STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 1
Telefon:+420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail:posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn. SUKLS127129/2016
Č. j. sukl350016/2018
Vyřizuje/linka Mgr. Eva Forgáčová
Datum 18. 10. 2018

Vyvěšeno dne: 18. 10. 2018

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 (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 § 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

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ),
IČ: 556038-9321
SE-112 76 Stockholm,
Švédské království

Zastoupena:
Minarčíková Ivana
IČ: 88501248
Molákova 2150/13, 628 00 Brno

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
IČ: 47672234
Jeremenkova 11, 70300 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

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna,
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
IČ: 41197518
Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

takto:

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

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku**	**Doplněk názvu**
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

doručené dne 26. 4. 2016 společností:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ),
IČ: 556038-9321
SE-112 76 Stockholm,
Švédské království

Zastoupena:
Minarčíková Ivana
IČ: 88501248
Molákova 2150/13, 628 00 Brno

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

1.
Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 9 435,21 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

2.
Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 14 152,82 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

3.
Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 18 870,42 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

4.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 2 358,80 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

5.

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 28 305,63 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

6.
Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku ve výši 4 717,61 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedenému léčivému přípravku takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:

Dne 26. 4. 2016 Ústav obdržel žádost společnosti

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ),
IČ: 556038-9321
SE-112 76 Stockholm,
Švédské království
Zastoupena:
Minarčíková Ivana
IČ: 88501248
Molákova 2150/13, 628 00 Brno
(dále též „žadatel“)

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS127129/2016.

Účastníci řízení byli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění oprávněni navrhovat důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení. Této možnosti nevyužil žádný z účastníků řízení.

Dne 11. 5. 2016 Ústav pod č. j. sukl140489/2016 založil do spisu podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady. *Ústav pro úplnost poznamenává, že podklady pro stanovení maximální ceny již nejsou relevantní, neboť léčivý přípravek ELOCTA nepodléhá regulaci maximální cenou.*

Dne 16. 6. 2016 Ústav obdržel podání účastníků řízení Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, IČ 47672234, Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava – Vítkovice, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank,

pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkovická 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 - Vinohrady zastoupených společně Ing. Marcelou Malinovou, bytem Polní 331, Hostouň (dále jen „Svaz ZP“), ve kterém uvádí, že jedná s držitelem registračního rozhodnutí o dohodě o limitaci nákladů na předmětný léčivý přípravek, která povede ke snížení nákladů ze zdravotního pojištění na úroveň akceptovatelnou pro plátce. Svaz ZP zároveň upozorňuje, že předpokládá, že Ústav provede standardní odborné zhodnocení žádosti držitele rozhodnutí o registraci, včetně posouzení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, a že při tomto zhodnocení nezjistí zásadní vady v předložených podkladech.

K tomu Ústav uvádí, že v rámci přípravy podkladů pro rozhodnutí provedl odborné i farmakoekonomické zhodnocení použití předmětných léčivých přípravků se závěry, které jsou citovány níže v textu hodnotící zprávy. Ústav dále dodává, že vzal informaci účastníka Svaz ZP o jednáních na dohodě o limitaci nákladů („cenové ujednání“) pro přípravek ELOCTA na vědomí, přičemž k datu vydání tohoto dokumentu neobdržel relevantní důkaz o uzavření cenového ujednání.

Dne 28. 12. 2016 Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém žadatel vzal svou žádost v části stanovení maximální ceny zpět, neboť léčivému přípravku ELOCTA byl přidělen ATC kód B02BD02, který je zahrnutý v Seznamu ATC skupin uvedených v cenovém rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví 1/13-FAR ze dne 7. prosince 2012. Léčivý přípravek ELOCTA tak nepodléhá dle Cenového předpisu Ministerstva zdravotnictví ČR č. 1/2013/FAR regulaci maximální cenou, ale věcnému usměrnění ceny. Zároveň žadatel nahlásil cenu, za kterou bude léčivý přípravek ELOCTA uváděn na trh.

Dne 30. 12. 2016 Ústav vzhledem k výše uvedené skutečnosti správní řízení v části stanovení maximální ceny usnesením č. j. sukl302410/2016 zastavil. Usnesení nabylo právní moci dnem 20. 1. 2017.

Dne 3. 1. 2017 Ústav vložil do spisu první hodnotící zprávu, ve které navrhl posoudit léčivý přípravek ELOCTA jako v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem koagulačního faktoru VIII a koagulačního faktoru VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem a navrhl mu stanovit výši a podmínky úhrady dle předchozí hloubkové revize této skupiny koagulačních faktorů.

Dne 3. 1. 2017 ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl1244/2017 ze dne 3. 1. 2017. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě obdržel Ústav níže uvedené podání účastníka řízení.

Dne 6. 1. 2017 Ústav obdržel stanovisko České společnosti pro trombózu a hemostázu ČLS JEP (ČSTH) (založeno do spisu dne 9. 1. 2017 pod č. j. sukl5198/2017) a **dne 10. 1. 2017** stanovisko České hematologické společnosti ČLS JEP (ČHS) (založeno do spisu dne 11. 1. 2017 pod č. j. sukl7415/2017). ČSTH a ČHS nepovažují léčivý přípravek ELOCTA a další v ČR zatím neregistrované koncentráty koagulačních

faktorů s prodlouženým účinkem (EHLC – extended half life concentrates) za léky zcela terapeuticky zaměnitelné se standardními koncentráty FVIII, neboť jsou v principu jinými léčivy. I když je jimi léčena stejná choroba, jejich chemická a farmakologická podstata je odlišná. ČSTH a ČHS nesdílejí názor Ústavu, že by pegylované formy INF a filgrastimu byly používány výhradně v odlišných indikacích a doporučuje proto vytvoření samostatné ATC skupiny pro EHLC (zatím tedy pro EHLC FVIII).

K tomu Ústav uvádí, že ze shromážděných podkladů nevyplývá jednoznačný závěr, že léčivé přípravky ELOCTA mají v léčbě hemofilie A (HA) odlišné klinické použití ve srovnání se standardně používanými koncentráty plazmatických (pdFVIII) nebo rekombinantních (rFVIII) koagulačních faktorů FVIII. Závěry níže citovaných klinických studií A-LONG (8,28) a KIDS A-LONG (9) dokládají, že přípravky ELOCTA vykazují u předléčených pacientů s těžkou HA obdobnou míru účinnosti, bezpečnosti a stejné klinické použití jako standardně používané pdFVIII a rFVIII. Z toho důvodu Ústav léčivé přípravky ELOCTA zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII a koagulačního faktoru VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem určených primárně k léčbě hemofilie A.

ČSTH a ČHS dále nesouhlasí s odvozením ODTD pouze z výstupů studie A-LONG. V této studii byla ODTD cca o 17 % (jak vyplývá z hodnotící zprávy) nižší, než je ODTD stávajících standardních koncentrátů FVIII. Poločas léku (ELOCTA) je však cca 1,5 násobný. Výpočet ODTD pouze na základě studie A-LONG nezohledňuje pravděpodobně odlišné hladiny faktoru FVIII, které byly studiovou léčbou dosahovány, byly vyšší, než běžné hladiny, na jejichž základě byla vypočtena a WHO doporučena ODTD pro standardní FVIII. Doporučení ODTD dle WHO vychází z dříve doporučované minimální hladiny FVIII – tzv. “trough level” 1 %. Ve studii ALONG byly po výtce dosahovány hodnoty vyšší. ČSTH doporučuje určit ODTD tak, aby odpovídala násobku poločasu, který má daný lék oproti standardnímu rFVIII. Pakliže je poločas delší např. 1,5x, ČSTH a ČHS doporučuje ODTD snížit 1,5x. Dle názoru odborných společností by se tím mělo dosáhnout srovnatelné úrovně léčby oběma skupinami preparátů. V budoucnu bude pravděpodobně přibývat údajů o farmakokinetice EHLC preparátů a v dalších hodnotících zprávách bude možno na tento vývoj reagovat, např. výhledovou úpravou ODTD.

K tomu Ústav uvádí, že s ohledem na nové důkazy obdržené v průběhu správního řízení, přistoupil ke změně postupu ve stanovení ODTD přípravku ELOCTA. Podrobněji viz část „Stanovení ODTD“.

K výpočtu úhrady léčivého přípravku ELOCTA odborné společnosti uvádějí, že cílem by mělo být, aby roční léčba EHLC nebyla dražší než stávající léčba standardními rFVIII. Pakliže je poločas léku o polovinu delší (a je tedy spotřebováno o polovinu méně léku za danou časovou jednotku), může být úhrada 1 IU EHLC - aniž by to znamenalo zvýšenou zátěž pro plátce zdravotní péče - až o polovinu vyšší. To zohlední navíc i lepší farmakokinetiku a lepší krytí/prevenci krvácení při použití EHLC (ELOCTA).

Ústav k tomu uvádí, že úhrada léčivých přípravků ELOCTA byla stanovena postupem dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci periodické revize systému úhrad (viz. níže v části „Základní úhrada“). S ohledem na to, že úhrada je stanovena dle první hloubkové revize koagulačních faktorů FVIII, sp. zn. SUKLS5405/2010 (se zohledněním odlišného dávkovacího režimu přípravků ELOCTA oproti standardním koagulačním faktorům v rámci stanovení

ODTD), bude dopad na rozpočet neutrální, resp. jak je uvedeno níže v rámci hodnocení dopadu na rozpočet, spíše úsporný.

Dne 13. 1. 2017 Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení správního řízení do dne 15. 4. 2017 z důvodu potřeby doplnění podkladů spojených s následnými kroky souvisejícími s hrazením léčivého přípravku ELOCTA z veřejného zdravotního pojištění, které není možno dokončit ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí (založeno do spisu dne 18. 1. 2017 pod č. j. sukl13076/2017).

Dne 20. 1. 2017 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a správní řízení usnesením č. j. sukl15310/2017 přerušil, a to do dne doplnění podkladů pro rozhodnutí, nejdéle však do dne 9. 4. 2017.

Dne 28. 4. 2017 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 10. 4. 2017 pokračuje ve správním řízení, neboť uplynula doba, po kterou bylo správní řízení na žádost žadatele přerušeno.

Dne 11. 9. 2017 Ústav obdržel podání žadatele obsahující mj. žádost o změnu obsahu podání spočívající ve změně výše jádrové úhrady léčivých přípravků ELOCTA. Zároveň žadatel nově navrhuje i výši ODTD. Žadatel rovněž předložil aktualizovanou analýzu nákladové efektivity a nový odhad dopadu do rozpočtu.

S ohledem na novu žádost o změnu obsahu podání týkající se změny výše jádrové úhrady posuzovaných přípravků ELOCTA ze dne 3. 9. 2018, výše uvedená žádost je již bezpředmětná.

Dne 18. 9. 2017 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl234022/2017 požadovanou změnu povolil.

Dne 19. 2. 2018 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a další podklady pro stanovení úhrady pod č. j. sukl123490/2018. Protože úhrada léčivého přípravku ELOCTA bude stanovena postupem dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci periodické revize systému úhrad koagulačních faktorů, se vyhledané reference neuplatní.

Dne 27. 3. 2018 Ústav vyzval účastníky řízení k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet.
K poskytnutí výše uvedených podkladů Ústav stanovil účastníkům řízení lhůtu 10 dní.

Dne 11. 4. 2018 obdržel Ústav odpověď žadatele na výzvu k součinnosti. Součástí podání žadatele ze dne 11. 4. 2018 byly také excelovské soubory k farmakoekonomické analýze („funkční analýza“), které žadatel označil za předmět obchodního tajemství, a proto nebyly zveřejněny.

Dne 23. 4. 2018 Ústav obdržel podání žadatele obsahující žádost o změnu obsahu podání spočívající ve změně výše jádrové úhrady léčivých přípravků ELOCTA.

S ohledem na novu žádost o změnu obsahu podání týkající se změny výše jádrové úhrady posuzovaných přípravků ELOCTA ze dne 3. 9. 2018, výše uvedená žádost je již bezpředmětná.

Dne 24. 4. 2018 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl198103/2018 požadovanou změnu povolil.

Dne 15. 6. 2018 Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl235879/2018 ze dne 15. 6. 2018. 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 24. 6. 2018 Ústav obdržel společné stanovisko ČHS a ČSTH (založeno do spisu dne 26. 6. 2018 pod č. j. sukl259579/2018). Stanovisko stejného obsahu Ústav obdržel dne 26. 6. 2018 (založeno do spisu dne 27. 6. 2018 pod č. j. sukl261008/2018). Odborné společnosti trvají na svém názoru, že se nejedná o lék plně zaměnitelný se standardně používanými koncentráty plazmatických nebo rekombinantních koagulačních faktorů FVIII. Jednak jsou v principu EHLC produkty odlišné svou chemickou strukturou, jednak díky delšímu poločasu mají i vyšší bezpečnost danou nižším počtem krvácení.

K tomu Ústav uvádí, že ve svém hodnocení provedeném v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“ nerozporuje rozdíly v chemické struktuře a poločase EHLC. Z hlediska účinnosti, bezpečnosti a klinického použití však Ústav, na základě shromážděných důkazů, neshledal zásadní rozdíly mezi EHLC a již hrazenými koncentráty plazmatických nebo rekombinantních koagulačních faktorů VIII.

Dále se odborné společnosti dotazují, že proč např. při hodnocení inzulinů (sp. zn. SUKLS134095/2014) jsou zvláště hodnoceny preparáty s rozdílným časem působení a u koncentrátů FVIII Ústav obdobné kritérium nepoužil. V případě inzulínů Ústav z důvodů odlišné bezpečnosti (nižší riziko vzniku hypoglykemie při použití dlouhodobě působících inzulinových analog) a s ohledem na potřebu individualizace terapie jednotlivé skupiny rozdělil, avšak ve zcela analogickém případě koagulačních faktorů (vyšší bezpečnost daná nižším ABR u EHL koncentrátů) postupoval rozdílně.

K tomu Ústav uvádí, že v případě střednědobých inzulinů vyšší riziko hypoglykemických příhod (horší bezpečnost) oproti analogům inzulinu s dlouhodobým účinkem vede k jejich odlišnému postavení v klinické praxi. V době vydání rozhodnutí sp. zn. SUKLS134095/2014 byla analoga inzulinu s dlouhodobým účinkem dle indikačního omezení úhrady hrazena za předpokladu, že stávající léčbou (tj. léčbou střednědobými inzuliny, tj. humánními inzuliny) nebylo dosaženo cílových hodnot kompenzace, nebo v případě opakovaných těžkých hypoglykemií při léčbě humánními inzuliny. Analoga inzulinu s dlouhodobým účinkem tak představovala následnou linii léčby po léčbě střednědobými inzuliny. Na základě výše uvedeného, tedy odlišného použití v klinické praxi, nemohla být analoga inzulinu s dlouhodobým účinkem a střednědobé inzuliny posouzeny jako terapeuticky zaměnitelné.
Ústav dále doplňuje, že ve správním řízení, sp. zn. SUKLS127129/2019 nebylo prokázáno odlišné klinické použití přípravku ELOCTA s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem (EHL) s přípravky obsahujícími plazmatický nebo rekombinantní faktor VIII (pdFVIII, rFVIII). Jak léčivé přípravky ELOCTA, tak léčivé přípravky s obsahem standardních koagulačních faktorů jsou indikovány v profylaxi a léčbě krvácení

u pacientů s hemofilií A (1). Mezinárodní doporučení pro použití koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem uvádí, že klinická evidence o použití těchto faktorů u PUPs (previously untreated patients) a minimálně léčených pacientů (méně než 50 ED) je zatím nedostatečná, použití koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem je tedy preferováno u pacientů předléčených standardními koagulačními faktory. U takto předléčených pacientů je dle aktuálních doporučení možné pokračovat rovněž v léčbě standardními koagulačními faktory. (18, 19). Klinické použití přípravku ELOCTA a standardních koagulačních faktorů je tudíž obdobné.

Odborné společnosti dále upozorňují, že i když populacemi sledovanými v klinických studiích byly především pacienti s těžkou formou hemofilií A na profylaxi, lze preparát ELOCTA použít k profylaxi a/nebo „on demand“ léčbě i u ostatních tíží hemofilie A, je-li to indikováno a medicínsky opodstatněno. Např. někteří pacienti se střední tíží hemofilie A dle genotypu mohou mít těžký fenotyp (častá krvácení) a mohou vyžadovat profylaktickou léčbu. To dokládají i data ČNHP, kde lze osoby se střední hemofilií na profylaxi doložit. Rovněž není medicínský důvod za jistých okolností nepodávat preparát ELOCTA pacientům s nízkým titrem inhibitorů (do 5 BU), stejně jako je tomu u standardních preparátů obsahujících FVIII.

K tomu Ústav uvádí, že přistoupil na návrh odborných společností a upravil text indikačního omezení posuzovaných léčivých přípravků tak, že léčba přípravkem ELOCTA bude indikována u pacientů s HA, kteří vyžadují substituční léčbu stejně jako je tomu u indikačního omezení terapeuticky zaměnitelných standardních pdFVIII a rFVIII. Zároveň Ústav přistoupil na návrh odborných společností a stanovil úhradu posuzovaných přípravků i pro pacienty s nízkým titrem inhibitoru. Tento postup je v souladu s SPC posuzovaných léčivých přípravků a s klinickými doporučeními, jak je blíže komentováno v části „Podmínky úhrady“.

ČHS a ČSTH souhlasí s výpočtem ODTD a pouze upozorňují na fakt, že referenčním přípravkem by neměl být plazmatický derivát IMMUNATE STIM PLUS, ale některý z rekombinantních preparátů vyrobený bez přidání jakéhokoli exogenního lidského nebo zvířecího proteinu. V závěru stanoviska odborné společností uvádějí, že uvítají, když Ústav vydá rozhodnutí v brzké době a umožní tak, aby byl první z EHL preparátů uveden na český trh, neboť se odborné společnosti domnívají, že je to krok směřující k dalšímu zlepšení kvality života i péče o osoby s hemofilií v České republice.

Ústav k tomu uvádí, že vzal stanovisko odborných společností k problematice ODTD přípravku ELOCTA na vědomí. K problematice terapeutické zaměnitelnosti přípravku ELOCTA a standardních koagulačních faktorů se Ústav již vyjádřil výše. K námitce na volbu referenčního přípravku (přípravek IMMUNATE STIM PLUS) Ústav uvádí následující. S ohledem na skutečnost, že úhrada posuzovaných léčivých přípravků byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci periodické revize systému úhrad, tj. dle rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS5405/2010 (13) není volba referenční přípravku věcí odborného hodnocení, ale legislativního postupu.

Dne 28. 6. 2018 Ústav obdržel pod č. j. sukl263613/2018 podání žadatele, ve kterém uvádí, že souhlasí se stanovenou ODTD ve výši 776 IU s frekvencí dávkování jedenkrát denně. Žadatel dále sděluje, že nesouhlasí

- s posouzením léčivých přípravků ELOCTA s obsahem léčivé látky efmoroktokog alfa, plně rekombinantního fúzního proteinu s prodlouženým poločasem, jako terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem koncentrátů plazmatických nebo rekombinantních koagulačních faktorů FVIII;
- se stanovením základní úhrady léčivým přípravkům ELOCTA podle základní úhrady stanovené v revizním správním řízení sp. zn. SUKLS25405/2010;
- s indikačním omezením podmínek úhrady pro léčivé přípravky ELOCTA.

Žadatel se zároveň vzdává možnosti vyjádřit se před vydáním rozhodnutí k jeho podkladům s cílem nebránit hladkému průběhu správního řízení v zájmu pacientů, aby jim byla v brzké době zpřístupněna nová možnost léčby hemofilie A s menší frekvencí dávkování a nižším výskytem krvácivých epizod. S odkazem na princip ekonomie a rychlost řízení dle ustanovení § 6 správního řádu žadatel žádá Ústav o maximální možné urychlení dalšího průběhu správního řízení, zejména o vydání rozhodnutí v nejbližším možném termínu.

Ústav uvádí, že vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí. K posouzení terapeutické zaměnitelnosti přípravku ELOCTA i k problematice stanovených podmínek úhrady se Ústav vyjadřuje v rámci stanoviska k vyjádřením odborných společností ČHS a ČSTH ze dne 24. 6. 2018, na které Ústav tímto odkazuje. Z důvodu úpravy podmínek úhrady přípravku ELOCTA s ohledem na podmínky úhrady terapeuticky zaměnitelných standardních pdFVIII a rFVIII pro zajištění shodného použití v klinické praxi, přistoupil Ústav k vydání třetí hodnotící zprávy. Ústav rovněž ve třetí hodnotící zprávě změnil způsob stanovení a výši ODTD, jak je blíže objasněno v části „Stanovení ODTD". S postupem stanovení i s novou výši ODTD vyslovily souhlas i zainteresované odborné společnosti ve svém vyjádření ze dne 30. 8. 2018.

Dne 28. 6. 2018 Ústav obdržel pod č. j. sukl264826/2018 podání účastníka řízení Svaz ZP. Svaz ZP uvádí, že nesouhlasí se změnou ODTD ani s postupem Ústavu při stanovení ODTD, kdy Ústav vzal v úvahu celkem 9 studií a z procentuální změny dávek pro stanovení ODTD vypočetl aritmetický průměr, který aplikoval jako koeficient na ODTD. Účastník řízení Svaz ZP uvádí, že akceptuje možnost, že léčivý přípravek je možné aplikovat méně často než srovnávanou léčbu, nicméně rozptyl hodnot snížení frekvence dávek se ve shromážděných podkladech ve spise velmi liší. Ústav ke každé studii uvádí počet pacientů a změnu dávky faktorů VIII v %. Z tabulky je však zřejmé, že studie byly různě velké, což má nepochybně vliv i na zhodnocení dávkování. Účastník řízení upozorňuje na to, že ve studii Lentz et al. došlo naopak ke zvýšení dávkování, a to o 17%. Tuto skutečnost Ústav v hodnotící zprávě nijak nekomentuje. Ústav nakonec vypočetl aritmetický průměr, i když studie měly zcela jistě odlišnou váhu (vzhledem k počtu léčených). Navíc není jasné, zda pacienti z uvedených studií odpovídali populaci, pro kterou má být v České republice stanovena úhrada. Uvedený postup Ústavu vedl k nadhodnocení přínosu posuzovaného přípravku, což mělo vliv na stanovení výše úhrady a vypočtené úspory, ke kterým by podle držitele mělo dojít používáním předmětného přípravku. Dále účastník řízení Svaz ZP uvádí, že má za to, že studie s takto rozdílným počtem pacientů a rozdílnými výstupy nelze hodnotit aritmetickým průměrem dosažených výsledků. Pokud Ústav

dostatečně odůvodní, že studie z metaanalýzy jsou vhodným podkladem pro stanovení ODTD pro skupinu pacientů vhodných k léčení předmětným přípravkem a zároveň odůvodní, proč v jedné studii bylo proti všem předpokladům nutné zvýšení dávky, Svaz navrhuje, aby byla použita váha jednotlivých studií pro výpočet koeficientu lepší účinnosti přípravku. Dle názoru Svazu ZP postupem, který zvolil Ústav podle návrhu žadatele, dochází k nadhodnocení účinnosti, resp. k započtení delšího intervalu mezi dávkami. Tento fakt se pak odráží na navržené úhradě i v analýzách nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Přitom z podkladů shromážděných Ústavem ani ze zhodnocení jednoznačně nevyplývá, o jakou dobu se interval mezi jednotlivými dávkami spolehlivě prodlužuje. Z podkladů naopak vyplývá značná variabilita intervalu v závislosti na studii a skupině léčených pacientů (profylaxe nebo on demand). Účastník řízení Svaz ZP proto žádá Ústav, aby dostatečným způsobem doložil použitý způsob výpočtu ODTD a zejména vysvětlil značné odchylky v intervalu mezi dávkami v metaanalýze, kterou použil jako klíčový důkaz pro stanovení ODTD, úhrady a hodnocení nákladové efektivity. V opačném případě je efekt hodnocené intervence nadhodnocený a ve svém důsledku vede k nesprávnému posouzení úhrady a dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění.

Ústav k tomu uvádí, že obecně pro koncentráty koagulačních faktorů platí, že jejich farmakokinetika vykazuje značné interindividuální rozdíly dané věkem, hodnotou in vivo recovery, tíží hemofilie. Dle dostupných údajů se biologický poločas podávaného léku (zejména u hemofilie A) může u různých jedinců lišit i o více než 200 % (8–28 h). Z čehož pak vyplývají nejen široké rozmezí velikosti aplikované dávky, ale i dávkovacích intervalů při aplikaci koncentrátů koagulačních faktorů (27).
SPC léčivého přípravku ELOCTA (1) v případě dlouhodobé profylaxe uvádí, že doporučená dávka může být upravena podle odpovědi pacienta v rozmezí od 25 do 65 IU/kg s frekvencí dávkování každý 3. – 5. den, tj. 1 – 2x týdně. V podkladové studii A-LONG bylo dosaženo mediánu dávkovacího intervalu 3,5 dne (průměr 3,87 dnů). Z výše uvedeného tedy vyplývá, že interval 1,75x týdně (dávkování každý 3. až 5. den, průměrně tedy po 4 dnech, tj. 7/4=1,75x týdně), který Ústav cituje v části „Stanovení ODTD“ je v souladu s platným SPC i klinickou praxí.
Z tabulky uvedené v části „Stanovení ODTD“ i z podkladu Iorio A et al,(24) vyplývá, že do metaanalýzy byly zahrnuty klinické studie, v nichž byla hodnocena spotřeba různých standardních koagulačních koncentrátů u pacientů s těžkou popř. středně těžkou hemofílií A (hladina endogenního faktoru FVIII ≤ 0,02 IU/ml) a většina pacientů byla léčena v profylaktickém režimu („We searched for clinical trials or postmarketing surveillance studies of continuous prophylactic treatment of previously treated subjects with moderate and severe haemophilia A with an approved rFVIII product. For the sake of comparability with subjects in the Mahlangu et al. rFVIIIFc study, we required eligible rFVIII studies to include a majority of subjects between 12 and 65 years old with moderate and severe haemophilia A (endogenous FVIII level <0.02 IU mL).“), což odpovídá populaci pacientů hodnocených i v podkladové studii A-LONG.
Ústav zdůrazňuje, že vzhledem k absenci přímého srovnání dávkovacích režimů mezi standardními FVIII a rFVIIIFc při zohlednění účinnosti léčby (ABR), považuje metaanalýzu Iorio A et al. za validní poklad, který je založen na reálných datech z klinické praxe. Ústav je toho názoru, že klinické studie zařazené do metaanalýzy Iorio A et al. jsou vhodným podkladem pro provedení nepřímého srovnání spotřeby EHL přípravku vůči standardním koagulačním faktorům, protože prezentují dostupná data o dávkování standardních koncentrátů koagulačních faktorů FVIII v klinických studiích a hodnocené populace nejsou v zásadě odlišné od populace pacientů ve studii A-LONG (těžká HA, profylaktický režim, hodnocena dospělá

i dětská populace). Ve všech zahrnutých studiích byly mezi hodnocenými parametry spotřeba daného koncentrátu a ABR, jako ukazatel účinnosti.

K namítané klinické studii Lentz et al. (33) Ústav uvádí, že primárním cílem této studie bylo vyhodnocení bezpečnosti léčivé látky turoctocog alfa (rFVIII) a primárním sledovaným endpointem byla míra incidence inhibitorů FVIII. Dávkování ze studie:
„Patients received prophylactic turoctocog alfa replacement therapy with either 20–40 IU/kg every second day or 20–50 IU/kg three times weekly. All patients were started on 20 IU/kg dose and the dose was adjusted subsequently at the discretion of the investigator, if necessary.“
Ve studii bylo použito nízké dávkování (průměrně 24,4 IU/ kg, frekvence dávkování 3 - 4x týdně), které prokázalo bezpečnost, avšak přineslo s sebou extrémně vysoký výskyt krvácivých příhod (průměr ABR 6,5) oproti výsledkům dalších srovnávaných studií i oproti původní léčbě pacientů zařazených do studie (předcházející profylaktická léčba průměr ABR 2,04). Při průměrném profylaktickém dávkování 309 IU/kg/ měsíc byla dosažena průměrná hodnota ABR 6,5 (95 % Cl: 5,3 – 8,0) krvácivých epizod/pacient/rok s velkým rozpětím v jednotlivých zemích od 0,0 (Japonsko, Chorvatsko) po 25,8 (Rusko) krvácivých příhod/pacienta/rok (33). Za účelem objasnění dávkování turoctocogu alfa ve vztahu k výskytu krvácivých příhod byla provedena navazující klinická studiie s touto léčivou látkou Guardian ™ 2). V předmětné studii došlo k navýšení dávky turoctocogu alfa průměrně na 32IU/kg a k poklesu průměrné hodnoty ABR na 2,78 krvácivých epizod/pacient/rok (95% CI: 2,36 – 3,29) (34).

Ústav na základě námitky účastníka řízení, že při stanovení ODTD nebyla zohledněna váha jednotlivých podkladových studií daná počtem zahrnutých pacientů i s ohledem na vstup dalších EHLC pro HA do systému úhrad (přípravek ADYNOVI, SUKLS265370/2018), přistoupil ke změně postupu při stanovení ODTD jak je blíže komentováno v části „Stanovení „ODTD“. Ústav stanovil ODTD EHLC srovnáním váženého průměru (aritmetický průměr se zohledněním počtu pacientů v jednotlivých studiích) denních dávek léčivých přípravků s obsahem standardního FVIII vs. léčivých přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem.

Ústav v prvním kroku zvažoval stanovení ODTD na základě váženého průměru procentuálních změn týdenní dávky standardní FVIII vs. týdenní dávky\ v klinických studiích s ELOCTOU. Jako podkladová data sloužily klinické studie zahrnuté do metaanalýzy Iorio a dále klinické studie (z podání předloženého žadatelem):

Klinická studie	*počet pacientů*	*Změna dávky v %*	*vážený průměr procentuální změny*
Tarantino et al. (24)	*107*	*-38*	*-4066*
Valentino et al. (24)	*34*	*-23*	*-782*
Valentino et al. (24)	*32*	*-37*	*-1184*
Recht et al. (24)	*94*	*-16*	*-1504*
Lentz et al. (24)	*150*	*17*	*2550*
Tiede et al. (24)	*32*	*-26*	*-832*

Pollmann et al. (24)	*81*	*-18*	*-1458*
Keepanasseril et al. (20)	*105*	*-32*	*-3360*
Beck (37)	*5*	*-28,9*	*-144,5*
součet	*640*		*-10780,5*

Výpočet váženého průměru procentuálních změn týdenní dávky:
*[(-38*107)+(-23*34)+(-37*32)+(-16*94)+(17*150)+(-26*32)+(-18*81)+(-32*105)+(-28,9*5)]/640= -16,84%*
Při použití váženého průměru procentuálních změn je vážený pokles týdenní dávky 16,84 %.
*ODTD pro ELOCTU by pak byla ve výši 832IU (1000 IU*0,8316).*

V první hodnotící zprávě vydané dne 3. 1. 2017 Ústav stanovil ODTD na základě mediánu týdenní dávky zjištěné ve studii A-LONG ve výši 835,0000 IU, tedy na podobné výši jako ODTD kalkulovaná výše uvedeným postupem. ČHS a ČSTH však s touto výší ODTD nesouhlasily, protože výpočet ODTD pouze na základě studie A-LONG nezohledňuje pravděpodobně odlišné hladiny FVIII, které byly studiovou léčbou dosahovány, byly vyšší, než běžné hladiny, na jejichž základě byla vypočtena a WHO doporučena ODTD pro standardní FVIII. Doporučení ODTD dle WHO vychází z dříve doporučované minimální hladiny FVIII – tzv. "trough level" 1 %. Ústav tedy předmětný způsob výpočtu ODTD (uvedený v tabulce výše) neuplatnil, protože stanovená výše ODTD by byla v rozporu s doporučením odborné společnosti a nezohledňovala by reálnou klinickou praxi.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovil ODTD odlišným postupem, jak je blíže popsáno v části „Stanovení ODTD".

Dne 9. 7. 2018 obdržel Ústav vyjádření žadatele k námitkám Svazu ze dne 28. 6. 2018 (založeno do spisu pod č. j.: sukl275266/2018 a sukl275265/2018). Žadatel odkazuje na data z reálné klinické praxe ve Španělsku, kde došlo po převedení na přípravek ELOCTA k poklesu počtu injekcí o 34 % a množství podaných IU se zredukovalo o 31 %. Obdobné výsledky prezentují také data z klinické praxe v Německu.
K dávkovacímu intervalu žadatel uvádí, že jednoznačně specifikován v platném SPC podobně jako u jiných koncentrátů koagulačních faktorů. Frekvence podávání je pak v přímé úměře s délkou biologického poločasu. Pokud má ELOCTA biologický poločas o více než 39% delší než ostatní koagulační faktory VIII, je samozřejmé, že se ELOCTA musí podávat v delším časovém intervalu než ostatní faktory. Prodloužený účinek přípravku ELOCTA deklaruje také EMA, která definuje ELOCTU jako dlouhodobě působící rekombinantní koagulační faktor pro léčbu a profylaxi krvácení u pacientů s hemofílií A.
Ke způsobu stanovení ODTD žadatel upřesňuje, že počítal aritmetický průměr z procentuálních změn, kterých bylo dosaženo v jednotlivých studiích. Nešlo o výpočet průměru ze změn dávek vyjádřených v mg, resp. v IU, popř. ze změn v počtu výskytu ABR, kterých bylo v jednotlivých klinických studiích dosaženo.
Dále se žadatel podrobněji zabývá klinickou studií Lenz. et al., která byla součástí metaanalýzy Iorio et al. a objasňuje, proč v této studii bylo použito nižší dávkování ve srovnání s ELOCTOU ze studie A-LONG.
Žadatel konstatuje, že klinická studie splnila své primární cíle, avšak použitý způsob dávkování, kdy nízká dávka sebou nese vysoký výskyt krvácivých příhod, není v souladu se současnými principy léčby, tj. minimalizovat počet krvácivých epizod, které nejen snižují kvalitu života nemocného, ale také znamenají navýšení nákladů za léčbu na desítky miliónů korun.

Žadatel proto upozorňuje na navazující multicentrickou klinickou studii Guardian™2. V této klinické studii bylo dávkování turoctocogu alfa navýšeno na průměrnou profylaktickou dávku 410 IU/kg/měsíc (průměrná dávka 32 IU/kg) a byla dosažena hodnota ABR 2,78 (95 % CI: 2,36 – 3,29) krvácivých epizod/ pacient/rok. Vzhledem k tomu, že výsledky této studie byly publikovány později, než metaanalýza Iorio A. et al., nemohly být zahrnuty do předmětné metaanalýzy.
Žadatel má za to, že provedeným nepřímým srovnáním nedochází k nadhodnocení účinnosti ELOCTA, protože jím navržená výše ODTD vychází z klinických studií, odpovídá SPC a byla potvrzena odbornými společnostmi.

Žadatel dále upozorňuje na skutečnost, že v revizním správním řízení sp. zn. SUKLS5405/2010 zdravotní pojišťovny bez námitek akceptovaly, že Ústav vycházel při stanovení ODTD ze stanovisek odborných společností ČHS a ČSHT, kdy ODTD byla v souladu s SPC. Rovněž v pravomocném správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivým přípravkům KOVALTRY zdravotní pojišťovny bez námitek akceptovaly, že ODTD byla stanovena ve výši 890 IU, kdy Ústav při stanovení ODTD vycházel ze skutečnosti, že frekvence dávkování (aplikován 2,5x týdně) u přípravku KOVALTRY je o 12% (2,8/2,5=1,12) nižší oproti standardně používaným léčivých přípravkům s obsahem FVIII (průměrná frekvence 2,8 x týdně). V tomto poměru se pak snížila ODTD pro KOVALTRY vůči ODTD stanovené pro standardní FVIII (1000/1,12 = 892 IU). Úhrada KOVALTRY byla rovněž stanovena fixem dle revize sp. zn. SUKLS5405/2010. Pokud by se obdobný výpočet uplatnil u léčivých přípravků ELOCTA, tak při jejich frekvenci dávkování každých 3 až 5 dnů, průměrně tedy 4 dny, tj. podání 1,75 x týdně (7/4=1,75) je frekvence dávkování u přípravků ELOCTA o 60% (2,8/1,75=1,6) nižší oproti standardně používaným a ve stejném poměru snížená ODTD pro přípravky ELOCTA je pak 625 IU (1000/1,6).

Účastník řízení souhlasí s tvrzením Ústavu, že týdenní spotřeba rFVIIIFc může být o 16 až 38 procent nižší než u konvenčních FVIII, a že stanovená ODTD ve výši 776 IU je v rozmezí dávek udávaném dle SPC.

Ústav vzal stanovisko žadatele na vědomí a dále odkazuje na část „Stanovení ODTD“, ve které se zabývá problematikou dávkování přípravku ELOCTA.

Dne 2. 8. 2018 odeslal Ústav ČHS a ČSTH žádost o odborné stanovisko k problematice dávkování léčivých přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem (založeno do spisu pod č. j. sukl295469/2018).

Dne 30. 8. 2018 Ústav obdržel stanovisko ČHS k výše uvedenému dotazu (založeno do spisu dne 31. 8. 2018 pod č. j.: sukl315627/2018 a sukl315860/2018). ČHS uvedla, že souhlasí se stanoviskem Ústavu, aby pro přípravku ELOCTA a ADYNOVI byla v indikaci profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A stanovena ODTD ve výši 700 IU. Ze stávající reálné praxe lze předpokládat, že k zajištění srovnatelné hladiny FVIII v plazmě u hemofiliků je potřeba o cca 30% nižší celková týdenní dávka ve srovnání se standardními přípravky s obsahem koagulačního faktoru VIII. ČHS rovněž souhlasí s tím, aby byla stanovena jednotná výše ODTD pro přípravky ELOCTA a ADYNOVI s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem (700 IU). Předmětné léčivé přípravky mají v SPC uvedený poločas (aktivity), který se navzájem neliší o více než 10% a pohybuje se kolem 1,5 násobku poločasu standardních koagulačních faktorů.

Ústav vzal stanovisko odborné společnosti na vědomí a stanovil ODTD přípravku ELOCTA v souladu s tímto stanoviskem (700 IU), viz část „Stanovení ODTD“.

Dne 3. 9. 2018 obdržel Ústav podání žadatele obsahující žádost o změnu obsahu podání spočívající ve změně výše jádrové úhrady léčivých přípravků ELOCTA.

Dne 3. 9. 2018 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl316648/2018 požadovanou změnu povolil.

Dne 10. 9. 2018 Ústav vydal třetí hodnotící zprávu, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl321453/2018 ze dne 10. 9. 2018. 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 uvedené podání účastníka řízení.

Dne 25. 9. 2018 Ústav obdržel podání účastníka řízení Svaz ZP. Svaz ZP uvádí, že Ústav při stanovení ODTD vycházel ze stejného důkazu (metaanalýza Iorio et al., 2017) a pokaždé (třetí hodnotící zpráva vs. druhá hodnotící zpráva) dospěl k odlišnému výsledku a v hodnocení tento odlišný závěr nezdůvodnil.

K tomu Ústav uvádí, že ke změně způsobu výpočtu ODTD ve třetí hodnotící zprávě přistoupil mj. na základě podání účastníka řízení Svaz ZP ze dne 28. 6. 2018, který namítal, že ve výpočtu ODTD nebyla použita váha jednotlivých podkladových studií z hlediska rozdílných počtů pacientů. Rozdílnost výše ODTD pro EHLC rFVIII oproti druhé hodnotící zprávě je tedy dána uplatněním váženého průměru. Je tedy s podivem, že účastník Svaz ZP namítá na postup stanovení ODTD, jehož změnu sám aktivně v předchozím průběhu řízení inicioval. Způsob stanovení ODTD byl dostatečně odůvodněn v části „Stanovení ODTD“ i ve vypořádání námitky účastníka řízení Svaz ZP ze dne 28. 6. 2018. Ústav znovu upozorňuje na individuální frekvenci dávkování i výši aplikované dávky v případě všech koagulačních faktorů v léčbě hemofílií. Proto se v současné klinické praxi uplatňuje individuální přístup k léčbě konkrétního pacienta se zohledněním závažnosti onemocnění, hmotnosti či interindividuálních rozdílů ve farmakokinetice (27). Odborná veřejnost vyslovila souhlas se stanovenou výší ODTD a nerozporovala ani důkazy, které sloužily jako podklady pro stanovení ODTD. Ústav je tak toho názoru, že stanovená výše ODTD je zcela v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. c) a odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav rovněž dodává, že při stanovení ODTD byly zohledněny nejen důkazy shromážděné již dříve (8,20,24), ale také nové důkazy týkající se dávkování koagulačních faktorů, a to především vyjádření ČHS ze dne 30. 8. 2018. Ústav je rovněž toho názoru, že jeho postup při stanovení ODTD je v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu o zásadě volného hodnocení důkazů. Ústav tímto odkazuje na rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR6524/2012 ke sp. zn. SUKLS81142/2010, kde je uvedeno:
„Dle názoru odvolacího orgánu se však Ústav nedopustí procesního pochybení, když na základě zjištěných podkladů přehodnotí svůj stávající názor na danou problematiku a na základě toho vydá rozhodnutí. Ústav může rovněž změnit hodnocení důkazů, které má k dispozici. Odvolací orgán v této souvislosti poukazuje, že takový postup není v rozporu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu, které zakotvuje jednu ze

základních procesních zásad a to zásadu volného hodnocení důkazů, když uvádí: „Pokud zákon nestanoví, že některý podklad je pro správní orgán závazný, hodnotí správní orgán podklady, zejména důkazy, podle své úvahy; přitom pečlivě přihlíží ke všemu, co vyšlo v řízení najevo, včetně toho, co uvedli účastníci.“ Odvolací orgán k tomu dodává, že svůj postup však musí Ústav řádně zdůvodnit.
Ústav je toho názoru, že tuto podmínku dostatečně naplnil a odkazuje tímto na část „Stanovení ODTD“.

Účastník řízení Svaz ZP dále namítá tyto skutečnosti:

- ODTD v hloubkové revizi pro faktory VIII byla stanovena ve výši 1000 IU. V probíhajícím správním řízení Ústav neodůvodnil jinou výši pro klinickou praxi v ČR.

K tomu Ústav uvádí, že při předmětem správního řízení, sp. zn. SUKLS127129/2016 je stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků ELOCTA patřících mezi koncentráty koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem (EHLC). Léčivé přípravky s obsahem standardního faktoru VIII nejsou předmětem posouzení v tomto správním řízení. Ústav nerozporuje tvrzení účastníka Svaz ZP, že v poslední hloubkové revizi koagulačních faktorů (sp. zn. SUKLS5405/2010) byla ODTD (standardního) koagulačního faktoru VIII stanovená ve výši 1000 IU. Léčivé přípravky s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem (EHLC) nebyly předmětem hloubkové revize, sp. zn. SUKLS5405/2010 a tudíž jejich ODTD nebyla (ani nemohla být) v revizním správním řízení stanovena. Námitka účastníka Svaz ZP se tak jeví jako účelová. Ústav v předmětném správním řízení, sp. zn. SUKLS127129/2016 stanovil ODTD přípravků ELOCTA v odlišné (nižší) výši než je současně platná výše ODTD pro standardní koagulační faktory, a to právě z toho důvodu, že dle dat z klinických studií i z dalších podkladů popsaných v části „Stanovení ODTD“ plyne, že EHLC (kam patří přípravky ELOCTA) jsou v profylaxi krvácení podávány v nižších dávkách než standardní koagulační faktory. Pokud by Ústav stanovil ODTD přípravků ELOCTA ve stejné výši jako ODTD standardních koagulačních faktorů, vedl by takovýto postup k nedůvodnému znevýhodnění přípravků ELOCTA ve výši jejich úhrady ze zdravotního pojištění a zároveň by se jednalo o postup v rozporu s důkazy, které jsou součástí spisu. Jedním z těchto podkladů je také stanovisko odborné společnosti ze dne 30. 8. 2018, nelze proto přisvědčit argumentaci účastníka SZP, že stanovená výše ODTD ELOCTY není odůvodněna českou klinickou praxí.

Ústav tak konstatuje, že na základě důkazů ve spisu klinickou praxi týkající se podání konvenčních i prolongovaných lékových forem posuzoval. ODTD léčivých přípravků s obsahem standardního faktoru VIII s odkazem na nesourodá data z registru hemofiliku i nadále považuje za vhodné stavět na aktuálních doporučeních a SPC léčivých přípravků.

*K dávkování standardních koagulačních faktorů Ústav dále uvádí, že z reportu ČNHP (str. 36 reportu) vyplývá, že v nejnižší průměrná týdenní profylaktická dávka u dospělého pacienta s HA je ve výši 33,4 IU/kg, nejvyšší pak 65,5 IU/kg (3). Dle platných SPC (1) léčivých přípravků s obsahem standardních koagulačních faktorů je dávkování v profylaxi v rozmezí 20-40 IU/kg s frekvencí podání 3 – 4x týdně. Platná doporučení pak uvádí, že ze stávajících cílových minimálních hladin (trough level) 1–2 % vychází dnes doporučované dávky pro profylaxi: 25–40 IU/kg 2–3krát týdně až obden (35). Nejnižší týdenní dávka dle SPC a doporučení může být na úrovni 60 IU (20IU*3xtýdně) resp. 50 IU (25IU*2xtýdně), nejvyšší pak 160 IU/kg (40IU*4xtýdně). Z dat uvedených v reportu ČNHP o dávkování v profylaktické léčbě dle jednotlivých center*

lze odvodit, že v 7 případech z 13 se průměrná týdenní profylaktická dávka pohybovala v rozmezí 33,4 – 44,4 IU, tedy pod nejnižší hodnotou doporučovaných dávek a průměrné ABR připadající na toto dávkovací rozmezí bylo cca 8 (ideální stav do 2 krvácení za rok). V dalších 6 případech byla týdenní profylaktická dávka v rozmezí 50,5 – 65,5 IU/kg při průměrném ABR cca 2,5 (3).
Uvedená data prokazují, že dávkování standardních koagulačních faktorů v reálné klinické praxi vykazuje značný rozptyl, stejně tak jako hodnoty ABR (annual bleeding rate) indikující efektivitu léčby. Tento rozptyl je v souladu s tvrzením Ústavu o individuálním charakteru profylaxe i léčby hemofilie A, který je podmíněný mnohými faktory: např. věk, pohlaví, fyzická aktivita, závažnost onemocnění, fenotypový projev atd. Ústav z tohoto důvodu stanovil v předchozí hloubkové revizi, sp. zn. SUKLS5405/2010 ODTD standardního faktoru VIII ve výši vhodné dávky přípravku, a to ve výši 1000 IU. Ústav dále odkazuje na ustanovení § 15 odst. 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb., dle kterého „Obvyklá denní terapeutická dávka stanovená podle odstavců 2 až 6 v rámci revize úhrad podle § 39l zákona se použije až do změny v následující revizi úhrad".

- Účastník řízení Svaz ZP požaduje, aby bylo zjištěno, jak se mění frekvence dávkování, neboť to je hlavní rozdíl mezi již hrazenými FVIII a posuzovaným přípravkem. Není tedy rozhodné, jak byly faktory VIII v metaanalýze dávkovány, ale jak se dávka, resp. frekvence podávání, změnila. Poměr, který Ústav odvodil, je tak irelevantní, protože nesrovnáváme nominální rozdíl mezi dávkou podávanou ve studii a v ČR, ale podstatné je zjistit změnu dávkování po přechodu na rFVIIIFc.

K tomu Ústav uvádí, že dle ustanovení § 15 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. je „obvyklá denní terapeutická dávka standardní udržovací dávkou se srovnatelnou účinností pro běžného pacienta v referenční indikaci. Obvyklá denní terapeutická dávka je vyjádřena množstvím léčivé látky na jeden den terapie." Pokud je přípravek dávkován intervalově, přepočítává se dle ustanovení § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. dávkování pro potřeby stanovení ODTD na průměrnou denní dávku. Z definice ODTD dané prováděcí vyhláškou (vyhláška č. 376/2011 Sb.) tudíž plyne, že pro stanovené výše ODTD je nezbytné posoudit dvě základní skutečnosti, výši a frekvenci dávkování. Nelze proto při stanovení ODTD vycházet pouze ze změny frekvence dávkování, jak nepřímo navrhuje účastník Svaz ZP. Námitky účastníka Svaz ZP týkající se použitého postupu při stanovení ODTD přípravků ELOCTA (včetně výpočtu průměrné vážené denní dávky EHCL z podkladových studií či poměru mezi skutečnou spotřebou a ODTD standardních FVIII) jsou vypořádány v rámci stanoviska Ústavu k námitce účastníka Svaz ZP ze dne 28. 6. 2018 a Ústav na toto vypořádání odkazuje. Ústav dále dodává, že použití údajů o dávkování z klinických studií při stanovení ODTD považuje za relevantní, neboť kvalitně provedené klinické studie představují validní podklad o dávkování přípravků. U nově vstupujících přípravků na trh nelze své podstaty předpokládat existenci dat o dávkování v klinické praxi. Ústav opakovaně uvádí, že při stanovení ODTD přípravků ELOCTA vycházel nejen z dat z klinických studií, ale také (především) z aktuálního stanoviska odborné společnosti. Stanovená výše ODTD (700 IU) je v souladu se stanoviskem odborné společnosti a spadá také do dávkovacího rozmezí ELOCTY dle SPC či dle podkladových studií.
Ústav odkazuje na report Keepanasseril A. et al., kde se týdenní profylaktická dávka po switch ze standardních faktorů na ELOCTU pohybovala v rozmezí 36 – 140 IU/kg/týden (původní spotřeba standardních faktorů 12 – 200 IU/kg týden), tj. 5,14 - 20 IU/kg/den, po přepočtu na standardní hmotnost (75 kg) je pak výše denní dávky v rozmezí 385,50 – 1500 IU/den. Ústavem stanovená výše ODTD 700 IU se nachází rovněž v rozmezí dávkování zjištěném v předmětné klinické studii.

Nižší frekvence dávkování byla doložena předloženými klinickými studiemi. V klinické studii A-LONG byla ELOCTA podávána s průměrnou frekvencí dávkování 3,87 dne a přibližně 30 % pacientů, kteří byli ve studii více než 6 měsíců, dosáhlo intervalu mezi dávkami 5 dnů v posledních 3 měsících ve studii. Přičemž v profylaktické skupině zůstala zachována nízká míra ABR 1,6. Frekvence dávkování standardních FVIII dle SPC je 3 - 4x týdně. Platná SPC ELOCTY i standardních faktorů upozorňují, že zejména u mladších pacientů, může být nutný kratší interval mezi dávkami nebo vyšší dávky (28). Dalším podkladem podporujícím závěry Ústavu o snížení týdenní spotřeby EHLC FVIII a nižší frekvence dávkování ve srovnání se standardními FVIII jsou výsledky farmakokinetické modelace vycházející z klinických studií s ELOCTOU. Prezentované výsledky uvádí, že při dávkování ELOCTY 2 x týdně bylo dosaženo vyšších trough hladin a méně času stráveného pod koncentrací faktoru méně než 3 IU/dl/týden (0,6 dne vs. 1,2 dne) (22).
Ústavu dostupné podklady nebyly zaměřené na přímé hodnocení změny frekvence dávkování po převedení pacientů s HA a předtím léčených standardními faktory na ELOCTU. Ale výsledky klinických studií jasně deklarují, že dávkovací interval ELOCTY 1 – 2x týdně zajistí dostatečnou kontrolu krvácení podobně jako standardní faktory při častější frekvenci dávkování.

- Účastník řízení Svaz ZP upozorňuje, že ve druhé hodnotící zprávě Ústav uvedl, že rFVIIIFc mají se standardními FVIII srovnatelnou účinnost při dávce nižší o 22,44%, zatímco ve třetí hodnotící zprávě uvádí rozdíl 30 %. Přitom snížení dávky o 30 % Ústav uvádí na základě jinak zhodnocených stejných důkazů.

K tomu Ústav uvádí, že hodnota 22,44% citovaná účastníkem Svaz ZP byla uvedena ve druhé hodnotící zprávě primárně jako hodnota předložená žadatelem v rámci podkladů k žádosti. Ve třetí hodnotící zprávě Ústav s touto hodnotou nepracuje, neboť na základě dostupných podkladů (včetně stanoviska odborné společnosti ze dne 30. 8. 2018: podklad, který nebyl k datu vydání druhé hodnotící zprávy k dispozici), přistoupil ke změnu postupu stanovení ODTD. Ústav trvá na svém vyjádření ve třetí hodnotící zprávě, že u EHLC je k dosažení optimálních výsledků terapie potřeba podat o cca 30% nižší dávku ve srovnání se standardními koagulačními faktory, což je podloženo mj. stanoviskem odborné společnosti. Námitku účastníka Svaz ZP opírající se o hodnotu (rozdíl) 22,44% lze tudíž považovat za účelovou a vytrženou z kontextu provedeného hodnocení Ústavu.
Ústav dále dodává, že v současné době nemá k dispozici data z českého (ČNHP) nebo světového registru (WFH) pacientů s HA, která by se zaměřovala na hodnocení změny výše spotřeby koagulačních faktorů při přechodu ze standardního FVIII na EHLC FVIII v rámci profylaktické léčby. Z toho důvodu Ústav vyšel z podkladů, které shromáždil v průběhu správního řízení a mají relevantní vztah k hodnocení spotřeby EHLC FVIII, přičemž se jedná jak o data z registračních studií (8,38), tak i data z klinické praxe (20,37).

- Účastník řízení Svaz ZP upozorňuje, že Ústav odkazuje na data z klinické praxe, přičemž se odkazuje na studii Keepanaseril A et al. (20, snížení spotřeby rFVIIIFc o 19 % v Kanadě), dále na studii Buckley BC et al. (21), Berntorp E. et al. (22) a Powel JS et al. (23), přičemž údaje o spotřebě rFVIIIFc v klinické praxi prezentuje jen Keepanaseril A. et al. Předpoklad, že by dávka mohla být snížena o 30 %, nebyl na datech z klinické praxe prokázán.

K tomu Ústav uvádí, že k rozdílu ve spotřebě standardních FVIII vs. EHLC FVIII dospěl na základě matematického výpočtu a tento rozdíl potvrdila i odborná společnost Rozbor jednotlivých studií citovaných účastníkem Svaz ZP je uvedený v části „Stanovení ODTD“, na kterou Ústav tímto odkazuje.
Dále Ústav doplňuje, že v podklady Buckley BC et al., Bentorp E et al. a Powel JS et al. byly předloženy žadatelem jako důkaz o redukci dávkovacího intervalu při použití ELOCTY v profylaxi pacientů s HA, proto Ústav tyto podklady hodnotí v části „Stanovení ODTD“. Tyto podklady se však nezaměřovaly na sledování týdenní spotřeby ELOCTY, proto nebyly Ústav použity pro stanovení výše ODTD.
Kalkulace výše ODTD pro EHLC FVIII byla provedena na základě podkladů, které měl Ústav k dispozici a týkaly se i sledování týdenní spotřeby EHLC FVIII v profylaktické léčbě (8,20,24,37,38). Zjištěný rozdíl ve spotřebě EHLC FVIII vs. standardní FVIII byl rovněž podpořen stanoviskem odborné společností.

- Účastník řízení Svaz ZP dále upozorňuje, že Ústav neuvažuje rozdílné dávkování u dětí a dospělých, které se však liší. Otázkou dávkování u dětí se Ústav vůbec nezabýval a poměr dospělých a dětských pacientů s jinými potřebami dávkování vůbec nediskutuje.

K tomu Ústav uvádí, že v souladu se svou standardní rozhodovací prací stanovuje ODTD jako standardní udržovací dávku pro běžného dospělého pacienta. Výjimkou jsou případy, kdy posuzované léčivé přípravky jsou určeny pouze pro dětskou populaci a při stanovení ODTD jsou pak zohledněny parametry dětské populace (např. hmotnost a průměrný věk u atomoxetinu určeného pro děti a dospívající s ADHD SUKLS58601/2014). Ústav rovněž upozorňuje, že z dávkovacího režimu pro dospělou populaci vychází také ODTD standardního koagulačního faktoru VIII stanovená v revizním správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS5405/2010.

- Účastník řízení Svaz ZP nadále trvá na tom, že z podkladů ve spise ani z hodnocení Ústavu jednoznačně nevyplývá prodloužení intervalu mezi jednotlivými dávkami předmětného přípravku v klinické praxi v České republice.

K tomu Ústav uvádí, že odkazuje na své vypořádání výše a na část „Stanovení ODTD“, kde je postup stanovení ODTD přípravků ELOCTA podrobně vysvětlen. Účastník Svaz ZP nedoložil ve svém podání ze dne 25. 9. 2018 žádné nové důkazy (či skutečnosti), které by postup Ústavu rozporovaly.

- Účastník řízení Svaz ZP dále uvádí, že stanovením ODTD ve výši 700IU dochází k cca 11 % navýšení úhrady. Přesto Ústav hodnotí dopad do rozpočtu jako úsporu ve výši 10,8 mil. Kč v prvním až 26,3 mil. Kč v pátém roce, tedy totožně s předchozím hodnocením. Vzhledem k tomu, že nebyla řádně prokázána ekvipotence dávkování rFVIII a rFVIIIFc, nelze mít uvedený dopad na rozpočet a výsledek nákladové efektivity za prokázaný. Navíc při možnosti přechodu pacientů z dosavadních FVIII na posuzovaný přípravek lze při nesprávně stanovené ODTD očekávat vyšší dopad na rozpočet, než uvádí Ústav.

K tomu Ústav uvádí, že původní dopad do rozpočtu předložený žadatelem byl kalkulován pro situaci, že přípravek ELOCTA bude posuzován samostatně. Ústav na základě odborného posouzení vyvodil závěr, že léčivé přípravky ELOCTA vykazují obdobou míru účinnosti a bezpečnosti jako léčivé přípravky s obsahem

pdFVIII nebo rFVIIII zařazené do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k terapii hemofilie A, a proto je to této skupiny zařadil. Ústav stanovil úhradu posuzovaným léčivým přípravkům postupem podle ustanovení § 39c odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle první hloubkové revize hemofilických koagulačních faktorů, sp. zn. SUKLS5405/2010. Ústav tedy nestanovil posuzovaným léčivým přípravkům vyšší úhradu, ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění (např. přípravky ADVATE, KOGENATE BAYER). Ústav má na základě výše uvedeného za to, že dopad na rozpočet bude neutrální, resp. že nelze předpokládat, že vstup přípravků ELOCTA povede k navýšení dopadu na rozpočet ve srovnání s dalšími léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění. Jakákoli další kalkulace dopadu do rozpočtu (či její aktualizace, tak jak navrhuje účastník Svaz ZP) je proto ze své podstaty (úhrada „fixem z hloubkové revize", podmínky úhrady v obdobném/užším znění jako pro standardní koagulační faktory) v tomto konkrétním případě bezpředmětná.
K námitce na ekvipotenci dávkování rFVIII a rFVIIIFc Ústav podotýká, že nikde ve třetí hodnotící zprávě ani v tomto rozhodnutí neuvádí, že stanovené ODTD pro standardní FVIII a EHLC FVIII jsou ekvipotentní. Navíc žádné ustanovení vyhlášky č. 376/2011 Sb. neukládá povinnost stanovit výši ODTD tak, aby zohledňovala ekvipotenci. Pro úplnost Ústav odkazuje na rozhodnutí MZ ČR ze dne 24. 4. 2014 č. j. MZDR28090/2013 ke sp. zn. SUKLS178668/2010, jedná se sice o správní řízení podle starých právních předpisů, ale podstata stanovení ekvipotentních dávek platí i pro novou legislativu (neboť pokud by platná legislativa při stanovení ODTD ekvipotenci vyžadovala, ztratil by své opodstatnění např. institut bonifikace úhrady za účinnost upravený ustanoveními § 27 vyhlášky č. 376/2011 Sb.):
„K problematice ekvipotence odvolací orgán konstatuje, že ustanovení §18 vyhlášky o způsobu hodnocení výše a podmínek úhrady neukládá Ústavu povinnost stanovit výši ODTD tak, aby zohledňovala ekvipotenci (identický účinek)…... Ekvipotentně je stanovována ODTD především v těch případech, kdy existují dostatečné odborné důkazy srovnávající účinnost jednotlivých sil léčivých přípravků napříč léčivými látkami v dané referenční skupině. Zohlednění ekvipotence je při stanovení ODTD možné pouze při doložení relevantních pokladů, to se však v průběhu předmětného správního řízení v prvním stupni nestalo."

- Svaz ZP dále poukazuje na změnu podmínek úhrady oproti druhé hodnotící zprávě, kdy změna podmínek úhrady ve třetí hodnotící zprávě mění použití pro pacienty s jakýmkoliv deficitem faktoru VIII a i pro pacienty s nízkým titrem protilátek, což jsou dvě zásadní změny, které povedou k navýšení dopadu na rozpočet, který, jak bylo výše uvedeno, Ústav při rozšíření podmínek úhrady a navýšení úhrady za balení nezměnil. Ústav se při navrhované změně podmínek úhrady, resp. při rozšíření podmínek úhrady, měl věnovat také nákladům, které budou čerpány ze zdravotního pojištění, což však Ústav neučinil.

K tomu Ústav uvádí, že v předmětném správním řízení vyhodnotil léčivé přípravky ELOCTA jako terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky zařazenými do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k terapii hemofilie A. Z toho důvodu Ústav vymezil úhradu předmětných přípravků ELOCTA pro obdobnou cílovou skupinu jako mají

terapeuticky zaměnitelné standardní FVIII. Zdůvodnění stanovení úhrady přípravků ELOCTA bez specifikace tíže hemofilie a dále pro pacienty s nízkým titrem protilátek (inhibitoru) je uvedeno v části „Podmínky úhrady“, na kterou Ústav tímto odkazuje. Účastník Svaz ZP neuvedl ve svém vyjádření žádný relevantní (odborný) důvod, na základě kterého považuje takto formulované podmínky úhrady za nesprávné. Stanovené podmínky úhrady (bez specifikace tíže hemofilie a dále pro pacienty s nízkým titrem protilátek (inhibitoru)) jsou rovněž v souladu s recentním stanoviskem odborné společnosti. Ústav je toho názoru, že odborní lékaři jsou plně kompetentní k tomu, aby předepisovali přípravky ELOCTA jen v medicínsky odůvodněných případech v souladu se současnými pravidly medicíny založené na důkazech.

Ústav dále dodává, že léčivé přípravky s obsahem standardního koagulačního faktoru VIII mají stanovené tyto podmínky úhrady:
„AE/HEM“
„P: Přípravek je hrazen:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek)“.

Léčivé přípravky ELOCTA, které jsou předmětem posouzení v tomto správním řízení, sp. zn. SUKLS127129/2016 mají stanovené tyto podmínky úhrady:
„AE/HEM“
„P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).“

Z výše uvedeného plyne, že léčivé přípravky ELOCTA nemají stanovené volnější podmínky úhrady než léčivé přípravky s obsahem standardního FVIII, se kterými jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné. Naopak podmínky úhrady léčivých přípravků ELOCTA jsou užší, tedy více restriktivní (o podmínku předléčenosti). Základní úhrada přípravků ELOCTA (v přepočtu na ODTD) je stejná jako základní úhrada již hrazených přípravků s obsahem standardního FVIII. Z uvedeného je naprosto zřejmé, že zavedení přípravků ELOCTA do systému úhrad nepovede k nárůstu počtu pacientů ve srovnání se stávajícím stavem (stejné, resp. více restriktivní podmínky úhrady) ani k nárůstu nákladů (základní úhrada za ODTD stanovená fixem z poslední hloubkové revize koagulačních faktorů). Nejsou tedy splněny podmínky pro hodnocení nákladové efektivity či dopadu do rozpočtu dané ustanovením § 15 odst. 8 či § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění („…a to v případech stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady nebo hloubkové nebo zkrácené revize u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, u kterých je požadováno rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo 1 další zvýšená úhrada oproti stávajícímu stavu nebo oproti ostatním léčivým přípravkům nebo potravinám pro zvláštní lékařské účely v referenční skupině“).

- Účastník řízení Svaz ZP dále požaduje, aby Ústav objasnil navýšení dávek ve studii Lentz et al., 2013 a diskutoval dopad této skutečnosti na klinickou praxi v ČR.

Ústav tímto odkazuje na vypořádání obdobné námitky Svazu ZP ze dne 28. 6. 2018 uvedené výše, kde se Ústav rozborem této studie zabýval a odůvodnil, proč při nepřímém srovnání došlo k navýšení spotřeby ELOCTY vůči ve studii Lentz et al. použitému turoctocogu alfa. Stejný rozbor studie Lentz et al. je uvedený také ve třetí hodnotící zprávě na straně 11. Tvrzení účastníka Svaz ZP, že Ústav výsledek předmětné studie nijak nekomentoval, je proto nepravdivé.

- Účastník řízení Svaz ZP dále uvádí, že stanovení ODTD má zásadní vliv na stanovení úhrady a požaduje, aby při stanovení úhrady byl garantován stejný náklad na pacienta za rok, jako je tomu v současné době.

K tomu Ústav uvádí s odkazem na výše uvedené, že jeho postup při stanovení ODTD EHLC FVIII a následně i výše úhrad posuzovaných léčivých přípravků je v souladu se shromážděnými důkazy a podpořen stanoviskem odborné společnosti ze dne 30. 8. 2018. Srovnání denních nákladů je vyjádřeno srovnáním základních úhrad za ODTD. Ústav proto považuje postup stanovení základní úhrady posuzovaných léčivých přípravků za správný, v souladu s platnou legislativou a jejich nákladovou efektivitu za prokázanou. Nižší výše ODTD 700 IU pro EHLC FVIII ve srovnání se standardními faktory je odrazem jiných farmakokinetických vlastností (prodloužený poločas) a podpořen výsledky farmakokinetických simulací (22) i daty z klinické praxe (20) (či stanoviskem odborné společnosti).
Garance srovnatelných nákladů je tedy dána stanovenou výší ODTD při zohlednění standardní průměrné hmotnosti dospělého pacienta (75 kg). V klinické praxi pak celková výše nákladů na profylaxi daného pacienta s HA může být ovlivněna individuálními charakteristikami (hmotnost, fenotyp krvácení, tělesná aktivita), což platí stejně jak pro standardní koagulační faktory, tak pro koagulační faktory s prodlouženým účinkem (přípravky ELOCTA).

Ústav při rozhodování vycházel zejména z následujících podkladů:

1. *SPC posuzovaných léčivých přípravků, http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php*
2. *Salaj P. et al., Standardy péče o nemocné s hemofilií, Český národní hemofilický program, 2012, dostupné z: http://www.prolekare.cz/pdf?id=41482*
3. *CNHP - report 2016, dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/vysledky/CNHP-report-2016-for-web.pdf*
4. *World Federation of Hemophilia, Report on the annual gobal survey 2013, dostupné z: http://cnhp.registry.cz/res/file/WFH-report-on-the-annual-global-survey-2013.pdf*
5. *Komrska V., Hemofilie – současný pohled na problematiku nemoci, Postgraduální medicína, 2013, dostupné z: http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/hemofilie-soucasny-pohled-na-problematiku-nemoci-468969*
6. *WFH, Guidelines for the management of hemophilia, 2nd edition, 2012, dostupné z: http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1472.pdf*
7. *European medicines agency, Review of factor VIII medicines and risk of developing inhibitors n patients starting treatment for haemophilia A, 2016, dostupné z:*

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Procedure_started/WC500209984.pdf

8. *Mahlangu J. et al., Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A, Blood, 2014, založeno ve spise s podklady od žadatele pod č. j. sukl127129/2016*
9. *Young G. et al., Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A, založeno ve spise s podklady od žadatele pod č. j. sukl127129/2016*
10. *Nolan B. et al., Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in subjects with haemophilia A, Haemophilis, 2016, založeno ve spise s podklady od žadatele pod č. j. sukl127129/2016*
11. *Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky náležejícími do referenční skupiny č. 69/1 – interferony alfa určené k terapii vybraných onkologických onemocnění, parenterální – nepegylované formy, vedené pod sp. zn. SUKLS79993/2013, které nabylo právní moci v části výroku o základní úhradě dne 11. 3. 2014*
12. *Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky náležejícími do referenční skupiny č. 69/2 – interferony alfa-2- pegylované formy, parenterální, vedené pod sp. zn. SUKLS79993/2013, které nabylo právní moci dne 7. 10. 2014*
13. *Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem koagulačního faktoru VIII a koagulačního faktoru VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem, vedené pod sp. zn. SUKLS5405/2010, které nabylo právní moci dne 12. 8. 2013 v části týkající se výroků č. 1, 2, 4 - 26.*
14. *ATC/DDD Index 2016, faktor VIII, http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/*
15. *Státní zdravotní ústav, Možnost ohrožení lidského plodu parvovirosou B19, 2008, dostupné z: http://www.szu.cz/tema/prevence/moznost-ohrozeni-lidskeho-plodu-parvovirosou-b19*
16. *Peyvandi F. et al., A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A, The New England Journal of Medicine, 374;21, 2016, dostupné z: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1516437#t=article*
17. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 2017, dostupné z: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Factor_VIII_31/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500226901.pdf*
18. *Collins P. et al., The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO, Hemophilia, 2016, dostupné z: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13013/epdf*
19. *Giangrande PLF et al., Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates, Haemophilia, 2017, dostupné z: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hae.13211/epdf*
20. *Keepanasseril A. et al., Switching to extended half-life products in Canada – preliminary data, Haemophilia, 2017, založeno ve spise s podklady žadatele ze dne 11. 9. 2017 pod č. j. sukl227209/2017*

21. *Buckley B et al., REAL-WORLD DOSING OF RFVIIIFC AND RFIXFC IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA, THSNA 2016Summit abstract proceedings, založeno ve spise s podklady žadatele ze dne 11. 9. 2017 pod č. j. sukl227209/2017*
22. *Berntorp E. et al., Dosing regimens, FVIII levels and estimated haemostatic protection with special focus on rFVIIIFc, Haemophilia, 2016, založeno ve spise s podklady žadatele ze dne 11. 9. 2017 pod č. j. sukl227209/2017*
23. *Powel JS et al., Safety and prolonged adtivity of rFVIIIFc fusion protein in HA, Clinical trials and observations, 2012, založeno ve spise s podklady žadatele ze dne 11. 9. 2017 pod č. j. sukl227209/2017*
24. *Iorio A et al., Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products, Haemophilia, 2017, založeno ve spise s podklady žadatele ze dne 11. 9. 2017 pod č. j. sukl227209/2017*
25. *Mazurkiewicz-Pisarek A et al., The factor VIII protein and its function, Acta Biochimica Polonica, 2016, dostupné z: http://www.actabp.pl/pdf/1_2016/2015_1056.pdf*
26. *Levandowska Magdalena, The New landscape of Therapeutics for the Treatment of Hemophilia, Blood Type, 2016, dostupné z: http://www.ihtc.org/wp-content/uploads/2016/09/BloodTypeNewsletter_Spring016.pdf*
27. *Blatný J., Medicínské a ekonomické aspekty optimalizace léčby dětí s hemofilií, Remedia 2016, dostupné z: http://www.remedia.cz/Okruhy-temat/Hematologie/Medicinske-a-ekonomicke-aspekty-optimalizace-lecby-deti-s-hemofilii/8-15-20K.magarticle.aspx*
28. *EMA. Assessment report: ELOCTA. [Online]. 2015. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003964/human_med_001928.jsp&mid=WC0b01ac058001d124*
29. *EMA. Assessment report: ADVATE. [Online]. 2006. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000520/human_med_000630.jsp&mid=WC0b01ac058001d124*
30. *Metodika Ústavu SP-CAU-028. Dostupné z: http://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028.*
31. *MASAC RECOMMENDATIONS CONCERNING PRODUCTS LICENSED FOR THE TREATMENT OF HEMOPHILIA AND OTHER BLEEDING DISORDERS (Revised April 2018), National Hemophilia Foundation, dostupné z: https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/253Text.pdf*
32. *Graf L, Extended Half-Life Factor VIII and Factor IX Preparations, Transfusion Med Hemotherapy, 2018, dostupné z: https://www.karger.com/Article/Pdf/488060*
33. *Lentz SR et al., Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy, Haemophilia, 2013, založeno ve spise s podklady žadatele pod č. j. sukl275265/2018*
34. *Lentz SR et al, Interim results from a large multinational extension trial (guardianTM2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A, Haemophilia, 2016, založeno ve spise s podklady žadatele pod č. j. sukl275265/2018*
35. *Smejkal P et al., Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu(ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientu s hemofilií, vydání 2., rok 2017, dostupné z:*

https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2017-2/konsenzualni-doporuceni-ceskeho-narodniho-hemofilickeho-programu-cnhp-pro-diagnostiku-a-lecbu-pacientu-s-hemofilii-vydani-2-rok-2017-61566

36. Smejkal P et al., Konsenzuální doporučení Českého národního hemofilického programu (ČNHP) pro diagnostiku a léčbu pacientů s vrozenou hemofilií a s inhibitorem FVIII/FIX, 2016, dostupné z: https://www.prolekare.cz/casopisy/transfuze-hematologie-dnes/2016-1/konsenzualni-doporuceni-ceskeho-narodniho-hemofilickeho-programu-cnhp-pro-diagnostiku-a-lecbu-pacientu-s-vrozenou-hemofilii-a-s-inhibitorem-fviii-fix-58762
37. Beck KH., Evaluated Conversions by Medical Service of Sick Funds in Germany, Data presented during Haemophilia Symposion in Hamburg, 12th November 2016, založeno ve spise pod č. j. sukl227209/2017
38. *Konkle BA et al., Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A, Blood 2015*

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

Indikace, pro které je navrhována úhrada

- Návrh žadatele:

Léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit faktoru VIII). Přípravek ELOCTA lze používat ve všech věkových skupinách.

- Stanovisko Ústavu:

Text SPC v části 4.1 Terapeutické indikace zcela odpovídá navrženým indikacím léčivých přípravků ELOCTA.

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Léčivé přípravky ELOCTA obsahuj léčivou látku efmoroktokog alfa (ATC B02BD02).

Léčivá látka efmoroktokog alfa (ATC B02BD02) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

- Návrh žadatele:

Žadatel požaduje s ohledem na to, že se jedná o první registrovaný přípravek v EU s prodlouženým biologickým poločasem v léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilií A (HA), vytvoření nové referenční skupiny, podobně jako tomu je v případě pegylovaných forem interferonů nebo filgrastimu. Nižší clearance v porovnání s konvenčním rekombinantními faktory VIII (rFVIII) dává léčivému přípravku ELOCTA potenciál pro zlepšení účinnosti, pokud jde o prevenci krvácení, bez nutnosti zvýšení celkové spotřeby FVIII a výrazně jej odlišuje od konvenčních FVIII.

- Stanovisko Ústavu:

Přípravek ELOCTA (efmoroktokog alfa) je plně rekombinantní fúzní protein s prodlouženým poločasem. Vyrábí se rekombinantní DNA technologií v buněčné linii na humánních embryonálních ledvinách (HEK) bez přídavku jakékoliv bílkoviny lidského či zvířecího původu během kultivace buněk, čištění či konečné úpravy přípravku. Skládá se z rekombinantního humánního koagulačního faktoru VIII bez B-domény, kovalentně vázaného na Fc doménu humánního imunoglobulinu G1 (rFVIIIFc). Fc region humánního imunoglobulinu G1 se váže na neonatální Fc receptor. Tento receptor je exprimován v průběhu života a je součástí přirozeně se vyskytujícího mechanismu, který chrání imunoglobuliny před lysozomální degradací navrácením těchto proteinů zpět do oběhu, což vede k jejich dlouhému plazmatickému biologickému poločasu (18,8 hod). Efmoroktokog alfa se váže na neonatální Fc receptor a tím využívá stejný, přirozeně se vyskytující mechanismus pro zpoždění lysozomální degradace a umožňuje dosažení delšího plazmatického biologického poločasu než endogenní faktor VIII (1).

Hemofilie A (HA) je dědičné gonosomálně recesivně podmíněné onemocnění vázané na chromosom X, vedoucí k absenci nebo nedostatku koagulačního faktoru VIII (FVIII). Incidence choroby je přibližně 1 případ na 5000–10000 narozených chlapců (2). Dle dat World federation of hemophilia (WFH) z roku 2015 (zatím neúplná data), bylo v ČR registrováno 640 pacientů s HA průměrného věku 42 let. V roce 2014 bylo dle WFH registrováno v ČR 940 pacientů s HA (3,4).
Dle tíže defektu FVIII se HA dělí na:

- Těžkou formu (<1 %) – projevující se spontánními krvácivými projevy, do kloubů více než 1x měsíčně, do svalů přibližně 2x ročně
- Středně těžká forma (1 – 5 %) - krvácení do kloubů a svalů i po malých úrazech
- Lehká forma (5 – 40 %) - krvácení při chirurgickém či stomatologickém zákroku, po úrazech

FVIII se tvoří především v játrech, v plazmě je chráněn před inaktivací vazbou na von Willebrandův faktor (vWF). Interakce mezi vWF a FVIII je rozhodující pro funkci FVIII, imunogenicitu a clearance (poločas přirozeného komplexu je přibližně 12 hodin). EHLC rovněž vstupují do interakce s vWF a proto poločas rozpadu vWF (cca 15 hod) je omezujícím faktorem pro prodloužení poločasu. FVIIIa je kofaktorem FIXa při aktivaci FX (komplex je nazýván tenáza). Příčinou krvácení u hemofilie je selhání sekundární hemostázy. Dojde sice k vytvoření primární destičkové zátky a vzniku menšího množství trombinu, vlivem defektu FVIII však selhává cesta amplifikace koagulace a celkově vytvořené množství trombinu je nedostatečné pro vznik kvalitní fibrinové sítě. Přibližně 90 % krvácivých epizod u hemofiliků představují krvácení do kloubů či svalů. Důsledkem opakovaných krvácení do kloubů je série patologických změn zahrnujících synoviální hypertrofii, destrukci chrupavek, a dokonce i kostí. Výsledkem je ireverzibilní poškození funkce kloubů. U 2–14 % pacientů dochází k intrakraniálnímu krvácení, které je přímo život ohrožující. 50 % takto postižených hemofiliků má trvalé následky a až 30 % jich následkům krvácení podlehne (2,5,32).

Léčba každého pacienta s hemofilií musí být pod dohledem centra CCC/HTC (comprehenisive care centre/hemophilia treatment centre), které provádí pravidelnou dispenzarizaci. Základem léčby tohoto onemocnění je substituce chybějícího faktoru VIII. Čerstvě zmražená plazma a kryoprecipitát se dnes používají jen ve výjimečných nouzových případech.
Současné možnosti léčby (2,5,27):

1. Léčba „on demand“ – koncentrát FVIII je podáván až při objevení se krvácení.
2. Léčba profylaktická:

U dětských pacientů je doporučeným standardem léčby profylaktická aplikace koncentrátů rFVIII. Profylaxe je indikovaná u těžkých hemofiliků (případně s vyšší hladinou FVIII, pokud je spojena s fenotypovými projevy obdobnými těžké hemofilii). Cílem je držet hladiny faktorů minimálně nad 1 %, ideálně nad 2 - 3 %. Pokud se koncentrace faktoru pohybuje nad 12 procenty, může hemofilik provádět většinu aktivit ve stejném rozsahu jako zdravý člověk, včetně většiny sportovních aktivit. Dostatečné koncentrace faktoru brání i většině traumatických krvácení. Koncentrace v rozmezí mezi 12 a 3 procenty brání většině spontánních krvácení, ale již dostatečně nechrání před krváceními traumatickými. Profylaxe dokáže významně zmírnit rozsah postižení pohybového aparátu, a v ideálním případě dokonce zabránit jeho rozvinutí. Profylaxe přináší vyšší kvalitu života, vyšší účinnost léčby a nižší riziko rozvoje vzniku inhibitoru. Existují dva základní typy profylaxe:

a) primární profylaxe - profylaktická aplikace koncentrátů FVIII započatá nejpozději po objevení se první krvácivé epizody nebo do ukončení druhého roku života
b) sekundární profylaxe – toto označení nese profylaxe započatá později než u primární a/nebo po větším počtu krvácivých epizod

U dospělých pacientů je indikovaná po operaci, úrazu, při rehabilitaci, a při nedostatečné odpovědi na bolusové dávky krátkodobá profylaxe (preventivní aplikace FVIII/FIX týdny až měsíce).
Krátkodobá profylaxe je preventivní aplikace FVIII týdny až měsíce.
Mladí dospělí v dětském věku léčení primární profylaxí mohou v této profylaxi pokračovat, je-li to indikováno (zejména tehdy, krvácejí-li často). Pokud hemofilik díky tomuto postupu krvácí do kloubů pouze jednou či maximálně dvakrát ročně, je jeho organismus schopen tento malý počet krvácení zvládnout vlastními regeneračními mechanismy, a to bez dalších následků. Proto se za ideální považuje profylaxe primární, s níž se začíná kolem prvního roku života dítěte, často ještě před prvními významnými projevy krvácení.
Profylaxe je zahájena ideálně mimo krvácení nejpozději ve 12 měsících života a/nebo po prvním krvácení nejprve s nižší frekvencí dávkování (1x týdně) později při objevení prvního krvácení do kloubů nebo opakovaných krvácení do měkkých tkání se frekvence zvyšuje.

Data ČNHP ukazují pokles počtu krvácení za rok (ABR) v celé populaci hemofiliků s těžkou HA v profylaxi bez ohledu na věkovou kategorii. Medián ABR u dětí poklesl z 3,5 (0 – 28) v roce 2015 na 3 (0 -24) v roce 2016. Medián ABR u dospělých poklesl ze 2 (0 – 53) v roce 2015 na 1 (0 - 42) v roce 2016 a je tak odrazem účinné péče o pacienty s HA v ČR (2,3).

U pacientů trpících hemofilií A se mohou tvořit jako imunitní odpověď na terapii FVIII inhibiční protilátky, čímž se významně snižuje účinnost substituční léčby. Jde o reakci imunitního systému hemofilika na cizorodý faktor VIII podávaný v léčbě nebo profylaxi krvácení. Největší riziko vzniku inhibitoru je v prvních 20 expozičních dnech (EDs), výjimečně se inhibitory vyvíjí po 100 EDs. Pacienti s hemofilií a rozvinutými inhibitory mají zvýšené riziko život ohrožujících krvácivých komplikací a léčba každé akutní krvácivé příhody je potenciálně obtížná. Titr inhibitoru do 5 Bethesda Unit/ml (BU – představuje ředění plazmy, při kterém dojde k 50% redukci normální aktivity) označujeme jako nízký a nad 5 BU jako vysoký. Pacienty s nízkým titrem inhibitoru rozdělujeme podle změny hladiny inhibitoru po podání FVIII na „low responders

(LR)“ – podání FVIII nevede k významnému vzestupu titru inhibitoru (25 % pacientů – vzestup titru do 5 BU) a „high responders (HR)“ – podání FVIII je doprovázeno markantním vzestupem titru inhibitoru (75 % pacientů) Pro překonání neutralizační aktivity inhibitorů u pacientů s vysokým titrem protilátek (nad 5 BU), nemohou být v rámci prevence nebo léčby krvácení podány v nadměrném množství koncentráty FVIII, ale používají se tzv. bypassing léčivé přípravky, buď protrombinový komplex nebo rFVIIa (2,5,6).

Cílem léčby hemofilie je snížit počet spontánních, nekontrolovaných krvácení do velkých kloubů a zabránit tak nevratnému poškození kloubní chrupavky hemofilika.

V terapii hemofilie lze používat jen vysoce čištěné a protivirově ošetřené koncentráty plazmatického původu (pdFVIII) nebo koncentráty připravené rekombinantně (rFVIII).

Léčivé přípravky s obsahem pdFVIII – BERIATE, OCTANATE, HAEMOCTIN SDH

Standardní opatření k předcházení infekcím způsobeným podáváním léčivých přípravků připravených z lidské krve nebo plazmy, zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých dárců a plazmatických poolů na specifické infekční markery a zařazení účinných výrobních kroků pro inaktivaci nebo odstranění virů. Navzdory těmto opatřením při podávání léků připravených z lidské krve nebo plazmy nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekce. Přípravky se podávají injekčně nebo pomalou intravenózní infuzí obvykle v dávce 20 - 40 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. V některých případech, zejména u mladších pacientů, je nutné zvolit kratší intervaly dávkování nebo vyšší dávky. Plazmatický poločas pFVIII je obvykle 8 – 12 hodin.

Léčivé přípravky s obsahem rFVIII -

ADVATE (octocogum alfa), HELIXATE (octocogum alfa), KOGENATE (octocogum alfa), RECOMBINATE (octocogum alfa), REFACTO (moroctocogum alfa), NUWIQ (simoctocog alffa), KOVALTRY (octocogum alfa), NOVOEIGHT (turoctogum alfa). Rekombinantní přípravky přináší další zlepšení bezpečnosti léčby, co se týká rizika přenosu některých infekcí vázaných na krevní produkty a rovněž zvyšují dostupnost, protože jejich výroba není vázaná na plazmu dárců. České doporučené postupy (2) preferují použití rFVIII u nově narozených a/nebo dosud neléčených a tedy krevními deriváty či transfuzními přípravky neinfikovaných nemocných s HA.

První generace (RECOMBINATE) rekombinantních preparátů obsahovala v mediu buněčné kultury zvířecí i lidské plazmatické proteiny, které byly přítomné i ve finálním produktu. Druhá generace (KOGENATE, HELIXATE, REFACTO) rekombinantních preparátů obsahovala zvířecí nebo lidské proteiny v buněčném mediu, ne však již ve finálním produktu. Ani u těchto prvních dvou generací rekombinantních přípravků není tedy zcela eliminován kontakt s lidskou a zvířecí krví či tkání. Kromě lidských nákaz přenášených krví představují určité riziko také zatím neznámé zvířecí viry, které by mohly pocházet z buněčných kultur, a možnost senzibilizace příjemce koncentrátu myšími monoklonálními protilátkami, užívanými k izolaci finálního produktu z buněčných kultur.

Třetí generace (ADVATE, KOVALTRY, NUWIQ) rekombinantních přípravků FVIII již neobsahuje žádné plazmatické proteiny lidské ani zvířecí nejen ve finálním produktu, ale ani v buněčném mediu, produkt je stabilizován složitými glycidy. Tyto přípravky lze z mikrobiologického hlediska označit za první, stoprocentně bezpečný FVIII. Možnost přenosu lidské nebo zvířecí infekce je zde zcela vyloučena. Dětští pacienti, léčení rekombinantními přípravky, používají výhradně rekombinantní přípravky 2. a 3. generace.

Přípravky se podávají injekčně nebo pomalou intravenózní infuzí obvykle v dávce 20 - 40 IU faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti v intervalech 2 až 3 dnů. (1,25,26).

Z dat ČNHP (3) vyplývá, že v roce 2016 bylo v ČR léčeno 241 pacientů plazmatickými koncentráty (59,1 % léčené populace) a 173 rekombinantními (42,4 %). Přičemž podíl pacientů léčených rekombinantními přípravky rok od roku narůstá (v roce 2015 36,3 %). V dětské populaci bylo 38 pacientů léčeno plazmatickými koncentráty a 107 rekombinantními. Data z registru dále udávají, že v domácí péči je léčeno 81,7 % populace dětských hemofiliků a 79,4% dospělých, přičemž profylaxi užívá 71,0 % dětí resp. 49,8% dospělých.

Bezpečnost plazmatických a rekombinantních koagulačních faktorů VIII je obdobná, což je způsobeno také použitím standardních opatření pro zabránění přenosu infekcí při výrobě přípravků z lidské plazmy: výběr dárců, testování jednotlivých odběrů i poolů plazmy na specifické ukazatele infekce a zavedení účinných výrobních postupů pro inaktivaci či odstranění virů. Přijatá opatření jsou účinná u obalených virů, jako je virus HIV, virus hepatitidy B a virus hepatitidy C, a u neobaleného viru hepatitidy A. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost u neobalených virů, jako je parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 není u běžné populace závažná, velký problém ale představuje v těhotenství, kde může vést k nepříznivým následkům, potratu nebo neimunnímu hydropsu plodu.
Použití rekombinantního koagulačního faktoru VIII (ve srovnání s plazmatickým koagulačním faktorem VIII) u těchto pacientek je proto vhodné, a to s ohledem na absolutní minimalizaci rizika infekce, které by mohla mít pro matku i plod závažné následky. V případě závažných alergických reakcí na vysoce čištěné přípravky s obsahem plazmatického koagulačního faktoru VIII či při absolutní nesnášenlivosti těchto přípravků je dle SPC použití těchto přípravků kontraindikováno. U těchto pacientů je doporučeno použití rekombinantních léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII (1,15).

Z registru ČNHP vyplývá, že od devadesátých let nedošlo k přenosu infekce hepatitidou C nebo HIV v souvislosti s aplikací pdFVIII. Budoucí riziko výskytu dosud neznámé infekce, která by byla odolná vůči všem procesům v průběhu výroby, čistění a protivirového ošetření přípravků vyrobených z krve, samozřejmě existuje vždy, ale dosud není podloženo žádnými důkazy.

Velký problém v léčbě HA přestavuje riziko tvorby inhibitorů při použití koncentrátů koagulačních faktorů. S tímto rizikem je spojeno použití jak plazmatických, tak rekombinantních faktorů. Jak již Ústav uvedl výše, dle posledních informací uvedených i na webových stránkách Ústavu (http://www.sukl.cz/koagulacni-faktor-viii-ukonceni-evropskeho-prehodnoceni), výbor PRAC dokončil přehodnocení rizika rozvoje inhibitorů u dvou skupin léčivých přípravků obsahujících FVIII u pacientů s HA, kteří nebyli těmito léčivými přípravky dříve léčeni. Jedná se o skupinu léčivých přípravků obsahující faktor VIII vyráběný DNA rekombinantní technologií a skupinu léčivých přípravků obsahující faktor VIII vyráběný z lidské plasmy. Po přehodnocení všech dostupných údajů došel Výbor PRAC k závěru, že mezi oběma skupinami léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII nejsou v riziku rozvoje inhibitorů rozdíly. Výbor PRAC dále rozhodl, že bude provedeno další hodnocení rizika vzniku inhibitorů, avšak ne u celé skupiny, ale na úrovni jednotlivých přípravků. Individuální rizika jednotlivých přípravků budou přehodnocena, až budou k dispozici nová data. Výbor PRAC doporučuje aktualizovat stávající Informace doprovázející přípravky tak,

aby obsahovaly riziko rozvoje inhibitorů jako velmi častý nežádoucí účinek u pacientů zahajujících léčbu, a jako méně častý u pacientů již dříve léčených. Existující upozornění na možnost vzniku inhibitorů by mělo být doplněno o informaci, že nižší hladiny inhibitorů představují nižší riziko závažného krvácení než vysoké hladiny (16,17).

Efmoroktokog alfa s průměrným poločasem 18,8 hodin může mít oproti jiným léčivým přípravkům s obsahem FVIII výhodu v nižší frekvenci aplikací a nižší spotřebě koagulačního faktoru. Interval podávání v profylaxi je možné prodloužit na 3 - 5 dní. Při podání obden se hladina FVIII udrží na konstantní úrovni 10 %.

Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika léčivého přípravku ELOCTA byly hodnocena ve dvou mezinárodních, otevřených, pivotních klinických studiích fáze 3.

Mahlangu J. et al., (2012), studie A-LONG (8,28) **–** otevřená, multicentrická, částečně randomizovaná, pivotní studie fáze 3 hodnotící účinnost, farmakokinetiku a bezpečnost dvou typů profylaktických režimů, individualizovaného a pravidelně podávaného rFVIIIFc, **u populace 165 předléčených pacientů (150 ED pFVIII nebo rFVIII) (dokončilo 153) ve věku 12 – 65 let s těžkou hemofilií A (aktivita endogenního FVIII <1 IU/dL , <1%).** Z pacientů, kteří byli na primární profylaxi před studií (n=87), 87% mělo frekvenci dávkování více než 3x týdně. Studovaná populace byla rozdělena do 3 ramen:

- 1 - Individualizovaná profylaxe - dávkování 2x týdně, 25 IU/kg první den, 50 IU/kg čtvrtý den, udržovací dávka 25-65 IU/kg každý 3-5 den s cílem udržet hladinu aktivity rFVIIIVc 1 IU/dl – 3 IU/dl nebo vyšší, n=118, medián podávání rFVIIIFc byl 32,1 týdnů
- 2 - Týdenní profylaxe – 1x týdně dávka 65 IU/kg, cílová hladina nestanovena, n=24, medián podávání 28,0 týdnů
- 3 - Léčba „on demand“ – v případě krvácení dávka 10-50 IU/kg v závislosti na tíži krvácení, n=23, medián podávání 28,9 týdnů

Primárním end-pointem při hodnocení účinnosti bylo vyhodnocení roční průměrné hodnoty výskytu krvácivých stavů (ABR) profylaktických režimů vs. léčba „on demand“ a posouzení aktivity FVIII na základě farmakokinetických parametrů v rameni 1. Primárním cílem hodnocení bezpečnosti byla incidence nežádoucích účinků a vývoje inhibitoru. Sekundárními end-pointy byly další farmakokinetické parametry.

Výsledky: ABR byl signifikantně redukován při profylaxi v rameni 1 o 92 % a v rameni 2 o 76 % ve srovnání s epizodickou léčbou (P<0,01 oba). ABR byl v jednotlivých ramenech 1, 2 a 3 podle typu léčby dle negativního binomiálního modelu 2,9 (95% CI, 2,3 – 3,7) v případě individualizované profylaxe, 8,9 (5,5 – 14,5) u týdenní profylaxe a 37,3 (24,0 – 57,7) při léčbě „on demand“. Mezi pacienty užívajícími individuální profylaxi (rameno 1), v průběhu posledních 3 měsíců ve studii, bylo dosaženo mediánu dávkovacího intervalu 3,5 dne (průměr 3,87 dnů) a medián týdenní dávky byl 77,90 IU / kg. Přibližně 30 % pacientů, kteří byli ve studii více než 6 měsíců, dosáhlo intervalu mezi dávkami alespoň 5 dnů v posledních 3 měsících ve studii. Srovnávací farmakokinetická data (kompartmentová analýza 1-stupňový koagulační test) pro rFVIIIFc vs. rFVIII (ADVATE) byla k dispozici u 28 z 30 pacientů v sekvenční farmakokinetické podskupině (sekvenční podání FVIII v dávce 50 IU/kg, následné podání rFVIIIFc v téže dávce). Terminální poločas byl rFVIIIFc výrazně delší než u rFVIII (geometrický průměr: 19,0 vs. 12,4 hodin, P <0,001). Inkrementální recovery bylo podobné pro rFVIIIFc i rFVIII (2.2 vs. 2,4 IU / dl per IU / kg; P = 0,025).

Napříč všemi rameny bylo zaznamenáno 757 epizod krvácení, které byly léčeny rFVIIIFc během hodnocení účinnosti. Celkově 87,3 % krvácivých epizod bylo zvládnuto s 1 injekcí, a 97,8 % bylo zvládnuto ≤2

injekcemi. Medián celkové dávky na zvládnutí krvácivé epizody byl v ramenech 1, 2 a 3 – 32,63; 30,26 a 27,35 IU/kg. U 45,3 % pacientů se nevyskytla žádná krvácivá epizoda.
Z celkového počtu 164 pacientů na léčbě rFVIIIFc (1 pacient přijímal pouze rFVIII), 108 (65,9 %) uvedlo více než 1 nežádoucí účinek (68,4 % v rameni 1, 75,0 % v rameni 2 a 43,5 % v rameni 3). Typy nežádoucích účinků byly charakteristické pro obecnou populaci hemofiliků; nejčastějšími byly nasofaryngitida, bolesti kloubů, bolesti hlavy, a infekce horních cest dýchacích. Pouze 12 pacientů napříč všemi rameni mělo závažné nežádoucí účinky (7,3%). U žádného pacienta nedošlo k vývoji inhibitoru.
Autoři uzavírají, že rFVIIIFc byl dobře tolerován a účinný v prevenci a léčbě krvácivých příhod, u dospívajících a dospělých pacientů s těžkou hemofilií A. Navíc, výsledky studie podporují možnost dávkování rFVIIIFc 1 - 2krát týdně (běžné léčebné pokyny doporučují dávkování 3-4 krát týdně). Většina pacientů při předchozí profylaxi měla interval podávání FVIII ≥ 3krát týdně před vstupem do ramene 1 studie, což vyžadovalo alespoň 156 injekcí/rok za rok, zatímco dávkování na studii s mediánem intervalu dávkování 3,5 dne (tj. dávkování dvakrát týdně) vedlo k redukci celkového počtu injekcí za rok na 104, přičemž přibližně 30 % pacientů, kteří byli ve studii více než 6 měsíců, dosáhlo interval 5 dnů (tj; 73 injekcí ročně) v posledních 3 měsících na studii.

Stanovisko Ústavu: Klinická studie A-LONG potvrdila účinnost a bezpečnost rFVIIIFc při dávkování 1 – 2x týdně v rámci „on-demand“ a profylaxe i léčby krvácení u dospívajících a dospělých předléčených pacientů s těžkou HA, která je srovnatelná s účinností a bezpečností léčivých přípravků s obsahem pFVIII nebo rFVIII. Medián krvácivých epizod v období 12-ti měsíců před studií v rameni 1 s profylaxí (n=85) byl 6,00 a v případě epizodické léčby (n=31) 27,00. Ve studii měl medián ABR v rameni 1 hodnotu 2,9 (95 % CI; 2,30 – 3,7), přičemž u 45,3% pacientů byla hodnota ABR 0. Při profylaktické aplikaci rFVIIIFc dochází k statisticky i klinicky signifikantnímu snížení rizika ABR ve srovnání se skupinou léčenou „ondemand“. Což koreluje i s doporučením guidelines pro standardní koagulační faktory, ve kterých je zdůrazněn jasný benefit profylaktické léčby vs. on-demand s ohledem na ABR (2,6). Prodloužený poločas přitom umožňuje redukci dávkování na 1 – 2x týdně bez zvýšeného rizika krvácení a tím i možné zlepšení compliance pacientů s léčbou. Ve srovnání s komparátorem ADVATE vykazuje rFVIIIFc v rámci farmakokinetického hodnocení 1,53x delší eliminační poločas. Pro dávkování 1x týdně však studie nemá dostatečnou sílu, protože v tomto režimu byla hodnocena jen malá skupina pacientů. Ve studii nebyl zaznamenán u pacientů vznik inhibitoru, přičemž do studie byli zařazeni pacienti bez přítomnosti inhibitoru, i když část pacientů měla genotyp asociovaný se zvýšeným rizikem vzniku inhibitoru (35,4 % mělo inverzi na intronu 22, 16,1 % mělo non-sense mutace). Studovaná populace se neliší od populace pacientů, které jsou indikovány pFVIII nebo rFVIII, tj. v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným nedostatkem faktoru VIII. Do klinické studie nebyli zařazeni zatím neléčení pacienti (previsously untreated pacients, PUP), proto výsledky studie A-LONG nelze paušálně aplikovat i na tuto skupinu pacientů.
Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika rFVIIIFc u dětské populace byly sledovány v otevřené, multicentrické klinické studii fáze 3 **Young G. et al., (2015), KIDS A-LONG** (9) ve které bylo v konečné fázi hodnoceno 67 již dříve léčených pediatrických pacientů (mladších 12 let) s těžkou hemofilií A. **Do studie byli zahrnutí pacienti, kteří byli léčeni pdFVIII nebo rFVIII nejméně po dobu 50 expozičních dní (EDs).** Pacienti s historií nebo prokázanými inhibitory nebyli do studie zařazeni. Pozitivní výsledek testu na inhibitor byl definován jako hodnota neutralizační protilátky ≥0.6 BU/ml (podle Nijmegen-modifikovaném Bethesda testu) a potvrzen při opakovaném testování během 2-4 týdnů. Studie probíhala jako

jednoramenná profylaktická léčba při aplikací rFVIIIFc dvakrát týdně nitrožilní infuzí (25 IU/kg v den 1 a 50 IU/kg v den 4). Individuálně byla dávka upravována až na 80 IU/kg/den a dávkovací interval ≥ 2 dny. U podskupiny pacientů byla hodnocena farmakokinetika FVIII vs. rFVIIIFc. Většina pacientů (74,6%) měla frekvenci dávkování 3 až vícekrát týdně.

Primárním end-pointem studie bylo sledování vzniku inhibitoru. Sekundárními end-pointy byly farmakokinetika, ABR a množství infuzí potřebných ke kontrole krvácení. Většina pacientů (88,7 %) užívala FVIII profylaxi při vstupu do studie, a přibližně 75 % z nich dostávalo infúze 3x nebo vícekrát týdně. Medián sledování ve studii byl 26,3 týdnů, a celkem 61 pacientů (88,4 %) mělo ≥ 50 rFVIIIFc EDs během studie. Většina (69,6 %) pacientů byla adherentní k předepsané dávce a intervalu, ačkoli míra dodržování dávky a intervalu byla v mladší kohortě (51,4 %, věk pod 6 let) nižší než ve starší kohortě (88,2%).

Výsledky:

Ve sledovaném období se u žádného pacienta nevyvinuly protilátky. Protilátky vázající anti-rFVIIIFc byly detekovány na začátku studie u sedmi pacientů (<6 let věku, n = 4; 6 let až <12 let věku, n = 3); ve všech těchto případech byl nález protilátek pozitivní již před první dávkou rFVIIIFc. U všech těchto pacientů pozitivní test protilátek byl následně v průběhu studie shledán negativní (u čtyř pacientů), nebo kolísal, ale zůstal v kladných hodnotách během celého sledování (tři pacienti). Důležité bylo, že žádná z anti-rFVIIIFc detekovaných protilátek nesměřovala proti Fc fragmentu of rFVIIIFc.

rFVIIIFc byl obecně dobře snášen, s charakterem nežádoucích účinků typických pro studovanou pediatrickou populaci. Z 69 jedinců léčených rFVIIIFc, 59 (85,5 %) uvedlo alespoň jeden nežádoucí účinek během studie, celkem bylo hlášeno 213 nežádoucích účinků. Většina z nich byla investigátory posouzena jako nesouvisející s léčbou rFVIIIFc. Dva nezávažné nežádoucí účinky (myalgie a erytematózní vyrážka) byly posouzeny, že mohou mít souvislost s rFVIIIFc.

U 54 pacientů (<6 let věku, n = 23; 6 roků až <12 let, n = 31) byla hodnocena farmakokinetika. Průměrný terminální poločas rFVIIIFc u pacientů <6 let a 6 let až <12 let byl 12,67 h (95% CI 11,23 - 14,11) a 14.88 h (95% CI 11.98-17,77). Ve studii byla zjištěna závislost clearance na věku, přičemž průměrná clearance byla vyšší u mladší kohorty (3,60 ml/h/kg, [95% CI 3.13-4.07]) než ve starší kohortě (2,78 ml/h/kg, CI[95% CI 2,44-3,13]). Incremental recovery rFVIIIFc podobné s tím, co bylo dříve pozorováno u jiných přípravků FVIII.

Celkově u 46,4 % pacientů nebyla během sledování ve studii hlášena žádná krvácivá příhoda. Medián ABR byl 1,96 (0,00-3,96 IQR) celkově a 0,00 (0,00 - 4,01 IQR) během posledních 3 měsíců studie (u pacientů, kteří byli ≥ 24 týdnů ve studii). Pacienti, kteří absolvovali FVIII profylaxi před zařazením do studie vykázali snížení mediánu ABR s rFVIIIFc (<6 let věku, n = 32, prestudy, 1,50, ve studii, 0,00; 6 let až <12 let věku, n = 30, prestudy, 2,50, ve studii, 2,01). Napříč celou studovanou populací byl medián ABR 0,00 pro spontánní a traumatické krvácení, a pro spontánní kloubní krvácení. Medián dávkovacího intervalu byl v rFVIIIFc profylaxi 3,5 dne. Při srovnání s předchozím FVIII profylaktickým režimem, u 46 z 62 pacientů (74,2 %) došlo k redukci frekvence dávkování s rFVIIIFc. Medián průměrné týdenní dávky rFVIIIFc v průběhu byl 88.11 IU/kg/týden, přičemž v porovnání s předchozí profylaxí došlo při léčbě s rFVIIIFc k redukci mediánu průměrné týdenní dávky oproti FVIII profylaxi. Medián týdenní dávka rFVIIIFc u pacientů ve věku <6 let byl v průběhu studie 91,63 IU/kg (rozsah: 69,9 až 158,6 IU/kg) a 101,86 IU/kg (rozsah: 69,2 až 175,2 IU/kg) v posledních 3 měsících studie pro ty, kteří byli ve studii nejméně 24 týdnů. U pacientů ve skupině 6 až <12 let byl medián týdenní dávky v průběhu studie 86,88 IU/kg (rozsah: 71,4 až 139,2 IU/kg) a 88,97 IU/kg (rozsah: 67,0 až 151,0 IU/kg) v posledních 3 měsících studie pro ty, kteří byli ve studii nejméně 24 týdnů.

Průměrná týdenní dávka rFVIIIFc pro osoby <6 let byla 91,63 IU/kg (rozsah: 69,9 až 158,6 IU/kg) v průběhu studie a 101,86 IU/kg (rozmezí: 69,2 až 175,2 IU/kg) v posledních 3 měsících studie pro ty, kteří byli ve studii nejméně 24 týdnů. U pacientů ve skupině 6 až <12 let byla průměrná týdenní dávka v průběhu studie 86,88 IU/kg (rozsah: 71,4 až 139,2 IU/kg) a 88,97 IU/kg (rozsah: 67,0 až 151,0 IU/kg) za poslední 3 měsíce studie pro ty, kteří byli ve studii nejméně 24 týdnů. V průběhu studie došlo celkem k 86 krvácivým epizodám u 37 pacientů. Jedna infuze byla dostatečná ke kontrole krvácení u většiny pacientů (81,4 %); v 93,0 % bylo potřeba jedné nebo dvou infuzí.
Autoři uzavírají, že výsledky studie potvrzují zjištění ze studie A-LONG u dospělých a adolescentů se závažnou hemofilií A. rFVIIIFc prokázal účinnost a dobrou toleranci v profylaxi a léčbě krvácení u dětí mladších 12 let s těžkou hemofilií A bez rizika imunogenicity. Farmakokinetika a výsledky účinnosti podporují možnost prodloužení intervalu dávkování a snížení četnost infuze s rFVIIIFc v porovnání s běžnými FVIII přípravky, s dobrou kontrolou krvácení.
Stanovisko Ústavu: Ústav konstatuje, že výsledky studie prokázaly, že při podáváním rFVIIIFc v rámci profylaxe, nedochází u předléčených pediatrických pacientů s těžkou hemofilií A k vývoji inhibitoru. Rovněž byla potvrzena dobrá účinnost a bezpečnost přípravku ELOCTA u pediatrické populace s možností prodloužení dávkovacího intervalu vůči rFVIII nebo pFVIII při dobré kontrole krvácení a možném snížení celkové týdenní aplikované dávky. I v tomto případě tvořili cílovou populaci pacientů pouze předléčení pacienti, ve většině případů. S ohledem na specifika dětské populace, byla dávka i frekvence dávkování vyšší oproti populaci dospělé.

Pacienti zařazení do výše citovaných klinických studií měli po jejich dokončení možnost pokračovat v extension klinické studii **Nolan B. et al., (2015), ASPIRE** (10). Jedná se o otevřenou, ne-randomizovanou, zatím neukončenou klinickou studii, jejíž předběžné výsledky jsou prezentovány. Populace pacientů byla rozdělena do 4 ramen s rozdílným režimem dávkování:

- 1. - „On demand“ – dávkování závisí na typu a závažnosti krvácení, n=109
- 2. - Individualizovaná profylaxe – dávkování 25-65IU/kg každý 3-5 den rFVIIIFc nebo 2x týdně v dávce 20-65 IU/kg v den 1, 40-65 IU/kg v den 4. U pacientů <12 let věku, investigátoři mohli provést v případě potřeby úpravy dávky až do maximální výše 80 IU/kg, s frekvencí podávání každé 2 dny, pro zachování dostatečné úrovně aktivity FVIII v rovnovážném stavu a zabránění spontánnímu krvácení, n=22
- 3. - Týdenní profylaxe - 65 IU/kg každý 7 den, n=9
- 4. - Modifikovaná profylaxe – zahrnuti pacienti, u nichž optimální léčba nebyla dosažena použitím jak individualizovaného, tak týdenního dávkování, n=14

Primárním end-pointem studie bylo sledování vzniku inhibitoru. Pacienti byli testováni na tvorbu inhibitoru při každé návštěvě kliniky (přibližně každých 6 měsíců). Pozitivní výsledek testu na inhibitor byl definován jako hodnota neutralizační protilátky ≥0.6 BU/ml (podle Nijmegen-modifikovaném Bethesda testu) a potvrzen při opakovaném testování během 2-4 týdnů. Sekundární hodnotícími kritérii byly průměrná roční počet krvácivých příhod na pacienta, rFVIIIFc dny expozice (EDs), odpověď pacientů na léčbu krvácivé příhody. Dodatečné výsledky zahrnovaly výskyt nežádoucích příhod, počet infuzí a dávky na infuzi potřebnou k zastavení krvácivé epizody a vyhodnocování hemostatické reakce u pacientů podstupujících velký chirurgický výkon.

Studie zahrnovala 211 pacientů: 150/153 pacientů (98,0 %), kteří dokončili studii A-LONG a 61/67 pediatrických pacientů (91,0 %), kteří dokončili studii KIDS A-LONG (<6 let věku, n = 30; 6 až <12 let, n = 31). Dle interim dat studii opustilo 10 pacientů z A-LONG a žádný z KIDS A-LONG.

Od začátku studie A-LONG do interim analýzy ASPIRE byl medián kumulativní léčby 111,7 týdnů [137 pacientů (91,3%) podstoupilo léčbu rFVIIIFc ≥ 2 roky], a medián kumulativních rFVIIIFc EDs byl 193,5 [138 pacientů (92,0%) mělo ≥100 EDs]. Od začátku studie KIDS A-LONG do interim analýzy ASPIRE byl medián kumulativní léčby 51,1 týdnů [23 pacientů (37,7%) podstoupilo léčbu rFVIIIFc ≥ 1 roky], a medián kumulativních rFVIIIFc EDs byl 103,0 [35 pacientů (57,4%) mělo ≥100 EDs].

Výsledky interim analýzy:

- Bezpečnost - U žádného pacienta se nevyvinuly protilátky, profil nežádoucích účinků (NÚ) byl očekávaný pro obecnou hemofilickou populaci, přičemž většina NÚ byla posouzena jako nesouvisející s léčbou rFVIIIFc. Celkově bylo zaznamenáno 29 závažných NÚ, které byly vyhodnoceny jako nesouvisející s léčbou rFVIIIFc a nevedly k přerušení léčby.
- Změny v profylaktickém režimu dávkování – ze 150 A-LONG pacientů, kteří vstoupili do ASPIRE 25 pacientů (16,7 %) změnilo léčebné rameno v okamžiku vstupu a 17 (11,3 %) přešlo do jiného ramena během studie ASPIRE. Téměř všichni pediatričtí pacienti pokračovali v individualizované profylaxi, pouze 2 přestoupili do modifikovaného ramena před zahrnutím do ASPIRE. U většiny pacientů z A-LONG (71,9 %) zůstal zachovaný dávkovací interval i během ASPIRE nebo se prodloužil (21,9 %). Podíl A-LONG pacientů s intervalem dávkování 5 dnů nebo déle zůstal konzistentní i v prodloužení studie (na konci A-LONG, 43,8 %; během ASPIRE 43,3 %). Žádný z A-LONG pacientů nepřešel z profylaktické k epizodické léčbě. Nicméně 15/22 pacientů (68,2 %) z epizodické léčby A-LONG přešlo do individuálního ramena. U většiny pediatrických pacientů zůstal interval dávkování v ASPIRE zachován.
- Celková týdenní profylaktická dávka rFVIIIFc – zůstala konzistentní i v pokračovací studii jak u dospělé, tak i u dětské populace
- ABR – v rameni 2 – 4 u 38,9 %; 22,2 % a 23,5 % pacientů z A-LONG se nevyskytla žádná krvácivá epizoda. U všech pacientů z A-LONG v profylaktickém režimu ASPIRE nedošlo k žádnému spontánnímu krvácení do kloubů (ABR=0,0) v porovnání s 11,2 pro pacienty v „on demand“ rameni. U pediatrické populace nemělo žádné krvácení 59,3 % resp. 50,0 % v rameni 2 a 4. ABR pro spontánní krvácení do kloubů byl 0.
- Léčba krvácivých epizod - Celkem došlo k 566 krvácení mezi pacienty z A-LONG, kteří byli léčeni preventivně v ASPIRE; pacienti léčení „on demand“ měli celkem 262 krvácení. Celkově bylo 90,8 % krvácivých epizod zvládnuto jednou infuzí, 96,9 % s jednou nebo dvěma infuzemi. V pediatrické populaci bylo celkem 23 krvácivých epizod u dětí <6 let věku a 28 krvácivých epizody u dětí 6 až <12 let. Z těchto krvácení 82,6 % (<6 let kohorta) a 82,1 % (6 až <12 let kohorty) byla zvládnuta jednou infuzí; 95,7 % a 89,3 % jednou nebo dvěma infuzemi.

Autoři uzavírají, že klinická studie ASPIRE představuje první dlouhodobější klinickou zkušenosti s rFVIII terapií s prodlouženým poločasem. Předběžná data bezpečnosti a účinnosti rFVIIIFc v profylaxi pediatrických, dospívajících a dospělých předléčených pacientů s těžkou hemofilií A ukazují i stabilní nízké ABR při prodloužení dávkovacích intervalů v rámci profylaxe.

Stanovisko Ústavu: I prodloužená studie ASPIRE hodnotící účinnost a bezpečnost dlouhodobého podání přípravku ELOCTA potvrdila, že nedochází k vývoji inhibitoru a charakter i míra nežádoucích účinků jsou očekávané pro danou populaci pacientů. Rovněž se prokázalo, že dávkovací režimy nastavené v primárních studiích jsou dostatečné pro dobrou kontrolu krvácení a pro pacienty kompatibilní. Pravidelné dávkování 1 – 2x týdně v rámci profylaktického režimu přináší lepší kontrolu nemoci, než léčba „on demand". Ve studii ASPIRE měli pacienti celkovou týdenní rFVIIIFc profylaktickou dávku na podobné úrovni nebo sníženou vzhledem k dávce na konci primární studie, protože byl povolen přechod mezi různými rameny ve studie ASPIRE. Zároveň u většiny pacientů zůstal zachován nebo se prodloužil interval mezi dávkami v porovnání s primární studií. Dlouhodobá léčba rovněž potvrzuje dobré výsledky primárních studií v kontrole krvácivých epizod.

Závěr Ústavu k posouzení terapeutické zaměnitelnosti: Z dat vztahujících se k účinnosti a bezpečnosti získaných z výše citovaných klinických studií a z charakteristik studovaných populací je možné odvodit, že rFVIIIFc vykazuje obdobnou míru účinnosti a bezpečnosti jako léčivé přípravky s obsahem pdFVIII nebo rFVIII. Z dat uvedených klinických studií jasně vyplývá, že účinnost a bezpečnost ELOCTY byla zatím hodnocena pouze u předléčených pacientů, kteří byly předléčeni 50 ED (děti) resp. 150 ED (dospělí) pdFVIII nebo jiného rFVIII. Do výše uvedených klinických studií nebyli zařazeni předtím neléčení pacienti (previously untreated patients PUPs). Hlavní výhodou přípravků s obsahem koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem je dosažení méně venopukcí při zachování přijatelné míry ABR. Největšího benefitu je pak dosaženo při profylaktické léčbě (signifikantně nižší míra ABR ve srovnání s léčbou on demand). Ústav konstatuje, že v předložených klinických studiích byla prokázána srovnatelná účinnost a bezpečnost rFVIIIFc a konvenčních FVIII.
S ohledem na prodloužený poločas a nižší clearens umožňuje rFVIIIFc snížit týdenní frekvenci dávkování na 1 – 2x týdně (běžné přípravky 3 – 4x týdně) a zlepšit tak kvalitu života a compliace pacientů s těžkou formou HA (23,24).
Mezinárodní doporučení pro použití koagulačních faktorů VIII/IX s prodlouženým účinkem uvádí, že klinická evidence o použití těchto faktorů u PUPs a minimálně léčených pacientů (méně než 50 ED) je zatím nedostatečná. Tato doporučení také zdůrazňují individuální přístup k režimu dávkování přípravků s prodlouženým účinkem, který musí zohledňovat individuální farmakokinetické charakteristiky každého pacienta a jeho životní styl (18,19).

Posuzovaná intervence	**efmoroktokog alfa (rFVIIIFc)**
Cílová populace	Pacienti s těžkou HA (cílová populace z registračních studií (8,9)
Postavení v aktuálních terapeutických doporučeních:	Česká doporučení zatím nezohledňují použití rekombinantních faktorů VIII s prodlouženým účinkem Mezinárodní doporučení: The use of enhanced half-life coagulation factor concentrates in routine clinical practice: guidance from UKHCDO (18) Kreuth IV: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates (19)

Vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení (hrazené ze zdravotního pojištění)	Plazmatické a rekombinantní koagulační faktory VIII
Úroveň důkazů o účinnosti a bezpečnosti posuzované intervence:	V doporučeních není uvedena úroveň doporučení: Klinická studie A-LONG (8) - otevřená, multicentrická, částečně randomizovaná, pivotní studie fáze 3 hodnotící účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku dvou typů profylaktických režimů, individualizovaného a pravidelně podávaného rFVIIIFc u předléčených pacientů s těžkou HA starších 12-ti let (míra předléčenosti pdFVIII nebo rFVIII: nejméně 150 ED) Klinická studie KIDS A-LONG (9) – otevřená, multicentrické klinické studii fáze 3 hodnotící účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku rFVIIIFc u dětské populace s těžkou formou HA, předléčených (míra předléčenosti pdFVIII nebo rFVIII: nejméně 50 ED) Klinická studie ASPIRE (10) - otevřená, ne-randomizovaná, zatím neukončená klinická studie, prodloužená fáze výše uvedených klinických studií a cílem sledovat vznik inhibitorů
Zásadní limitace odborných podkladů (pro účely stanovení úhrady)	NE

Závěr o účinnosti a bezpečnosti terapie	Klinická studie A-LONG potvrdila účinnost a bezpečnost rFVIIIFc při dávkování 1 – 2x týdně v rámci profylaxe i léčby krvácení u dospívajících a dospělých předléčených pacientů s těžkou HA, která je srovnatelná s účinností a bezpečností léčivých přípravků s obsahem pdFVIII nebo rFVIII. Data ze studie KIDS A-LONG prokázala účinnost a dobrou toleranci rFVIIIFc v profylaxi a léčbě krvácení u dětí mladších 12 let s těžkou HA bez rizika imunogenicity. Předběžné výsledky klinické studie ASPIRE zatím udávají, že u žádného pacienta se nevyvinuly protilátky (inhibitory). Předběžná data bezpečnosti a účinnosti rFVIIIFc v profylaxi pediatrických, dospívajících a dospělých předléčených pacientů s těžkou hemofilií A ukazují i stabilní nízké ABR při prodloužení dávkovacích intervalů v rámci profylaxe.

Z klinických studií uvedených v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“ vyplývá, že klinická účinnost a bezpečnost posuzovaných léčivých přípravků ELOCTA byla doložena pouze na předléčených pacientech s těžkou formou HA, kteří byli předléčeni 50 resp. 150 ED přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního FVIII a je srovnatelná se standardně používanými pdFVIII nebo rFVIII. Do výše uvedených klinických studií nebyli zařazeni PUPs. Hlavním benefitem přípravků s obsahem koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem je dosažení menšího počtu venepukcí při zachování přijatelné míry ABR. Největšího benefitu je pak dosaženo při podání v profylaktické léčbě (signifikantně nižší míra ABR ve srovnání s léčbou on demand). (8,9)
Použití léčivých přípravků s obsahem koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem (kam patří přípravek ELOCTA) pouze u předléčených pacientů je také součástí platných doporučení pro léčbu hemofilie (18, 19).

<u>Žadatel nepředložil dostatečné podklady na základě kterých by bylo možné vyvodit, že z nižšího počtu aplikací bude mít profit určitá skupina pacientů nebo určitá indikace. Farmakokinetický rozdíl tak nezavdává příčinu pro odlišné posouzení terapeutické zaměnitelnosti vůči přípravkům s obsahem pFVIII nebo rFVIII.</u> Ve správním řízení nebylo prokázáno odlišné klinické použití léčivých přípravku ELOCTA ve srovnání se standardně používanými pdFVIII a RFVIII.
Na základě provedeného klinického hodnocení Ústav nenalezl důkazy, že léčivé přípravky s obsahem rFVIIIFc nejsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s rozdílnou účinností a bezpečností a jiným klinickým využitím s léčivými přípravky s obsahem pFVIII nebo rFVIII.

Ústav tedy považuje léčivé přípravky s obsahem rFVIIIFc v indikaci navržené žadatelem, tj. léčba a prevence krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený deficit FVIII) u všech věkových kategorií za terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky s obsahem pdFVIII nebo rFVIII, protože se jedná o

přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým použitím (terapie hemofilie A).

Na základě výše uvedeného považuje Ústav léčivé přípravky ELOCTA za terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky zařazenými do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k terapii hemofilie A, protože jejich klinické použití je obdobné (obdobná míra ABR, během studie nebyl zjištěn vznik inhibitorů).

Referenční indikací je na základě výše uvedeného profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A. Tato referenční indikace je stanovena v souladu s registrovanými indikacemi posuzovaných přípravků a zohledňuje jejich terapeutické vlastnosti.

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

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele:

Žadatel požaduje s ohledem na to, že se jedná o první registrovaný přípravek v EU s prodlouženým biologickým poločasem v léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilií A, vytvoření nové referenční skupiny, podobně jako tomu je v případě pegylovaných forem interferonů nebo filgrastimu. Nižší clearance v porovnání s konvenčním rFVIII dává léčivému přípravku ELOCTA potenciál pro zlepšení účinnosti, pokud jde o prevenci krvácení, bez nutnosti zvýšení celkové spotřeby FVIII a výrazně jej odlišuje od konvenčních FVIII.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití léčivých přípravků ELOCTA v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že léčivé přípravky ELOCTA svými vlastnostmi (viz část Posouzení terapeutické zaměnitelnosti) odpovídají skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedené přípravky do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není vysoce inovativní.

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.
Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:
Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.
Dle písm. b) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle § 27 odst. 2 obdobně.
A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

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

Maximální cena

Přípravek nepodléhá regulaci maximální cenou výrobce.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)

- Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje ODTD ve výši 776 IU/den. Navržená ODTD vychází z nepřímého srovnání dávkovacích režimů s ohledem na ABR mezi konvenčními FVIII a rFVIIIFc provedeného v klinické studii Iorio et al. (24).

- Stanovisko Ústavu:

Léčivá látka	ATC	ODTD (IU/den)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SPC
Efmoroktokog alfa (rekombinantní humánní koagulační faktor VIII, Fc fuzní protein – rFVIIIFc)	B02BD02	700,0000	1x denně	nestanovena	V profylaxi 50 IU/kg každých 3 až 5 dnů. Dávka může být upravena podle odpovědi pacienta v rozmezí od 25 do 65 IU/kg.
Koagulační faktor VIII (plazmatický i rekombinantní)	B02BD02	1000,0000	1x denně	nestanovena	V profylaxi 20 – 40 IU/kg 3 – 4x týdně

ODTD skupiny vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem určených primárně k léčbě hemofilie A, byla stanovena v první hloubkové revizi SUKLS5405/2010 (a to jak pro plazmatické, tak pro rekombinantní koagulační faktory). Stanovená výše ODTD vycházela mj. ze stanovisek odborných společností. ODTD ve výši 1000 IU s frekvencí dávkování 1x denně byla stanovena pro referenční indikaci prevence krvácení u pacientů s hemofilií A. Ústav nahrazuje výraz „prevence“ přesnějším výrazem „profylaxe“, což je i v souladu s termíny používanými v platných SPC posuzovaných přípravků.

Definovaná denní dávka koncentrátu koagulačního faktoru pdFVIII a rFVIII není WHO stanovena.

Dle platných SPC jsou pro dlouhodobou profylaxi krvácení u pacientů s těžkou hemofilií A obvyklé dávky 20 až 40 IU faktoru VIII na 1 kg tělesné hmotnosti v intervalu dvou až tří dnů.

Doporučené postupy k dávkování koncentrátů koagulačních faktoru FVIII v rámci profylaxe uvádí, že by mělo být prováděno s využitím znalosti farmakokinetických parametrů. Farmakokinetické parametry vykazují velké interindividuální rozdíly i při použití stejného léčiva. Je proto vhodné mít u každého hemofilika provedeno vyšetření farmakokinetiky koncentrátu, kterým je léčen, minimálně pak znát „in vivo recovery“ – IVR (poměr mezi očekávaným a reálným vzestupem léčebně podaného faktoru)

posuzující, zda dochází k předpokládanému procentuálnímu vzestupu plazmatické hladiny FVIII po aplikaci daného množství koncentrátu v IU/kg), a individuální poločas podávaného preparátu (35).

ODTD léčivé látky efmoroktokog alfa byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. c) a odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě obvyklého dávkování v běžné klinické praxi. ODTD byla stanovena v referenční indikaci profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A.
Počet podaných jednotek faktoru VIII je vyjádřen v mezinárodních jednotkách (IU), které jsou vztaženy k aktuálnímu standardu WHO pro přípravky obsahující faktor VIII. Aktivita faktoru VIII v plasmě je vyjádřena buď v procentech (poměr k obsahu v normální lidské plasmě) nebo v IU (poměr k mezinárodnímu standardu obsahu faktoru VIII v plasmě). Jedna IU aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v 1 ml normální lidské plasmy (1).

DDD léčivé látky efmoroktokog alfa (rekombinantní humánní koagulační faktor VIII, Fc fuzní protein - rFVIIFc) není WHO stanovena.

Dle platného SPC léčivého přípravku ELOCTA je v případě dlouhodobé profylaxe doporučovaná dávka 50 IU/kg každých 3 až 5 dnů. Dávka může být upravena podle odpovědi pacienta v rozmezí od 25 do 65 IU/kg, tj. při průměrné hmotnosti 75 kg se jedná o dávku 1875,00 IU až 4875,00 IU při jednorázové aplikaci. Při průměrné frekvenci dávkování 1,75x týdně (dávkování každý 3 až 5 den, průměrně tedy po 4 dnech, tj. 7/4=1,75x týdně) je celková týdenní dávka v rozmezí 3281,25 (1875,00IU*1,75) – 8531,25 (4875,00IU*1,75) IU, na den terapie pak připadá dávka 468,75 (3281,25/7) – 1218,75 (8531,25/7) IU (1).

Žadatel ve svém podání ze dne 11. 9. 2017 předkládá nová data o dávkování z klinické praxe:

Report **Keepanasseril A. et al**. shrnuje data z klinické praxe v Kanadě po převedení pacientů s těžkou nebo středně těžkou HA z rFVIII na rFVIIIFc. Byly zpracovány údaje o 139 pacientech z 15 center, z nichž 105 pacientů (76 %) mělo závažnou hemofilii A a 4 (3 %) středně závažnou hemofilii A. 69% pacientů bylo mladších 18 let. Z celkového počtu hodnocených pacientů bylo 95% před přechodem na rFVIIIFc na profylaxi. V případě převedení na ELOCTU došlo ke snížení dávky z průměrných 134 162 IU na 90 767 IU na jednoho pacienta za období 6 měsíců, což představuje průměrné snížení o 43 395 IU na jednoho pacienta. Medián týdenní profylaktické dávky u pacientů s těžkou HA 82 IU/kg s rozmezím 36 až 140 IU, což představuje <u>pokles dávky koagulačního faktoru o 19 % v porovnání</u> s obdobím před změnou léčby, kdy tito nemocní užívali v průměru 101 IU/kg. Ve skupině 45 dětí se závažnou hemofilií A z jednoho centra došlo ke snížení týdenního počtu potřebných aplikací z průměrných 3 na 2, což je pokles o 1 infuzi týdně na pacienta (20).
V retrospektivní analýze **Buckley BC et al.** bylo hodnoceno 513 pacientů s hemofilií A (194 pacientů bylo ve věku do 18 let). 23% dětí užívajících rFVIIIFc mělo méně než 6 let, 18% bylo ve věku 6 - 8 let, 23% bylo ve věku 9 - 11 let, 19% dětí bylo ve věku 12-14 let a 19% bylo ve věku 15-17 let. Frekvence dávkování se pohybovala od 2x týdně jako nejběžnějšího dávkovacího intervalu rFVIIIFc, což představuje 37% všech dětí. Navíc 32%, 38%, 43%, 42% a 50% z výše uvedených věkových skupin dosáhlo intervalu dávkování každé 4 dny nebo déle. Celkově došlo u 70 % pacientů po podávání rFVIIIFc k prodloužení dávkovacího intervalu v porovnání s dávkovacím intervalem u předchozí léčby rFVIII (21).

Berntorp E. et al. na základě farmakokinetického modelu s použitím dat ze studie A-LONG dokládá, že nižší clearance rFVIIIFc (2x týdně 45IU/kg) oproti konvenčním rFVIII (3x týdně 30 IU/kg) přináší benefit ve snížení počtu aplikací, zachování srovnatelné účinnosti v prevenci krvácení a delší dobu s vyšší hladinou aktivity v plazmě nad 5 resp. 3 a 1 IU/dl. Při stejné dávce a intervalu podání rFVIIIFc (3 x 30 IU/ kg) dosáhl podstatně vyšších hodnot nejnižší aktivity FVIII v plazmě před další dávkou (7.8, 8.5 a 3.3 IU/dL) a významně nižšího času stráveného pod hladinou 1, 3 a 5 IU/dl (0,0; 0,0; 0,4 dne/týden). Simulace rovněž potvrdila eliminační poločas pro konvenční FVIII 12 hod a pro rFVIIIFc 18 hod. Na základě zjištěné aktivity FVIII a plazmě po aplikaci konvenčního a rFVIIIFc lze vyvodit, že při přechodu z konvenčního FVIII na rFVIIIFc může být celkové týdenní dávky snížena o třetinu, aby se dosáhlo stejné kontroly krvácení (22) .
Srovnáním PK parametrů rFVIIIFc vs. rFVIII (ADVATE) se zabývala rovněž otevřená, multicentrická klinická studie fáze ½ **Powel JS et al**. Do studie byli zařazeni předléčení (≥100 ED pdFVIII nebo rFVIII) pacienti s těžkou formou HA starší 12 let (n=19). Primárním cílem studie byla bezpečnost, která byla hodnocena fyzickým vyšetření, hlášením nežádoucích účinků vyvolaných léčbou (AE), vývojem protilátek a laboratorním monitorování v průběhu času. Sekundárním cíle zahrnovaly parametry odvozené z analýz PK. V první fázi studie byla pacientům podána dávka 25 nebo 65 IU/kg rFVIII a po 3 nebo 4 dnech později stejná dávka rFVIIIFc. Na základě výsledků PK analýzy bylo zjištěno, že rFVIIIFc při různých úrovních dávky ve srovnání s FVIII vykazuje 1,54 - 1,70krát delší eliminační poločas, 1,49 - 1,56krát nižší clearence a 1,48 -1,56krát vyšší celkovou systémovou expozici. rFVIII a rFVIIIFc měly srovnatelné na dávce závislé vrcholové plazmatické koncentrace a recovery. Na základě PK parametrů bylo z Monte Carlo simulace předpovězeno, že vyšší procento pacientů na rFVIIIFc dosáhne hladiny FVIII 1% nebo 3% ve srovnání s pacienty, kteří dostávali stejnou dávku rFVIII. Například při dávce 25 IU/kg dosáhlo minimální hladiny FVIII 1% v den 4 12,2% pacientů rFVIII oproti 71,2% pacientů užívajících rFVIIIFc (23).

Vzhledem k tomu, že neexistuje žádná studie zaměřená na přímé srovnání dávkovacích režimů mezi konvenčními rFVIII a rFVIIIFc ve vztahu k účinnosti (míra poklesu ABR) navrhuje žadatel vyjít z přehledové studie **Iorio A et al**,(24). V této metaanalýze bylo provedeno nepřímé srovnání účinnosti (míra ABR) a míry týdenní spotřeby konvenčních rFVIII vs. rFVIIIFc (data ze studie Mahlangu et al.) na základě dat z publikovaných klinických studií při podání v profylaxi u pacientů s těžkou nebo středně těžkou HA starších 12 let. Ve srovnávacích studiích s konvenčními rFVIII byly hodnoceny tyto přípravky – ADVATE, XYNTHA, NOVOEIGHT, NUWIQ, REFACTO.
Porovnáním hodnot průměrného ABR autoři zjistili, že rozdíl ABR mezi konvenčními rFVIII (frekvence dávkování 2 – 4x týdně) a rFVIIIFc (frekvence dávkování 1,4 – 2,4x týdně) byl buď statisticky nevýznamný nebo statisticky signifikantní ve prospěch rFVIIIFc (rozdíly v průměru ABR se pohybovaly v rozmezí od 3,59 do 0,61, P bylo v rozmezí 0,740 až 0,001). Průměrné ABR pro individualizovanou profylaxi rFVIIIFc bylo signifikantně nižší než poolovaný průměr ABR získaný na základě metaanalýzy srovnávacích studií (rozdíl ve střední hodnotě ABR = 1,95, P = 0,007).
Při srovnání týdenní spotřeby IU rFVIII (nebylo hodnoceno ve všech studiích) byla zjištěna celková nižší spotřeba u rFVIIIFc oproti konvenčním rFVIII [průměrné rozdíly = 15,5-21,8 IU/kg/týden, tj. 17-26%; medián rozdílu = 12,7-29,8 IU/kg/týden (16-37%)]. V jednom srovnání průměrná týdenní spotřeba faktorů s rFVIII byla významně nižší, avšak průměrné ABR bylo významně vyšší než pro rFVIIIFc (Leitz et al.,33).

Ústav provedl srovnání váženého průměru (aritmetický průměr se zohledněním počtu pacientů v jednotlivých studiích) denních dávek léčivých přípravků s obsahem standardního FVIII vs. léčivých přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem takto:

1) *Výpočet vážené průměrné týdenní spotřeby standardních FVIII podávaných v profylaxi dle dat z metaanalýzy Iorio et al. (24), čímž se získají data o skutečné spotřebě standardních FVIII v referenční indikaci.*

Studie	***počet pacientů***	***frekvence dávkování***	***dávka***	***týdenní dávka***	***vážený průměr***
Tarantino	*107*	*3,5*	*32,5*	*113,75*	*12171,25*
Shapiro	*54*	*3,5*	*32,5*	*113,75*	*6142,5*
Valentino	*34*	*2,3*	*50*	*115*	*3910*
Valentino	*32*	*3,5*	*32,5*	*113,75*	*3640*
Recht	*94*	*3*	*37,5*	*112,5*	*10575*
Lentz	*150*	*3,5*	*35*	*122,5*	*18375*
Tiede	*32*	*3,5*	*35*	*122,5*	*3920*
Pollman		*nejsou data*			
Celkový počet pacientů v metaanalýze Iorio et al	*503*				
Celkový součet					*58733,75*

Vážený průměr týdenní dávky ze studií zahrnutých do metaanalýzy Iorio et al.:
*[(113,75IU*107)+(113,75IU*54)+(115IU*34)+(113,75IU*32)+(112,50IU*94)+(122,50IU*150)+(122,5IU*32)]/503= 58733,75IU/503=116,7669 IU*
*Z této hodnoty je následně vypočtena reálná denní dávka pro standardní FVIII podávané v profylaxi 1251,0739 IU (tj. 116,7669 IU/kg*75kg/7 dní v týdnu).*

2) *Stanovení poměru mezi skutečnou spotřebou standardních FVIII (tj. 1251,0739 IU dle klinických studií zahrnutých do metaanalýzy Iorio et al.) vs. ODTD standardních FVIII stanovenou Ústavem v první hloubkové revizi (tj. 1000,00 IU). Tento poměr činí 1,25 (tj. 1251,0739IU/1000 IU).*

3) *Z klinických studií s EHLC v profylaxi HA (ELOCTA - A-LONG, Keepanasseril, Beck; ADYNOVI – Konkle et al.) byla získána data o vážené průměrné denní dávce EHLC*

Klinická studie s EHLC	*A-LONG (8,28)*	*Keepanasseril et al. (20)*	*Beck et al. (37)*	*Konkle et al (38)*
Počet pacientů	*117*	*105*	*5*	*120*

Medián týdenní dávky IU/kg	*77,90*	*82,00*	*66,66*	*87,416*
Přepočet na denní dávku se zohledněním standardní tělesné hmotnosti 75 kg (IU)	*834,6429*	*878,5714*	*714,3214*	*936,60*

*

Výpočet průměrné vážené denní dávky EHCL z podkladových studií (8,20,37,38):
*[(834,6429IU*117)+(878,5714IU*105)+(714,3214IU*5)+(936,60IU*120)]/347=*
[97653,2143IU+92250,0000IU+3571,6071IU+112392,0000IU]/347=881,4606 IU

Na základě průměrné vážené denní dávky EHCL z podkladových studií lze stanovit ODTD léčivých přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII s prodlouženým účinkem pomocí výše spočteného koeficientu 1,25 na cca 700,0000 IU (881,4606/1,25). *Ústav pro úplnost uvádí, že průměrná denní dávka přípravků ELOCTA a ADYNOVI nebyla dle dostupných studií totožná, nicméně hodnota 881,4606 IU (jakožto vážená průměrná denní dávka zohledňující počty pacientů a dávkování ze studií u obou dotčených přípravků) spadá do rozptylu dávkování zjištěných v rámci jednotlivých studií (reference 8, 20, 37 pro přípravek ELOCTA, reference 38 pro přípravek ADYNOVI).*

Ústav podotýká, že dávkování koagulačních faktorů je vysoce individuální, závisí na závažnosti onemocnění, hmotnosti a preferencích pacienta, se zohledněním farmakokinetiky jednotlivých přípravků. Matematická kalkulace dávek koagulačních faktorů dle výsledků jednotlivých studií bude s ohledem na výše uvedené skutečnosti vykazovat jistou míru rozptylu, a to jak u standardních koagulačních faktorů, tak u koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem. Platná legislativa definuje ODTD jako standardní udržovací dávku se srovnatelnou účinností pro běžného pacienta v referenční indikaci, a je vyjádřena množstvím léčivé látky na jeden den terapie. S ohledem na specifika stanovení ODTD daná platnou legislativou, je ODTD potřeba vyjádřit jednou konkrétní číselnou hodnotou, nikoli rozptylem hodnot. Ústav se proto obrátil na odbornou společnost se žádostí o uvedení (jedné číselné) hodnoty ODTD koagulačních faktorů s prodlouženým účinkem (přípravky ELOCTA, ADYNOVI), která je v souladu s reálnou klinickou praxí a zohledňuje odlišný dávkovací režim předmětných léčivých přípravků oproti standardním koagulačním faktorům.

ČHS ve stanovisku ze dne 30. 8. 2018 uvedla: *„Souhlasíme se stanoviskem Ústavu, aby pro přípravku ELOCTA a ADYNOVI byla v indikaci profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A stanovena ODTD ve výši 700 IU. Ze stávající reálné praxe lze předpokládat, že k zajištění srovnatelné hladiny FVIII v plazmě u hemofiliků je potřeba o cca 30% nižší celková týdenní dávka ve srovnání se standardními přípravky s obsahem koagulačního faktoru VIII“.*

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje ODTD léčivých přípravků ELOCTA v souladu s ustanovením § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ve výši 700,0000 IU s frekvencí dávkování jedenkrát denně.

Ústav dále uvádí, že stanovená ODTD je v rozmezí dávkování stanoveném v platném SPC přípravků ELOCTA a rovněž koresponduje s daty z farmakokinetických simulací založených na PK populačním modelu, která uvádí:
„This still has to be demonstrated in clinical practice, but since the clearance of rFVIIIFc is about 30% lower compared to rFVIII, a 30% lower total weekly dose of rFVIIIFc as compared to rFVIII would be expected to give the same FVIII exposure (AUC=dose/clearance).“(22)

Základní úhrada

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Základní úhrada (Kč)/balení, návrh žadatele
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	9 435,21
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	14 152,82
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	18 870,42
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	2 358,80
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	28 305,63
0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP	4 717,61

- Stanovisko Ústavu:

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

Základní úhrada byla pro skupinu zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem určených primárně k léčbě hemofilie A, do které Ústav zařazuje předmětné léčivé přípravky ELOCTA, stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS5405/2010 (13). Rozhodnutí bylo vydáno dne 27. 9. 2012 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

Základní úhrada (ve výši pro konečného spotřebitele): 8 943,6400 Kč za ODTD

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

Přepočet základní úhrady na výši tzv. základní úhrady jádrové je proveden dle vzorce: „JZÚ = [ZÚ / DPH – (NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / 1)] / sazba“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011 takto:

Referenční přípravek: IMMUNATE STIM PLUS 500 IU FVIII/375 IU VWF, 500IU/375IU INJ PSO LQF 1+1X5ML (KÓD SÚKL 0173183)
Počet ODTD v balení: 0,5000
Datum vydání rozhodnutí: 27. 9. 2012
DPH v době vydání ROZ: 14 %
Cena (přepočtená na cenu výrobce): 3 302,3238 Kč
Sazba obchodní přirážky v době vydání ROZ: 1,14
Nápočet v době vydání ROZ: 158

Jádrová základní úhrada: 6 604,6476 Kč za ODTD

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **efmoroktokog alfa** (ODTD 700,0000 IU)
Frekvence dávkování: 1 x denně
Interval: od 350,0000 IU do 1 400,0000 IU

700,0000 IU (ODTD)	6 604,6476 Kč
250,0000 IU	2 358,8027 Kč (6604,6476/700*250)
500,0000 IU	4 717,6054 Kč (6604,6476 Kč/700*500)
1 000,0000 IU	9 435,2109 Kč (6604,6476 Kč/700*1000)
1 500,0000 IU	14 152,8163 Kč (6604,6476 Kč/700*1500)
2 000,0000 IU	18 870,4217 Kč (6604,6476 Kč/700*2000)
3 000,0000 IU	28 305,6326 Kč (6604,6476 Kč/700*3000)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval, jelikož se jedná o léčivé přípravky, které jsou dávkovány podle tělesných parametrů.

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

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 1 000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186995 (9 435,21 Kč), je ve stejné výši jako návrh žadatele (9 435,21 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 1 500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186996 (14 152,82 Kč), je ve stejné výši návrh žadatele (14 152,82 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 2 000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186997 (18 870,42 Kč), je ve stejné výši jako návrh žadatele (18 870,42 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186992 (2 358,80 Kč), je ve stejné výši návrh žadatele (2 358,80 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 3 000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186998 (28 305,63 Kč), je ve stejné výši jako návrh žadatele (28 305,63 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku ELOCTA, 500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP, kód SUKL 0186993 (4 717,61 Kč), je ve stejné výši jako návrh žadatele (4 717,61 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepočet 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 takto:

kód SÚKL	***název přípravku***	***doplněk názvu***	***UHR1 v SCAU (Kč)***
0186995	*ELOCTA 1000 IU*	*1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*12 328,32*
0186996	*ELOCTA 1500 IU*	*1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*18 492,49*
0186997	*ELOCTA 2000 IU*	*2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*24 656,65*
0186992	*ELOCTA 250 IU*	*250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*3 082,08*
0186998	*ELOCTA 3000 IU*	*3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*36 984,97*
0186993	*ELOCTA 500 IU*	*500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP*	*6 164,17*

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

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Žadatel nenavrhuje úpravy úhrady oproti základní úhradě.

- Stanovisko Ústavu:

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

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nenavrhuje stanovení další zvýšené úhrady.

- Stanovisko Ústavu:

Ve správním řízení sp. zn. SUKLS5405/2010 byla léčivým přípravkům s obsahem rekombinantního faktoru VIII stanovena další zvýšená úhrada v indikace prevence a léčba krvácivých stavů u pacientů se závažnými alergickými reakcemi na vysoce čištěné přípravky s obsahem faktoru VIII či při absolutní nesnášenlivosti těchto přípravků a u pacientek, přenašeček hemofilie A, které dosud nebyly léčeny plazmatickými deriváty, a u kterých bude nutno podat koncentrát faktoru VIII v průběhu porodu či jiného stavu spojeného s krvácením.
Použití rekombinantního koagulačního faktoru VIII (ve srovnání s pdFVIII) je preferováno u přenašeček hemofilie A, které dosud nebyly léčeny plazmatickými deriváty, a to s ohledem na absolutní minimalizaci rizika infekce, které je spojeno s aplikací pdFVIII (neobalené viry, jako je parvovirus B19), a která by mohla mít pro matku i plod závažné následky. V případě závažných alergických reakcí na vysoce čištěné přípravky s obsahem pdFVIII či při absolutní nesnášenlivosti těchto přípravků je dle SPC použití těchto přípravků kontraindikováno. U těchto pacientů je doporučeno použití rekombinantních léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII (1).

Ústav nestanovil léčivému přípravku ELOCTA jednu další zvýšenou úhradu, neboť žadatel její stanovení nepožaduje.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

Žadatel předložil analýzu nákladové efektivity a analýzu dopadu na rozpočet.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav s odkazem na hodnocení terapeutické zaměnitelnosti provedené v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti, vyvozuje závěr, že léčivé přípravky ELOCTA vykazují obdobou míru účinnosti a bezpečnosti jako léčivé přípravky s obsahem pdFVIII nebo rFVIIIi zařazené do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k terapii hemofilie A, a proto je to této skupiny zařadil. Ústav v důsledku toho uvádí, že situace, kdy Ústav hodnotí nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet při stanovení výše a podmínek úhrady jasně vymezuje ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dle ustanovení § 15 odst. 8 věty třetí zákona o veřejném zdravotním pojištění se hodnocení nákladové efektivity vyžaduje u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, které nejsou zařazeny do referenční skupiny podle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nebo u kterých je navrhováno

preskripční nebo indikační omezení odlišně od v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, anebo u kterých je požadováno stanovení další zvýšené úhrady podle ustanovení § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění, popřípadě u kterých je požadováno zvýšení úhrady léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely oproti základní úhradě. Dle ustanovení § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění se při stanovení výše a podmínek úhrady u léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely posuzují účastníkem řízení předložené hodnocení nákladové efektivity a dopadu na finanční prostředky zdravotního pojištění způsobeného užíváním léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, s vyjádřením nákladů na 1 pacienta a odhadovaný počet pacientů léčených za rok, a to v případech stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady nebo hloubkové nebo zkrácené revize u léčivých přípravků nebo potravin pro zvláštní lékařské účely, u kterých je požadováno rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo 1 další zvýšená úhrada oproti stávajícímu stavu nebo oproti ostatním léčivým přípravkům nebo potravinám pro zvláštní lékařské účely v referenční skupině.

Ústav uvádí, že stanovil úhradu posuzovanému léčivému přípravku postupem podle ustanovení § 39c odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dle první hloubkové revize hemofilických koagulačních faktorů, sp. zn. SUKLS5405/2010. Ústav tedy nestanovil posuzovanému přípravku vyšší úhradu, ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění (např. přípravky ADAVTE, KOGENATE BAYER). Ústav má proto za to, že posouzení nákladové efektivity zde není s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění vyžadováno.

Totéž platí pro hodnocení dopadu na rozpočet, neboť jak již Ústav uvedl výše, úhrada je stanovena dle první hloubkové revize hemofilických koagulačních faktorů, sp. zn. SUKLS5405/2010 nedochází ani k rozšíření podmínek úhrady oproti podmínkám úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Dopad na rozpočet tak bude neutrální, resp. jak je uvedeno výše v rámci hodnocení dopadu na rozpočet, spíše úsporný. Nelze tedy předpokládat, že vstup přípravku ELOCTA povede k navýšení dopadu na rozpočet ve srovnání s dalšími léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění.

Ústav proto považuje v současné době hodnocení farmakoekonomické analýzy předložené žadatelem za bezpředmětné.

Podmínky úhrady

- Návrh žadatele:

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

- Stanovisko Ústavu:

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku ELOCTA v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.
Farmakologické vlastnosti léčivých přípravků vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto jim Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovuje přípravkům ELOCTA preskripční omezení „A,E/HEM“. Symbol „A“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky jsou pojišťovně účtovány jako zvlášť účtované léčivé přípravky (ZÚLP) a to z toho důvodu, že jsou podávány při výkonu ambulantní péče. Léčivé přípravky ELOCTA jsou aplikován ve formě intravenózní injekce nebo infuze. Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře zkušeného v léčbě hemofilie, tedy hematologa (HEM). U pacientů léčených těmito přípravky by měla být dle SPC v průběhu léčby prováděna příslušná stanovení hladiny faktoru VIII (pomocí jednorázového vyšetření srážlivosti nebo chromogenního testu) za účelem získání vodítka pro velikost podávané dávky i četnost opakovaných aplikací. U jednotlivých pacientů se může jejich odpověď na faktor VIII lišit dosahováním různých poločasů a hodnot obnovy faktoru VIII. Dávka podle tělesné hmotnosti může vyžadovat úpravu u pacientů s nízkou tělesnou hmotností a nadváhou. Zajištění monitoringu hladin FVIII i adekvátní péče o pacienty s hemofilií patří do rukou zkušeného specialisty. Není proto vhodné přenést preskripci přípravků ELOCTA na lékaře jiných specializací.

Ústav v textu indikačního omezení specifikuje skupinu pacientů, u nichž byla prokázána účinnost a bezpečnost léčby ELOCTOU dle podkladových studií. Jedná se o populaci předléčených pacientů s těžkou HA (8,9). S ohledem na to, že účinnost a bezpečnost léčby ELOCTOU byla zatím prokázána pouze u předléčených pacientů a také mezinárodní doporučení pro použití koagulačních faktorů VIII/IX s prodlouženým účinkem uvádí, že klinická evidence o použití těchto faktorů u PUPs a minimálně léčených pacientů (méně než 50 ED) je zatím nedostatečná, Ústav omezuje úhradu pouze na populaci předléčených pacientů (18,19). Míra předléčenosti standardními koagulačními faktory stanovená Ústavem v indikačním omezení přípravku ELOCTA (minimálně 50 expozičních dnů u dětí mladších 12 let a minimálně 150 expozičních dnů u dětí starších 12 let a dospělých) je v souladu s designem registračních studií (8,9).

Ústav v souladu s návrhem odborných společností ČSTH a ČHS ze dne 24. 6. 2018 stanovuje úhradu pro pacienty s vrozenou HA, kteří vyžadují substituční léčbu bez uvedení tíže hemofilie. Rovněž terapeuticky zaměnitelné standardní pdFVIII a rFVIII nemají v podmínkách úhrady specifikovanou tíži hemofilie. Doporučení z klinické praxe uvádí, že profylaxe je indikovaná u těžkých hemofiliků (případně s vyšší

hladinou FVIII/FIX, pakliže je spojena s fenotypovými projevy těžké hemofilie). Cílem je trvale udržet hladiny faktorů minimálně nad 1 %, ideálně nad 2 % (35). Rovněž SPC posuzovaných léčivých přípravků ve schválených indikacích nespecifikuje tíži hemofilie (1).

Ústav rovněž přistoupil na návrh odborných společností a stanovuje úhradu i pro pacienty s nízkým titrem inhibitoru (do 5 BU). Dle vyjádření odborných společností neexistuje medicinský důvod za jistých okolností nepodávat preparát ELOCTA pacientům s nízkým titrem inhibitorů (do 5 BU), stejně jako je tomu u standardních preparátů obsahujících pdFVIII nebo rFVIII. Klinická doporučení pro léčbu pacientů s inhibitory v nízkém titru obecně nevylučují léčbu koncentráty koagulačních faktorů. V doporučeních je uvedeno, že u pacientů s inhibitorem pod 5 BU/ml, respektive u kterých nedochází k vzestupu inhibitoru nad 5 BU/ml při opakovaném podávání koncentrátu lidského FVIII/IX, lze inhibitor „vysytit“ podáním FVIII/FIX ve stanoveném množství (36):

FVIII/FIX = objem plazmy (ml) x BU inhibitoru – a k tomu standardní dávka FVIII/FIX, obdobně jako u pacientů bez inhibitoru za monitorování hladiny FVIII/FIX. Podmínkou léčby je možnost monitorování laboratorní odpovědi – hladiny koagulačního faktoru.

Rovněž platná SPC léčivého přípravku ELOCTA neuvádí, že by pacienti s nízkým titrem inhibitoru měli být z léčby vyloučeni. Konkrétně je v SPC přípravku ELOCTA uvedeno následující: *„Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, přičemž inhibitory nízkého titru, které jsou krátkodobě přítomny nebo zůstávají trvale na nízkém titru, představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru (1).“*

Pacienti s vysokým titrem inhibitoru (nad 5 IU) vyžadují dle aktuálních doporučení jiný management léčby (imunotoleranční léčba, bypassing přípravky) (36).

Ústav dále dodává, že léčba pacientů s hemofilií probíhá pod dohledem HCCC (hemofilická centra komplexní péče)/HTC (hemofilická centra), která provádějí pravidelnou dispenzarizaci, vedou léčbu a odpovídají za ni. Tím je zajištěno, že léčba přípravky ELOCTA s prodlouženým účinkem (stejně tak jako léčba standardními koagulačními faktory) bude indikována pouze v klinicky odůvodněných případech (35).

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	Doplněk názvu
0186995	ELOCTA	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von

Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 9 435,21 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (9 435,21 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (9 435,21 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:
Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

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	Doplněk názvu
0186996	ELOCTA	1500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 14 152,82 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (14 152,82 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (14 152,82 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:
Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

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	Doplněk názvu
0186997	ELOCTA	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 18 870,42 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (18 870,42 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (18 870,42 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM
P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

<u>Odůvodnění:</u>
Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 4.

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	Doplněk názvu
0186992	ELOCTA	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 2 358,80 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (2 358,80 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (2 358,80 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:
Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 5.
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	Doplněk názvu
0186998	ELOCTA	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 28 305,63 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (28 305,63 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (28 305,63 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:
Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady" tohoto dokumentu.

K výroku 6.
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	Doplněk názvu
0186993	ELOCTA	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek koagulační faktor VIII (ATC B02BD02) a koagulační faktor VIII v kombinaci s von Willebrandovým faktorem (ATC B02BD06) určených primárně k léčbě hemofilie A, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav **stanovil 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 ve výši 4 717,61 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada" tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla zjišťována výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla vypočtena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (4 717,61 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (4 717,61 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav **stanovil výše uvedenému léčivému přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Přípravek je hrazen u pacientů, kteří jsou zároveň předléčeni léčivým přípravkem s obsahem plazmatického nebo rekombinantního koagulačního faktoru VIII, v případě dětí mladších 12 let minimálně 50 expozičními dny, v případě dětí starších 12 let a dospělých minimálně 150 expozičními dny, a to:
1) v prevenci a léčbě krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem faktoru VIII
2) u nemocných s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII v nízkém titru (do 5 Bethesda jednotek).

Odůvodnění:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním. Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí 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 zákona o veřejném zdravotním pojištění 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 zákona o veřejném zdravotním pojištění. 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 ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

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

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 8. 11. 2018
Vyhotoveno dne 12.11.2018

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová