsou data prezentována prostřednictvím kazuistik pacientů bez statické analýzy. Dostupná data neumožňují srovnání s registrační studií.

Ústav dále dohledal recentně publikovanou retrospektivní analýzu dat 15 pacientů s osteosarkomem bez metastáz, léčených mifamurtidem v adjuvanci s chemoterapií u populace v Řecku¹⁴. Medián „follow-up“ byl 46,9 měsíců (32,8-61,1), medián PFS 58,7 měsíců (18,5-98,8) a medián OS 64,1 měsíců (25,6-102,6). Nežádoucí účinky spojené s podáváním mifamurtidu byly horečka, zimnice a perikarditida ($n = 1$). Mifamurtid byl dobře tolerován, nicméně nízký počet pacientů a nekomparativní design neumožňuje o přínosu mifamurtidu z hlediska přežití vyvozovat závěry.

Limitace klinické evidence

Klinická účinnost mifamurtidu přidaného k adjuvantní chemoterapii byla prokázána v registrační studii INT-0133⁷ v parametru OS s HR = 0,71 (95 % CI, 0,52-0,96; p = 0,03), další sledovaný parametr EFS nebyl vzhledem k chemoterapii signifikantně významný HR (EFS) = 0,8 (95 % CI, 0,62-1; p = 0,08).

Následné studie^{11,12} hodnotící mifamurtid v terapii osteosarkomu bez metastáz u dětí a dospívajících reportují bezpečnost této léčby, nicméně benefit terapie mifamurtidu nebyl v těchto studiích v parametrech OS a EFS vzhledem k adjuvantní chemoterapii prokázán jako signifikantně významný. Limitací těchto studií byl krátký interval sledování (42,7 měsíců¹¹ a 36 měsíců¹² vs. 7,7 let ve studii INT-0133⁷) a nízký počet pacientů (49¹¹, 36¹² vs. 662 ve studii INT-0133⁷). Pro potvrzení přínosu mifamurtidu z hlediska přežití pacientů je zapotřebí více dlouhodobých prospektivních studií, případně metaanalýza publikovaných dat.

Na základě výše uvedeného považuje Ústav klinický benefit mifamurtidu v adjuvantní léčbě osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz u pacientů ve věku 2-30 let za prokázaný.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Žadatel žádá o stanovení trvalé úhrady VILP.

Hodnocení Ústavu

Jak je uvedeno výše v části „*Charakteristika onemocnění*“, je osteosarkom vysoce závažným onemocněním, jelikož má za následek invaliditu a omezení či ztrátu pohybu.

V předchozím hodnocení tohoto správního řízení bylo prokázáno, že léčivý přípravek MEPACT splňuje podmínky pro vysoce inovativní léčivé přípravky, a to na základě splnění ustanovení § 40 odst. 2 písm. b) v návaznosti na ustanovení § 27 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., definující klinicky vyšší účinnost (snížení úmrtnosti o ≥ 20 %).

Názor Ústavu se opírá především o registrační studii Meyers et al. (2008)⁷, ve které přidání mifamurtidu k adjuvantní chemoterapii vedlo ke snížení rizika úmrtí o 29 % (HR OS = 0,71 (95 % CI; 0,53-0,97; p = 0,03) ve srovnání se samotnou chemoterapií.

Ústav závěrem uvádí, že jelikož byly splněny podmínky dané ustanovením § 40 odst. 2 písm. c) bod 2. vyhlášky č. 376/2011 Sb., lze léčivý přípravek MEPACT i nadále považovat za vysoce inovativní.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci u dětí, mladistvých a mladých dospělých.

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku MEPACT Ústav konstatuje, že léčivý přípravek MEPACT svými vlastnostmi neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, a proto posuzovaný léčivý přípravek do žádné skupiny nezařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla identifikována žádná srovnatelně účinná terapie.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky mifamurtid byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹, které je v souladu s dávkováním v klinické praxi⁵.

ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

DDD mifamurtidu byla stanovena WHO ve výši 0,7 mg¹⁵.

Podle SmPC¹ je dávkování následující: „Doporučená dávka mifamurtidu pro všechny pacienty je 2 mg/m² tělesného povrchu. Tato dávka má být podávána jako adjuvantní léčba následující po resekci: dvakrát týdně s odstupem nejméně 3 dnů po dobu 12 týdnů a dále jedenkrát týdně po dobu dalších 24 týdnů, takže celkové podané množství je 48 infuzí za 36 týdnů.“

Stejné dávkování bylo použito také v registrační studii⁷.

Při aplikaci ideálního povrchu těla ve výši 1,73 m² je denní dávka, vycházející z dávkování dle SmPC, kalkulována následovně:

$[(2 \cdot 1,73) \cdot 48] / (36 \cdot 7) = 166,08 / 252 = 0,6590 \text{ mg.}$

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁵	Doporučené dávkování dle SPC
	mifamurtid	L03AX15	0,6590 mg	cyklicky	0,7 mg	2 mg/m ² dvakrát týdně po dobu 12 týdnů, dále jedenkrát týdně po dobu dalších 24 týdnů, tj. celkově podané množství je 48 dávek za 36 týdnů

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši 0,6590 mg, frekvence dávkování cyklicky.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

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 mifamurtid není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Stanovení maximální ceny není předmětem řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto rozhodnutí Ústav posuzovanému léčivému přípravku úhradu dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění nepřiznává.

Jedna další zvýšená úhrada

Vzhledem k tomu, že Ústav úhradu ze zdravotního pojištění posuzovanému léčivému přípravku nepřiznává, je úprava úhrady oproti základní úhradě a stanovení jedné další zvýšené úhrady bezpředmětné.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 30. 12. 2014 byla pro účely stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku MEPACT žadatelem předložena analýza nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Dne 31. 7. 2019 byla předložena analýza minimalizace nákladů (CMA) a nová analýza dopadu na rozpočet, obě ve verzi veřejné i verzi označené za předmět obchodního tajemství. V rámci CMA žadatel navrhl výši úhrady nižší, než je v současnosti uplatňovaná výše úhrady dle ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že předložená CMA neodpovídá požadavkům kladeným zákonem o veřejném zdravotním pojištění (ustanovení § 15 zákona o veřejném zdravotním pojištění, viz *Stanovisko Ústavu k analýze předložené dne 31. 7. 2019* níže), Ústav i nadále považuje za relevantní analýzu nákladové efektivity typu CUA předloženou dne 30. 12. 2014. Kompletní dokumenty, jež byly Ústavu k hodnocení předloženy, jsou součástí spisu správního řízení.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku MEPACT (mifamurtid) v kombinaci s pooperační chemoterapií ve srovnání s pooperační chemoterapií samotnou v léčbě osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci u pacientů ve věku od 2 do 30 let byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl semi-Markovův model, celoživotní (60 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie fáze 3 INT-0133, Meyers et al., 2005¹⁶, 2008⁷. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely především z HTA review a EQ-5D survey (detaily viz podání žadatele ze dne 30. 12. 2014 a hodnocení NICE¹⁷), kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoeconomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života, jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, její podání, náklady spojené s monitoringem a dále náklady na sekundární handicap (např. amputace). Zdrojem pro určení nákladů byla klinická studie INT-0133, Meyers et al., 2005¹⁶, 2008⁷; náklady na hodnocený přípravek představovaly 85 703,96 Kč (návrh žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 2 646 510 Kč/QALY ve srovnání s pooperační chemoterapií. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Údaje o kvalitě života

Údaje o kvalitě života pacientů pocházely v základním scénáři z HTA review, kde byly použity hodnoty utilit u různých typů nádorů a různých populací. V alternativním scénáři č. 2 byly použity utility zjištěné přímo u cílové populace pacientů s osteosarkomem (EQ-5D survey). Kvalita života byla v obou případech měřena pomocí EQ-5D dotazníků. Ústav uvádí, že stejně jako agentura NICE upřednostňuje stanovení hodnot utilit přímo u cílové populace pacientů s osteosarkomem před hodnotami zjištěnými u jiné skupiny pacientů.

Náklady

Ústav uvádí, že akceptuje žadatelem uvažované náklady. Pouze připomíná, že v mezidobí došlo ke změnám některých jednotkových nákladů. Tyto změny však výsledek analýzy nákladové efektivity významněji neovlivní. Dle výše uvedeného informativního přepočtu by současná výše úhrady LP MEPACT pro konečného spotřebitele činila 66 189,79 Kč/balení a náklady na LP MEPACT by tedy byly o cca 23 % nižší.

Výsledek

Ústav aktualizoval výsledek scénáře č. 2 původní analýzy předložené dne 30. 12. 2014 v souladu s aktuální předpokládanou výší případné úhrady.

Výsledky analýzy

Ústav konstatuje, že za rozhodný považuje výsledek přepočteného scénáře č. 2 ve výši 2,3 mil. Kč/QALY.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu

	Náklady	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	2 988 700 Kč	-	-	-
Pooperační chemoterapie	429 117 Kč	2 559 583 Kč	1,12	2 294 181

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel v novém projednání nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Nadto Ústav uvádí, že žadatel dne 31. 7. 2019 předložil scénář CMA analýzy s navrženým finančním ujednáním. Scénář není relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť předložená CMA neodpovídá požadavkům kladeným zákonem o veřejném zdravotním pojištění (§ 15, viz *Stanovisko Ústavu k analýze předložené dne 31. 7. 2019* níže).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek výše diskontní sazby (v rozmezí cca 1,2 až 4,7 mil. Kč/QALY), hodnoty utilit (v rozmezí cca 2,5 až 3,9 mil. Kč/QALY), náklady na LP MEPACT (v rozmezí cca 1,9 až 3,3 mil. Kč/QALY) a délka časového horizontu (3,1 mil. Kč/QALY pro 40letý horizont).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností cca 2 %.

Uvedená rozmezí a výsledky probabilistické analýzy senzitivity odpovídají původnímu návrhu úhrady ve výši 85 703,96 Kč za balení LP MEPACT, aktualizovaná výše případné úhrady dle přepočtu Ústavu (66 189,79 Kč/balení) zohledněna nebyla.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Nebyly shledány.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku MEPACT (mifamurtid) v kombinaci s pooperační chemoterapií ve srovnání s pooperační chemoterapií samotnou v léčbě osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz u pacientů ve věku od 2 do 30 let ukazuje ICER ve výši 2,3 milionů Kč/QALY. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

K srovnání poměrů 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 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav nenalezl mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

Stanovisko Ústavu k analýze předložené dne 31. 7. 2019:

Dle ustanovení § 15 zákona o veřejném zdravotním pojištění se nákladovou efektivitou rozumí určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ve srovnání s použitím **jiného** léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu. Ústav odkazuje na rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR50863/2016-2/FAR.

„Ustanovení § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. tak explicitně vyžaduje porovnání s jinou terapií. Prostřednictvím logického argumentu a contrario lze dovodit, že není přípustné použít pro srovnání stejný léčivý přípravek. V předmětném správním řízení proto nebylo možno srovnat náklady na použití přípravku VIDAZA v režimu trvalé úhrady podle části šesté zákona č. 48/1997 Sb. oproti stejnému použití přípravku VIDAZA v režimu výjimečné úhrady dle § 16 zákona č. 48/1997 Sb.“

Ústav konstatuje, že analýza předložená dne 31. 7. 2019 tomuto vymezení **nevyhovuje**, neboť v předložené CMA byl za komparátor zvolen **stejný** léčivý přípravek, tj. LP MEPACT.

Ústav proto považuje předloženou CMA analýzu nákladové efektivity za nepřípustnou.

Analýza dopadu na rozpočet

Analýzy dopadu na rozpočet byly předloženy dne 30. 12. 2014 a 31. 7. 2019.

V analýze předložené dne 31. 7. 2019 žadatel vychází z předpokladu, že LP MEPACT (mifamurtid) je v současné době 100 % hrazený přes ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nicméně nepovažuje předložené důkazy pro tuto skutečnost za dostatečné, a proto nepovažuje analýzy dopadu na rozpočet předložené dne 31. 7. 2019 za relevantní.

Ústav se proto dále vyjadřuje pouze k výsledkům původní analýzy předložené dne 30. 12. 2014.

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku MEPACT (mifamurtid) v kombinaci s pooperační chemoterapií ve srovnání s pooperační chemoterapií samotnou v léčbě osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci u pacientů ve věku od 2 do 30 let. Velikost cílové populace byla na základě epidemiologických údajů dostupných na www.svod.cz odhadnuta na 4 pacienty léčené ročně a penetrance na trh představovala 100 %, čemuž odpovídají celkem 4 pacienti léčení ročně v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na add-on farmakoterapii LP MEPACT. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 85 703,96 Kč (návrh žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 13 164 128 Kč ročně v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP MEPACT odpovídaly 3 291 032 Kč, náklady na léčbu 1 pacienta léčeného pooperační chemoterapií byly uvažovány ve výši 0 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Žadatel odhadl velikost cílové populace na základě epidemiologických údajů dostupných na www.svod.cz. Odhadovaný počet 4 léčených pacientů je však mírně nižší, než by odpovídalo průměrné výši spotřeb dle DIS-13 (cca 190 balení ročně v letech 2015-2021), která při žadatelem uvažované spotřebě 38,4

dávek/balení na pacienta odpovídá přibližně 5 pacientům. Ve svém přepočtu proto Ústav počítá s 5 pacienty ročně.

Náklady

Dle výše uvedeného informativního přepočtu by současná výše úhrady LP MEPACT pro konečného spotřebitele činila 66 189,79 Kč/balení. Náklady na LP MEPACT by tedy byly o cca 23 % nižší, než uvažuje žadatel.

Výsledky a nejistota analýzy

Ústav provedl vlastní přepočet odhadu dopadu na rozpočet, kde zohlednil mírně vyšší odhad velikosti cílové populace a nižší náklady na LP MEPACT. Uvažovány přitom byly, obdobně jako v analýze předložené žadatelem, pouze náklady na LP MEPACT s ohledem na fakt, že se jedná o add-on léčbu k chemoterapii. Odhadovaný dopad na rozpočet činí 12,7 mil. Kč ročně.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět intervencí	Počet pacientů HI	5	5	5	5	5
	Náklady HI (Kč)	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439
	Náklady celkem (Kč)	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439
	Dopad na rozpočet (Kč)	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439	12 708 439
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*		9,9	9,9	9,9	9,9	9,9
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*		19,7	19,7	19,7	19,7	19,7

* Hodnoty uvedené v původní analýze předložené dne 30. 12. 2014 uvažující náklady na LP MEPACT ve výši 85 703,96 Kč

HI – hodnocená intervence; SA – analýza senzitivity

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel v novém projednání nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Nadto Ústav uvádí, že žadatel předložil dne 31. 7. 2019 scénář s navrženým finančním ujednáním. Tento scénář vychází z předpokladu, že LP MEPACT (mifamurtid) je v současné době 100 % hrazený přes ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nicméně nepovažuje předložené důkazy pro tuto skutečnost za dostatečné, a proto nepovažuje analýzy dopadu na rozpočet předložené dne 31. 7. 2019 za relevantní.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 55936/2015-2/FAR, sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako vyšší.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy – správní řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS63984/2016	VOTRIENT	sarkom měkkých tkání	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS198433/2015	STIVARGA	GIST	9,4-14,2 mil. Kč

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření všech zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření všech zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku MEPACT (mifamurtid) v kombinaci s pooperační chemoterapií ve srovnání s komparátorem pooperační chemoterapií samotnou v léčbě osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci u pacientů ve věku od 2 do 30 let odhaduje 5 léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 12,7 milionů Kč ročně v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

S

P: Přípravek MEPACT je indikován u pacientů ve věku od 2 do 30 let pro léčbu resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz po makroskopicky kompletní chirurgické resekci v kombinaci s pooperační chemoterapií.

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

S ohledem na skutečnost, že terapie mifamurtidem v požadované indikaci léčby osteosarkomu v kombinaci s pooperační chemoterapií nebyla prokázána jako nákladově efektivní, Ústav podmínky nestanovil.

Vzhledem k tomu, že Ústav žádosti o stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku MEPACT v požadované indikaci léčby osteosarkomu v kombinaci s pooperační chemoterapií nevyhověl a úhradu nepřiznal, nelze rozhodnout ani o stanovení podmínek úhrady.

K výroku 1.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0149063	MEPACT	4MG INF PCC DIS 1+FILTR

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

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku MEPACT Ústav konstatuje, že léčivý přípravek MEPACT svými vlastnostmi neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, a proto posuzovaný léčivý přípravek do žádné skupiny nezařadil.

Ústav **nepřiznal** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. c) a dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) v návaznosti na ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **výši a podmínky úhrady ze zdravotního pojištění.**

Dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav nepřizná úhradu, jde-li o léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které nesplňují podmínky účelné terapeutické intervence.

Dle ustanovení § 15 odst. 7 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění se účelnou terapeutickou intervencí rozumí zdravotní služby poskytované k prevenci nebo léčbě onemocnění za účelem dosažení co nejúčinnější a nebezpečnější léčby při zachování nákladové efektivity.

Dle ustanovení § 15 odst. 8 věty první zákona o veřejném zdravotním pojištění se nákladovou efektivitou rozumí určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ve srovnání s použitím jiného léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu; nákladová efektivita je hodnocena ve srovnání s takovým terapeutickým postupem hrazeným z prostředků zdravotního pojištění, který je obecně přijímán jako obvyklý.

Dle ustanovení § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění nákladově efektivní jsou nákladově efektivní takové léčebné postupy, které při srovnatelných nákladech přinášejí stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo které při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamenají nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění.

Po provedeném zhodnocení žádosti na základě posouzených důkazů dospěl Ústav k názoru, že nejsou splněny podmínky pro stanovení úhrady ze zdravotního pojištění léčivému přípravku MEPACT v indikaci léčba resekovatelného osteosarkomu vysokého stupně bez metastáz. Použití posuzovaného léčivého

přípravku nesplňuje podmínku účelné terapeutické intervence, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi. Proto Ústav úhradu a podmínky úhrady v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění nepřiznává.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 MZ 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 19.8.2022
Vyhотовeno dne 24.8.2022

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová