STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Telefon:+420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail:posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn. SUKLS147200/2019
Č. j. sukl130054/2020
Vyřizuje: Mgr. Jitka Berdárová
Datum: 26. 5. 2020

Vyvěšeno dne: 26. 5. 2020

ROZHODNUTÍ

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

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
IČ: 71444246
Herikerbergweg 292, 1101 CT Amsterdam,
Nizozemské království
Zastoupena:
PharmDr. Helena Rösslerová
Pod Špitálem 377, 15500 Praha 5

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234
Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4
Zastoupena:
Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

RBP, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová
Polní 331, 273 53 Hostouň

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

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

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

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

t a k t o

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

podané dne **18. 6. 2019** společností:

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
IČ: 71444246
Herikerbergweg 292, 1101 CT Amsterdam,
Nizozemské království
Zastoupena:
PharmDr. Helena Rösslerová
Pod Špitálem 377, 15500 Praha 5
(dále též „Otsuka“ nebo jen „žadatel“)

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

1. stanovuje léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **maximální cenu ve výši 2 503,80 Kč.**

2. zařazuje léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky brexpiprazol a aripiprazol p.o.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 1 728,43 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/PSY

P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Odůvodnění

Dne **18. 6. 2019** byla Ústavu doručena žádost společnosti Otsuka o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS147200/2019.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhovat důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení.

Dne 27. 6. 2019 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl162842/2019 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady.

Dne 1. 7. 2019 Ústav obdržel podání účastníka Otsuka, č. j. sukl176286/2019 v režimu obchodního tajemství, ve kterém doplnil farmakoekonomické podklady.

Dne 11. 7. 2019 Ústav obdržel podání účastníka Otsuka, č. j. sukl188167/2019, obsahující vyjádření k cenovým referencím založeným do spisu dne 27. 6. 2019 pod č. j. sukl162842/2019. Účastník upozornil, že cena výrobce předmětného léčivého přípravku RXULTI v Holandsku činí 105,41 €, tuto cen doložil fakturou ze dne 18. 6. 2019.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 11. 7. 2019 (č. j. sukl188167/2019) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.
Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 18. 6. 2019, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku RXULTI 3MG TBL FLM 28 ve výši 105,41 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 25. 6. 2019. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 105,41 EUR prokázanou účastníkem řízení.

Dne 20. 1. 2020 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl15097/2020 cenové reference pro stanovení maximální ceny vyhledané v souladu s ustanovením § 4 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Dne 3. 2. 2020 Ústav obdržel podání účastníka Otsuka, č. j. sukl31324/2020 obsahující vyjádření k cenovým referencím založeným do spisu dne 20. 1. 2020 pod č. j. sukl15097/2020. Účastník

upozornil, že cena výrobce předmětného léčivého přípravku RXULTI v Holandsku činí 106,52 €/balení, tuto cen doložil fakturou ze dne 14. 1. 2020.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 3. 2. 2020 (č. j. sukl31324/2020) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.
Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 14. 1. 2020, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku RXULTI 3MG TBL FLM 28 ve výši 106,52 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 10. 1. 2020. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 106,52 EUR prokázanou účastníkem řízení.

Dne 9. 4. 2020 vydal Ústav hodnotící zprávu (HZ) č. j. sukl92303/2020, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů č. j. sukl92306/2020. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.
V této lhůtě Ústav obdržel následující podání.

Dne 23. 4. 2020 Ústav obdržel stanovisko Psychiatrické společnosti ČLS JEP (dále jen „PS“) č. j. sukl102112/2020 k HZ, ve kterém se PS vyjádřila k otázce terapeutické zaměnitelnosti a postavení v terapii léčivých látek aripiprazol a brexpiprazol, jakož i k otázce terapeutické zaměnitelnosti jednotlivých antipsychotik a existenci referenčních skupin léčivých přípravků určených k léčbě schizofrenie. PS uvedla, že z odborného hlediska nelze souhlasit s uplatňováním systému referenčních skupin ve skupině atypických antipsychotik, protože i přes podobné receptorové působení jde o heterogenní skupinu látek, kterou nelze u individuálního nemocného bez zdravotních rizik zaměňovat.
U nově léčených pacientů se volba použitého antipsychotika při srovnatelné míře účinnosti jednotlivých antipsychotik neodvíjí pouze z efektivity léčby, ale především z profilu nejčastěji indukovaných nežádoucích účinků. Bezpečnost jednotlivých antipsychotik je odlišná (zásadní připomínka PS proti zařazení těchto látek do jedné referenční skupiny), problematickou oblastí je dále nonresponze na referenční přípravek a nedostupnost intramuskulárních forem léčivých přípravků, které dovolují plynulý přechod z akutní injekční terapie na terapii perorální nebo depotní.
U již léčených nemocných vznikne dle PS zásadní problém s dostupností léčby, která musí být dlouhodobá, a proto nelze akceptovat změnu léčby z jiných důvodů, než její případné neúčinnosti nebo výskytu nežádoucích účinků.
PS poukazuje v otázce terapeutické zaměnitelnosti a postavení v terapii léčivých látek aripiprazol a brexpiprazol na jejich odlišný receptorový profil, a s tím související rozdíly ve snášenlivosti a výskytu nežádoucích účinků (10,19,25). Nežádoucí účinky akatízie, sedace a změna hmotnosti představují v klinické praxi nejčastější důvody k nonadherenci s léčbou (Achtyes 2018, Velligan 2017). Ve studii srovnávající účinnost a bezpečnost brexpiprazolu a aripirprazolu byla frekvence výskytu akatízie u pacientů léčených brexpiprazolem nižší než u aripiprazolu (31). Obdobně klinicky

významný rozdíl mezi brexpiprazolem a aripiprazolem byl popsán ve výskytu nárůstu hmotnosti a sedace (19,25,31).
Základem pro odlišné postavení brexpiprazolu je jeho bezpečnostní profil, který vychází z jeho mechanismu účinku. Z pohledu klinické praxe se PS domnívá, že léčivá látka brexpiprazol není terapeuticky zaměnitelná s léčivou látkou aripiprazol p. o. primárně s ohledem na bezpečnost a snášenlivost, neboť rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků vnímá PS jako klinicky významné.

K tomu Ústav uvádí, i kdyby předmětné přípravky měly naprosto odlišný mechanizmus účinku, avšak splňovaly by zákonnou podmínku obdobné nebo blízké (nikoliv pouze identické) účinnosti, bezpečnosti a obdobného klinického využití, potom budou náležet do jedné společné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Minimální rozdíl v mechanismu účinku předmětných přípravků spočívající v minimálním rozdílu hodnot vazebných konstant na jednotlivých receptorech tak bez dalšího nezakládá důvod pro zrušení zařazení předmětných přípravků z jedné společné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Co se týče volby terapie pro jednoho konkrétního pacienta a přihlížení k jeho individuálnímu zdravotnímu stavu, není toto předmětem hodnocení v rámci předmětného správného řízení. Zákon o veřejném zdravotním pojištění předpokládá určitou heterogenitu populace pacientů, pro které jsou předmětné léčivé přípravky určeny. Jako jedna z podmínek zařazení předmětných léčivých přípravků do jedné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků je podmínka obdobného klinického využití, tedy nikoliv individuálního klinického využití. Spektrum nežádoucích účinků není obvykle u skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků identické a ani rozdílná bezpečnost sama o sobě není podmínkou vyřazení předmětných léčivých přípravků z jedné společné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků. Co se týče bezpečnosti předmětných léčivých přípravků, i v tomto případě se předpokládá určitá volnost mezi v zásadě terapeuticky zaměnitelnými léčivými přípravky zahrnující podmínku obdobné nebo blízké (nikoliv identické) bezpečnosti. Pokud by v jedné skupině vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků musely být zařazeny pouze léčivé přípravky se stejnou bezpečností, potom by tato situace mimo jiné např. zcela znemožnila jakékoliv použití institutu bonifikace za bezpečnost a např. značná část ustanovení § 27 a § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb. by nebyla vůbec aplikovatelná. Ustanovení § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb. předpokládá dokonce rozdíly „v zásadně vyšší bezpečnosti“ mezi léčivými přípravky zařazenými do téže referenční skupiny, přičemž toto je pouze důvod pro přiznání bonifikace, je-li požadována, nikoli důvod pro vyřazování některých přípravků z referenční skupiny.“
K rozdílům v receptorovém profilu aripiprazolu a brexpiprazolu Ústav uvádí, že všechna antipsychotika blokují dopaminové D_2 receptory, ale jednotlivá antipsychotika se mezi sebou liší v míře blokády D2 receptorů a v aktivitě na jiných receptorech. AP2 brexpiprazol a aripiprazol patří do skupiny parciálních dopaminových agonistů. Tato podskupina AP2 se od ostatních AP2 liší tím, že kromě postsynaptické blokády D_2 receptorů může působit také dopaminergně, neboť jako parciální agonisté dopaminových receptorů si zachovávají určitou vnitřní aktivitu. (11) Jak ukazuje odborný podklad (10), aripiprazol (K_1=0,34) a brexpiprazol (K_1=0,30) se velmi neliší v afinitě k D_2 receptorům, jehož ovlivnění je možno považovat za nositele klinického efektu spočívající v parciálním agonistickém působení na D_2 receptory vedoucí k obdobnému klinickému využití. Jak

Ústav uvádí výše, rozdíly v hodnotách vazebných konstant na dalších jednotlivých receptorech nezakládají odborné důvody pro zrušení posouzení přípravku s obsahem brexpiprazolu za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s přípravky s obsahem aripiprazolu p.o. K citovaným rozdílům ve výskytu nežádoucích účinků Ústav uvádí, že i přes zjištěné rozdíly v incidenci jednotlivých nežádoucích účinků brexpiprazol nevykazuje žádný nežádoucí účinek, který by neodpovídal mechanizmu účinku parciálních dopaminových agonistů a ani žádný závažný nežádoucí účinek, který by vedl k odlišnému postavení v klinické praxi vzhledem k používání aripiprazolu p.o. (8,19,24,25,31)
Odborná společnost PS odkazuje ve svém vyjádření na podklad Achtyes E, Simmons A, Skabeev A, Levy N, Jiang Y, Marcy P, Weiden PJ. Patient preferences concerning the efficacy and side-effect profile of schizophrenia medications: a survey of patients living with schizophrenia. BMC Psychiatry. 2018 Sep 12;18(1):292 dostupný na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142379/ a podklad Velligan DI, Sajatovic M, Hatch A, Kramata P, Docherty JP. Why do psychiatric patients stop antipsychotic medication? A systematic review of reasons for nonadherence to medication in patients with serious mental illness. Patient Prefer Adherence. 2017 Mar 3;11:449-468 dostupný na https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5344423/, které oba řeší obecně problematiku nonadherence pacientů s psychiatrickým onemocněním bez konkrétních výsledků pro léčivou látku brexpiprazol nebo aripiprazol nebo skupinu parciálních dopaminových agonistů.
K nejčastějším uváděným nežádoucím účinkům vedoucím k přerušení léčby (sedace, akatízie, změna hmotnosti) Ústav uvádí, že z předložených metaanalýz (8,24,25) i z klinických zkušeností jsou mezi AP2 látky, který daleko výrazněji vyvolávají přírůstech hmotnosti (např. olanzapin nebo klozapin), sedaci (např. AP1 zuklopentixol, levomepromazin nebo i klozapin) a akatízii vyvolávají také AP1 (např. zuklopentixol nebo sulpirid), a tudíž u těchto látek bude výskyt uváděných nežádoucích účinků více relevantní z pohledu výběru účinného a snášeného antipsychotika než obdobná incidence u posuzovaných látek brexpiprazol a aripiprazol.

Ústav konstatuje, že na základě předložených důkazů (viz část komparativní účinnost a bezpečnost) považuje nadále léčivé přípravky s obsahem brexpiprazolu za vzájemně terapeuticky zaměnitelné s léčivými přípravky s obsahem aripiprazolu p.o. s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Dne 23. 4. 2020 Ústav obdržel vyjádření č. j. sukl103123/2020 účastníka Otsuka k HZ, ve kterém souhlasí se stanovenou výší maximální ceny, se stanovenou výší obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD), s výší jádrové úhrady za ODTD, s preskripčním a indikačním omezením předepisování léčivého přípravku RXULTI a se stanovenými podmínkami úhrady.
Účastník Otsuka ale zásadně nesouhlasí s postupem stanovení základní úhrady podle základní úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem aripiprazolu p. o. s provedeným hodnocením terapeutické zaměnitelnosti účinnosti, bezpečnosti a klinického využití léčivého přípravku RXUTI vedoucímu k zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem brexpiprazolu a aripiprazolu p. o.
Účastník Otsuka rozporuje podklady, na které Ústav odkazuje při posouzení zařazení brexpiprazolu mezi parciální agonisty dopaminových receptorů (1,10,19,21), při hodnocení účinnosti a

bezpečnosti brexspiprazolu (14,15,16,17,18,31), při hodnocení výsledků metaanalýz (8,24,25) a klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol (31).
K podkladům prokazujícím zařazení brexpiprazolu mezi parciální dopaminové agonisty účastník Otsuka uvádí, že brexpiprazol má odlišnou afinitu k receptoru než aripiprazol, brexpiprazol byl mezi parciálními dopaminovými agonisty nejlepší v dosažení odpovědi na léčbu. Nižší výskyt akatízie a insomnie potvrzuje předpoklady ohledně nižší vnitřní aktivity brexpriprazolu na D_2 receptorech a dává tak dobré vyhlídky ke snášenlivosti u afektivních chorob. Při hodnocení léčby u pacientů s nepsychotickou rezistentní depresí je pravděpodobnost odpovědi na léčbu vyšší u brexpiprazolu než u aripiprazolu. (10) Odborný podklad srovnávající všechny tři parciální agonisty dopaminových receptorů (aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol) (19) dle žadatele prokazuje rozdíly brexpiprazolu a aripiprazolu ve snášenlivosti v přírůstku hmotnosti, výskytu somnolence a akatízie. Účastník řízení Otsuka dále uvádí, že odborná práce zabývající se bezpečností a snášenlivostí (21) prezentuje, jak se rozdílná afinita brexpiprazolu a aripiprazolu k jednotlivým typům receptorů odráží v odlišné míře účinku a nežádoucích účincích.
Ve srovnávací studii brexpiprazolu s aktivním komparátorem aripiprazolem (31) účastník Otsuka odkazuje opět na zjištěné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků – akatízie, bolest hlavy a extrapyramidové účinky. Obdobně také v metaanalýze (8,24) je prokázaný výrazný rozdíl mezi brexpiprazolem a aripiprazolem jak u sedace, tak hyperprolaktinémie. Stejně tak nejnovější metaanalýza (25) prezentuje, že sledované změny symptomů a výskyty nežádoucích účinků (v parametru celková změna symptomů, změna symptomů deprese, výskyt akatízie, zvýšení hladiny prolaktinu, změna QTc intervalu a alespoň jeden anticholinergní nežádoucí účinek) u brexpiprazolu a aripiprazolu, patří do odlišných kategorií, nejsou srovnatelné a jsou klinicky významné.
Účastník Otsuka předložil v rámci obchodního tajemství (založeno do spisu dne 24. 4. 2020 pod č. j. sukl103136/2020) na podporu svých argumentů experty statisticky zpracovaná data metaanalýzy pro léčivé látky brexpiprazol a aripiprazol. Zároveň účastník Otsuka doplňuje, že aripiprazol i brexpiprazol mají odlišné klinické využití, neboť aripiprazol je indikován a hrazen k léčbě schizofrenie od věku 15 let a k léčbě a prevenci manických epizod u bipolární poruchy, kdežto brexpiprazol je indikován a hrazen pouze v léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.
Na základě výše uvedeného se účastník Otsuka domnívá, že brexpiprazol má odlišný bezpečnostní profil i klinické využití, a nejsou splněny podmínky obdobné nebo blízké účinnosti a bezpečnosti a obdobné klinické využití léčivých látek brexpiprazol a aripiprazol p.o. a žádá o vyhodnocení jejich terapeutické nezaměnitelnosti na základě rozdílné bezpečnosti a odlišného klinického využití a zařazení léčivého přípravku RXULTI do samostatné skupiny léčivých přípravků s obsahem brexpiprazolu.

Ústav k tomu uvádí, že k rozdílům v receptorovém profilu aripiprazolu a brexpiprazolu (10) se již vyjádřil výše k odbornému stanovisku PS ze dne 23. 4. 2020. Rozdíly v dosažení odpovědi na léčbu v parametru NNT (Number needed to treat) mezi aripiprazolem (NNT=8) a brexpiprazolem (NNT=7) (10) nelze považovat za významné rozdíly v klinické účinnosti. Vzhledem ke znění referenční indikace udržovací léčba schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace, je problematika nižší vnitřní aktivity na D_2

receptorech s předpokládaným dopadem na snášenlivost u afektivních poruch naprosto irelevantní, což stejně tak platí pro hodnocení pravděpodobně vyšší odpovědi na léčbu u pacientů s nepsychotickou rezistentní depresí.

Dále rozdíly ve snášenlivosti mezi brexpiprazolem a aripiprazolem (19) spočívající ve vyšším výskytu přírůstku hmotnosti u brexpiprazolu než u aripiprazolu a naopak ve vyšším výskytu somnolence a akatízie u aripiprazolu než u brexpiprazolu, nejsou relevantním odborným důvodem k prokázání odlišné bezpečnosti obou látek vedoucí k odlišnému postavení v klinické praxi zvláště, když tyto nežádoucí účinky se objevují u všech parciálních dopaminových agonistů. V odborné práci zabývající se bezpečností a snášenlivostí antipsychotik (21) účastník Otsuka zdůrazňuje rozdíly mezi brexpiprazolem a aripiprazolem ve vazbě na 5-HT_{1A} receptory s klinickým antidepresivním a anxiolytickým efektem, který není vzhledem ke znění referenční indikace relevantní. Rozdíl ve vazbě na 5-HT_{2A} receptory je spojen s nižší incidencí akatízie a parkinsonismu, přičemž extrapyramidové nežádoucí účinky, kam patří i akatízie a parkinsonismus, ovlivňuje především blokáda nigrostriatální dopaminové transmise (hlavně afinita k D_2 receptorům), u kterého tatáž tabulka nevykazuje významné rozdíly pro obě hodnocené látky. Dále je rozdíl ve vazbě na α_1 receptory vyvolávající hypotenzi, sexuální nežádoucí účinky, přičemž výsledný efekt na výši krevního tlaku kromě α_1 receptorů ovlivňují také α_2, H_1 receptory, takže z jedné receptorové vazby není možno usuzovat na významnější klinické rozdíly, a to ještě ovlivnění α_1 a α_2 receptorů má antagonistické účinky a obdobně také sexuální nežádoucí účinky jsou ovlivněny i působením na D_2 receptorech. Rozdíl je také ve vazbě na α_2 receptory s antidepresivním efektem, který není opět k referenční indikace relevantní. Poslední rozdíl je ve vazbě na H_1 receptory s vlivem na přírůstek hmotnosti, sedaci a kognitivní funkce, kdy přírůstek hmotnosti je ovlivněn i 5-HT_{2C}, kde není zjištěn rozdíl mezi oběma látkami, obdobně kognitivní dysfunkce je ovlivněna D_2 a M_2 receptory, kde nejsou významné rozdíly vyhodnoceny, a nakonec u výskytu sedace je v tabulce uvedena nižší vazebná konstanta u brexpiprazolu (K_i=19) než u aripiprazolu (K_i=30), tudíž by měl také vykazovat vyšší výskyt sedace než aripiprazol, což ale neodpovídá zjištěným klinickým datům, viz argumenty účastníka Otsuka výše. Z tohoto posledního příkladu jasně plyne, že hodnotit výsledný klinický efekt pouze na základě vazebných konstant pro jednotlivé receptory není predikovatelné.

K odkazovaným rozdílům v četnosti a intenzitě nežádoucích účinků (31) se již Ústav vyjádřil výše ve svém vyjádření k odbornému stanovisku PS ze dne 23. 4. 2020. K metaanalýze (8,24) Ústav pouze doplňuje, že ani z ní není možno odvodit klinicky významné rozdíly, neboť např. v parametru sociální funkčnosti vychází výsledky pro obě látky v podstatě stejně (aripiprazol 0,22 a brexpiprazol 0,23), přičemž z nežádoucích účinků právě sedace nebo extrapyramidové symptomy mají velký vliv na sociální fungování pacientů. Dále i k metaanalýze (25) také Ústav doplňuje vysvětlení k odlišným kategoriím: barevné odlišení indikuje „the confidence in the evidence“, a tudíž nevypovídá o síle nebo srovnatelnosti výskytu symptomů nebo nežádoucích účinků jednotlivých látek.

K metaanalýze placebem kontrolovaných studií s brexpiprazolem a aripiprazolem, předložené účastníkem Otsuka v režimu obchodního tajemství, Ústav uvádí, že předložená data nelze relevantně zhodnotit, neboť z dokumentu není zřejmé, z jakých studií tato metaanalýza vycházela ani pro brexpiprazol ani pro aripiprazol. Chybí jakýkoliv konkrétní odkaz na vstupní data metaanalýzy. Zdrojové studie není možno určit ani z definice zahrnutých studií – randomizované

placebem kontrolované klinické studie se schválenými dávkami brexpiprazolu a aripiprazolu během 4-6 týdnů léčby pacientů s akutní exacerbací schizofrenie.
K tvrzení účastníka Otsuka o odlišném klinickém využití založeném na odlišném znění indikací v SPC přípravků s obsahem aripiprazol a brexpiprazol (1) Ústav uvádí, že obdobné klinické využití je vždy vázáno na znění referenční indikace, což je v tomto případě udržovací léčba schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace, která je podskupinou indikace léčba schizofrenie v SPC přípravků s obsahem aripiprazolu i brexpiprazolu. Odlišnosti v indikacích zahrnující léčbu dospívajících od 15 let v léčbě schizofrenie a léčbu a prevenci manických epizod u bipolární afektivní poruchy u přípravků s obsahem aripiprazolu nejsou tedy pro posuzování obdobného postavení v klinické praxi relevantní.
Ústav shrnuje, že účastník Otsuka nepředložil žádné relevantní odborné důkazy o klinicky významné odlišnosti v účinnosti, bezpečnosti a postavení v klinické praxi, a vzhledem k tomu Ústav nadále trvá na terapeutické zaměnitelnosti léčivých přípravků s obsahem látek aripiprazol a brexpiprazol.

Dne 27. 4. 2020 založil Ústav do spisu odborné stanovisko č. j. sukl105467/2020 České neuropsychofarmakologické společnosti ČLS JEP (dále jen „ČNPS“) ze dne 24. 4. 2020 k otázce terapeutické zaměnitelnosti a postavení léčivých látek aripiprazol a brexpiprazol, neboť z důvodu odlišné bezpečnosti, snášenlivosti a klinického využití nepovažuje ČNPS léčivou látku brexpiprazol za zaměnitelnou s aripiprazolem.
ČNPS uvádí, že podmínkou dlouhodobé ochoty užívat antipsychotika je nejen účinnost, ale především minimální nežádoucí účinky a na ně navazující adherence k léčbě. Velmi důležitou vlastností odlišující brexpiprazol od ostatních antipsychotik je velmi nízké riziko vzniku akatízie, což se týká i porovnání s ostatními parciálními dopaminovými agonisty, kariprazinem a aripiprazolem.
Léčbu antipsychotikem je potřeba zavádět nejen z pohledu chtěných/žádoucích účinků, ale také z pohledu věku, pohlaví, komorbidity i individuální snášenlivosti. Přípravky s obsahem aripiprazolu lze například v léčbě schizofrenie indikovat již pacientům od 15 let, což není možné u brexpiprazolu, a z tohoto důvodu není tedy klinické využití obou látek za shodné.
Z výše uvedených důvodů ČNPS nesouhlasí s tvrzením, že látky brexpiprazol a aripiprazol p.o. jsou látky se srovnatelným účinkem, srovnatelnou bezpečností a srovnatelným klinickým využitím.

Ústav k tomu uvádí, že rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků (včetně výskytu akatízie) již zhodnotil ve svém vyjádření k odbornému stanovisku PS ze dne 23. 4. 2020 a dále i ve vypořádání námitek účastníka Otsuka ze dne 23. 4. 2020. K odlišnému klinickému využití založenému na rozdílech v indikacích uvedených v SPC přípravků obsahujících aripiprazol a brexpiprazol se Ústav vyjádřil ve vypořádání námitek účastníka Otsuka ze dne 23. 4. 2020.
ČNPS ve svém vyjádření odkazuje:
- na podklad Stahl, S. (2016). Mechanism of action of brexpiprazole: Comparison with aripiprazole. CNS Spectrums, 21(1), 1-6 dostupný ve full-textu na https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge core/content/view/410BABD1B670F753928441063F16D61B/S1092852915000954a.pdf/mechanism_of_action_of_brexpiprazole_comparison_with_aripiprazole.pdf, zabývající se rozdíly ve vazbách na jednotlivé receptory bez zahrnutí výsledků konkrétních klinických studií;

- na podklad metaanalýza (25), k níž se již Ústav vyjádřil výše v rámci vyjádření k odbornému stanovisku PS ze dne 23. 4. 2020 a ve vypořádání námitek účastníka Otsuka ze dne 23. 4. 2020;
- na podklad Leslie Citrome, Tine Bryan Stensbøl & Kenji Maeda (2015) The preclinical profile of brexpiprazole: what is its clinical relevance for the treatment of psychiatric disorders?, Expert Review of Neurotherapeutics, 15:10, 1219-1229 dostupný ve formě abstraktu na https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737175.2015.1086269, zabývající se hlavně vazbami brexpiprazolu na jednotlivé receptory, preklinickými výsledky a zahrnující výsledky krátkodobých studií s brexpiprazolem;
- na podklad dlouhodobá studie ZENITH (18), kterou se Ústav podrobně zabýval v hodnotící zprávě v části „Komparativní účinnost a bezpečnost";
- na podklad Weiss, C., Forbes, A., Hobart, M., Ouyang J., Pfister S., Eriksson H., Safety and tolerability of brexpiprazole in adults with schizophrenia: Result of an open-label, long-term study, European Neuropsychopharmacology dostupné ve formě posteru na https://www.ecnp.eu/presentationpdfs/71/P.3.d.039.pdf prezentující výsledky studie ZENITH (18).
Ústav shrnuje, že odborná společnost ČNPS nepředložila žádné podklady prokazující významně odlišnou bezpečnost přípravku s obsahem brexpiprazolu vedoucí k odlišnému postavení v klinické praxi od přípravků s obsahem aripiprazolu, ani odlišné postavení přípravku RXULTI v reálné klinické praxi, a Ústav proto nadále považuje přípravky s obsahem brexpiprazolu a aripiprazolu p.o. za vzájemně terapeuticky zaměnitelné v rámci skupiny léčivých přípravků s obsahem aripiprazolu a brexpiprazolu.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. 2020. Dostupné z WWW: http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php
2. DDD dle WHO. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics metodology; ATC index 2020. Dostupné z WWW: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
3. Kašpárek T. a kol, Doporučené postupy psychiatrické péče V, Léčba první epizody schizofrenie. Psychiatrická společnost ČLS JEP. 20. 9. 2018.
4. Masopust J a kol, Doporučené postupy psychiatrické péče V, Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie. Psychiatrická společnost ČLS JEP. 20. 9. 2018.
5. World Federation of Societies of Bilogical Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, The World Journal of Biological Psychiatry, 2013; 14: 2–44 [2019-01-09] dostupné z: http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guidelines_Part2_2013.pdf
6. Barnes T RE. et al., Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011 1–54 dostupné z: https://www.bap.org.uk/pdfs/BAP_Guidelines-Schizophrenia.pdf

7. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 18–28.
8. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Am J Psychiatry. 2017 May 25: appiajp201716121358. Dostupné z: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2017.16121358?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
9. Galletly C, Castle D, Dark F, Humberstone V, Jablensky A, Killackey E, Kulkarni J, McGorry P, Nielssen O and Tran N. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry 2016, Vol. 50(5) 410–472 DOI: 10.1177/0004867416641195.
10. Kopeček M. Brexpiprazol. Psychiatr. praxi 2019; 20(1): 34-38 [Prakt. Lékáren. 2019; 15(1e)].
11. Mohr P. a kol. Klinická psychofarmakologie. Maxdorf 2017. ISBN: 978-80-7345-546-0.
12. Rozhodnutí ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS26737/2010 ze dne 29. 6. 2012, které nabylo právní moci v části stanovení základní úhrady za ODTD aripiprazolu a v části stanovení výše a podmínek základní úhrady jednotlivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol dne 20. 7. 2012.
13. Rozhodnutí ve zkrácené revizi sp. zn. SUKLS86616/2015 skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o. ze dne 20. 7. 2015, která nabyla právní moci dne 11. 8. 2015.
14. VECTOR: Correll CU, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole for the Treatment of Acute Schizophrenia: A 6-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Am J Psychiatry. 2015;172(9):870-80.
15. BEACON: Kane JM, Skuban A, Ouyang J, Hobart M, Pfister S, McQuade RD, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled phase III trial of fixed-dose brexpiprazole for the treatment of adults with acute schizophrenia. Schizophr Res. 2015;164(1-3):127-35.
16. EQUATOR: Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20(1): 11–21.
17. Fleischhacker WW, Hobart M, Ouyang J, Forbes A, Pfister S, McQuade RD, et al. Efficacy and Safety of Brexpiprazole (OPC-34712) as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study.Supplementary information. Int J Neuropsychopharmacol. 2017; 20(1): 11–21.
18. ZENITH: Forbes A, Hobart M, Ouyang J, Shi L, Pfister S, Hakala M. A Long-Term, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Brexpiprazole as Maintenance Treatment in Adults with Schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2018;21(5):433-41.

19. Citrome L. Aripiprazole, brexpiprazole, and cariprazine: Not all the same Understanding the key differences among these agents can help inform treatment decisions. Current Psychiatry, Vol 17, No 14, April 2018.
20. Mohr P. et al. Schizofrenie: diagnostika a současné terapeutické možnosti. Med. pro praxi 2012; 9(8, 9): 342–346.
21. Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I., et al. Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. Therapeutics and Clinical Risk Management 2017:13 757–777.
22. Maeda K, Sugino, H., Akazawa, H., et al. Brexpiprazole I: In vitro and in vivo characterization of a novel serotonin-dopamine activity modulator. J Pharmacol Exp Ther 2014 A;350(3):589-604.
23. Citrome L. Activating and Sedating Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia and Major Depressive Disorder: Absolute Risk Increase and Number Needed to Harm. J Clin Psychopharmacol. 2017 Apr;37(2):138-147. doi: 10.1097/JCP.0000000000000665
24. Leucht S, Leucht C, Huhn M, Chaimani A, Mavridis D, Helfer B, Samara M, Rabaioli M, Bächer S, Cipriani A, Geddes JR, Salanti G, Davis JM. Sixty Years of Placebo-Controlled Antipsychotic Drug Trials in Acute Schizophrenia: Systematic Review, Bayesian Meta-Analysis, and Meta-Regression of Efficacy Predictors. Supplemental material. Am J Psychiatry. 2017 May 25: appiajp201716121358. Dostupné z: https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2017.16121358?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&.
25. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J, Krause M, Samara M, Peter N, et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet. 2019 Jul 11 [cited 2019 Aug 29];0(0). Available from: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31135-3/abstract
26. Abilify PI. Prescribing Information. 2014. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021436s038,021713s030,021729s022,021866s023lbl.pdf.
27. Shapiro DA, Renock S, Arrington E, Chiodo LA, Liu LX, Sibley DR, et al. Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. Neuropsychopharmacol. 2003;28(8):1400-11.
28. Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. J Clin Psychiatry. 2003;64(9):1048-56.
29. Vraylar PI. Prescribing Information. 2015. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204370lbl.pdf.
30. Rozhodnutí Ústavu ze dne 22. 2. 2019 ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivým přípravkům REAGILA vedené pod sp. zn. SUKLS343371/2017, které nabylo právní moci dne 15. 3. 2019

31. Citrome L, Ota A, Nagamizu K, et al. The effect of brexpiprazole (OPC-34712) and aripiprazole in adult patients with acute schizophrenia: results from a randomized, exploratory study. Int Clin Psychopharmacol 2016; 31: 192–201.
32. Raboch J a kol., Doporučené postupy psychiatrické péče IV, 2014. Dostupné z www: http://www.psychiatrie.cz/images/stories/deni_v_oboru/doporucene-postupy-4-2014.pdf.
33. Latuda PI. Prescribing Information. 2019. Available at: https://www.latuda.com/LatudaPrescribingInformation.pdf.
34. Ishibashi T, Horisawa T, Tokuda K, Ishiyama T, Ogasa M, Tagashira R, et al. Pharmacological profile of lurasidone, a novel antipsychotic agent with potent 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT7) and 5-HT1A receptor activity. J Pharmacol Exp Ther. 2010;334(1):171-81.
35. Seroquel XR PI. Prescribing Information. 2009. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/022047s011s016s017s019s022lbl.pdf.
36. Kroeze WK, Hufeisen SJ, Popadak BA, Renock SM, Steinberg S, Ernsberger P, et al. H1-histamine receptor affinity predicts short-term weight gain for typical and atypical antipsychotic drugs. Neuropsychopharmacol. 2003;28(3):519-26.
37. Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. Mol Psychiatry. 1999;4(5):418-28.
38. Schotte A, Janssen PF, Gommeren W, Luyten WH, Van Gompel P, Lesage AS, et al. Risperidone compared with new and reference antipsychotic drugs: in vitro and in vivo receptor binding. Psychopharmacol (Berl). 1996;124(1-2):57-73.
39. Cenové reference ke stanovení maximální ceny vložené do spisu dne 9. 4. 2020 pod č. j. sukl92250/2020

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Atypické antipsychotikum brexpiprazol je silný parciální agonista 5-HT_{1A} receptorů a D_2/D_3 receptorů s preferenční vazbou k D_2 receptorům. Dopaminový parciální agonismus reguluje dopaminovu aktivitu stimulací D_2 receptorů v případě nedostatku dopaminu (deprese) či blokádou D_2 receptorů v případě jeho nadbytku (u akutní psychózy). Brexpiprazol je také potentním antagonistou 5-HT_{2A} receptorů a $\alpha_{1B/2C}$ receptorů. (1,10,19,22).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky brexpiprazolu patří akatizie, třes a přírůstek hmotnosti.

Indikace a cílová populace v tomto správním řízení

Dle SPC je brexpiprazol indikován k léčbě schizofrenie u dospělých pacientů.

Účastník Otsuka navrhuje úhradu pro skupinu dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u

dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI > nebo = 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Navrhovaná indikace odpovídá registrované indikaci dle SPC. (1)
Populace hodnocená v klinických studiích zahrnovala pacienty s již diagnostikovanou schizofrenií, s akutní exacerbací schizofrenie v anamnéze. Vzhledem k nízkému vlivu na nárůst tělesné hmotnosti a hodnot glukózy a lipidů je brexpiprazol vhodný pro uvedenou skupinu pacientů. (8,14,15,16,17,18,24,31)

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi
Charakteristika onemocnění
Schizofrenie je u většiny postižených celoživotní onemocnění s přetrvávající symptomatikou a občasnými relapsy (exacerbace psychotických příznaků). Léčbu dělíme na akutní s cílem redukovat psychotické příznaky, na kterou navazuje stabilizační fáze s cílem obnovit normální fungování (negativní příznaky a kognitivní deficit ustupují pomalu) a dlouhodobou (udržovací) léčbu s cílem dosažení remise a její udržení a prevence relapsu. (3,4,5,7,20)
Jedinou ověřenou účinnou léčbou akutní, profylaktické i udržovací fáze je podávání antipsychotik. Akutní léčba má být plánována s ohledem na specifika jednotlivých pacientů, jak z pohledu individuální účinnosti, citlivosti vůči nežádoucím účinkům a komorbidity, tak z pohledu potřeb následné léčby v konkrétním prostředí pacienta, jeho funkční kapacity a sociálního zázemí. Stabilizační fáze léčby navazuje na akutní fázi a trvá 3-6 měsíců. Cílem je upevnění terapeutického vztahu, udržení a stabilizace remise, podpora náhledu a spolupráce, redukce nebo odstranění negativních, kognitivních, afektivních a reziduálních pozitivních příznaků, adaptace nemocného na život v komunitě, zvládání zátěžových situací a sociálních deficitů. (3,4)

Postavení přípravku v managementu léčby
Dle Doporučených postupů psychiatrické péče V. při terapii schizofrenie je léčba antipsychotikem základním prvkem komplexní péče. Obecně všechna registrovaná antipsychotika mají dostatečnou úroveň evidence pro jejich účinnost v akutní léčbě schizofrenie. Heterogenita individuální odpovědi a tolerability nežádoucích účinků je natolik významná, že nelze doporučit lék první volby a konkrétní přípravek je nutné volit na základě charakteristik pacienta (klinický obraz, komorbidity, citlivost vůči nežádoucím účinkům, subjektivní preference) a plánu navazující udržovací léčby. Změna antipsychotika by měla následovat po 4-6týdenním terapeutickém pokusu s dostatečnými dávkami při ověřené adherenci. Při nepřítomnosti změny klinického stavu po 14 dnech léčby lze v případě klinické potřeby provést změnu dříve. (3,4,8)
Existují důkazy o rozdílech v antipsychotické účinnosti - antipsychotika II. generace (AP2) jsou účinnější, než antipsychotika I. generace (AP1). (3,4) Celou skupinu antipsychotik II. generace (7,11,33,34,35) lze rozdělit do skupin, které se liší svým receptorovým profilem a z toho odvozenými vedlejšími účinky:
• specifičtí D_2 a D_3 antagonisté – amisulprid, sulpirid
• antagonisté serotoninu a dopaminu (SDA) – risperidon, ziprasidon, sertindol, paliperidon, lurasidon

• multireceptoroví antagonisté (MARTA) – klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin
• parciální agonisté dopaminových receptorů – aripiprazol, kariprazin

V českých doporučených postupech psychiatrické péče V. z roku 2018 – Léčba první epizody schizofrenie (3) údaje týkající se léčivé látky brexpiprazol a jejího postavení v klinické praxi nejsou uvedeny. V části doporučených postupů psychiatrické péče V. z roku 2018 – Stabilizační a udržovací léčba schizofrenie (4) je brexpiprazol uveden pouze v tabulce Nežádoucí účinky navozené antipsychotiky. Brexpiprazol vyvolává zřídkavě váhový přírůstek, extrapyramidové příznaky a elevaci prolaktinu. Celkově české doporučené postupy psychiatrické péče V neobsahují žádné informace o odlišném postavení brexpiprazolu v aktuální klinické praxi oproti aripiprazolu nebo kariprazinu.
V zahraničních aktualizovaných doporučených postupech (5,11) ani v nejnovějších zahraničních australských a novozélandských postupech z roku 2016 (9) údaje týkající se léčivé látky brexpiprazol nejsou uvedeny.

Identifikace relevantních komparátorů
Léčivou látku brexpiprazol lze s ohledem na mechanismus účinku zařadit do skupiny parciální agonisté dopaminových receptorů. (1,10,19,21) Mezi další léčivé látky se shodným mechanismem účinku patří aripiprazol a kariprazin.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost
Účinnost a bezpečnost brexpiprazolu byla hodnocena v krátkodobých šestitýdenních studiích VECTOR (14) a BEACON (15), dlouhodobá bezpečnost a účinnost byla hodnocena v jednoletých studiích EQUATOR (16,17) a ZENITH (18) a srovnání účinnosti brexpiprazolu a aripiprazolu bylo provedeno ve studii (19).

Studie **VECTOR** (14) randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotila krátkodobou účinnost, bezpečnost a snášenlivost brexpiprazolu u pacientů (18 - 65 let) v léčbě akutní exacerbace schizofrenie po 6-ti týdnech terapie fixní dávkou. Pacienti (n=623) byli randomizováni do skupin užívajících brexpiprazol v dávce 0,25 mg (n=87), 2 mg (n=180), 4 mg (n=178) a placebo (n=178) v poměru 1:2:2:2. Dávka brexpiprazolu byla postupně titrována.
Primárním parametrem účinnosti byla změna v 6. týdnu v celkovém parametru PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), sekundární parametry účinnosti byly změny v 6. týdnu v CGI skóre (Clinical Global Impressions Scale – skóre závažnosti (severity CGI-S)) a v subškálách pozitivních a negativních symptomů PANSS.

Výsledky studie (změny v hodnocených parametrech v 6. týdnu):

parametr	placebo	brexpiprazol 0,25 mg	brexpiprazol 2 mg	brexpiprazol 4 mg
PANSS celkový	-12,01	-14,90 p=0,30	-20,73 p<0,0001	-19,65 p=0,0006
CGI-S	-0,82	-0,85 p=0,85	-1,15 p=0,006	-1,20 p=0,002

PANSS pozitivní	-4,35	-5,46 p=0,23	-6,57 p=0,003	-6,78 p=0,001
PANSS negativní	-2,24	-3,31 p=0,10	-4,02 p=0,0007	-3,65 p=0,007

Nežádoucí účinky byly převážně mírné až střední intenzity, z vážných nežádoucích účinků bylo sledováno vznik nebo zhoršení psychiatrického onemocnění (placebo 5, brexpiprazol 0,25 mg 3, brexpiprazol 2 mg 3 a 4 mg 2), žaludeční vřed (placebo 1), grand mal (placebo 1), infarkt myokardu (brexpiprazol 0,25 mg 1) a rabdomyolýza (brexpiprazol 2 mg 1). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolest hlavy, insomnie, agitace a akatizie. Změny ve vitálních a metabolických parametrech nebyly statisticky významné.
Tato studie prokázala terapeutický efekt brexpiprazolu v léčbě akutní exacerbace schizofrenie v dávce 2 a 4 mg. Nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl mezi účinností brexpiprazolu v dávce 0,25 mg a placebem.

Studie **BEACON** (15) randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotila krátkodobou účinnost, bezpečnost a snášenlivost brexpiprazolu ve fixní dávce 1 mg, 2 mg a 4 mg u dospělých (18 – 65 let) s akutní exacerbací schizofrenie. Skupina s dávkou 1mg brexpiprazolu byla začleněna z důvodu vyhodnocení nejnižší účinné dávky. Pacienti (n=674) byli randomizováni do skupin užívajících brexpiprazol v dávce 1mg (n=120), 2mg (n=186) a 4mg (n=184) a placebo (n=184) v poměru 2:3:3:3. Dávky brexpiprazolu byly postupně titrovány (ve skupině 2mg a 4mg).
Primárním parametrem účinnosti byla změna v 6. týdnu v celkovém parametru PANSS, sekundární parametry účinnosti byly změny v 6. týdnu v CGI-S skóre a v subškálách pozitivních a negativních symptomů PANSS.

Statisticky významné zlepšení v parametru celkové PANSS skóre oproti placebu bylo pozorováno ve skupině brexpiprazolu 4mg, ve skupině brexpiprazolu 1mg a 2mg bylo pozorováno pouze numerické zlepšení PANSS skóre oproti placebu. Jelikož pouze hodnocení brexpiprazolu v dávce 4mg splnilo hranici primárního endpointu, sekundární endpointy nebyly formálně statisticky testovány.

Výsledky studie (změny v hodnocených parametrech v 6. týdnu):

parametr	brexpiprazol 1 mg	brexpiprazol 2 mg	brexpiprazol 4 mg	placebo
PANSS celkový	-16,90 p=0,1588	-16,61 p=0,1448	-20,00 p=0,0022	-13,53
CGI-S	-0,91 p=0,4449	-0,99 p=0,1269	-1,19 p=0,0015	-0,81
PANSS pozitivní	-5,63 p=0,3938	-5,42 p=0,5101	-6,65 p=0,0166	-4,95
PANSS negativní	-2,92 p=0,2004	-2,91 p=0,1547	-3,36 p=0,0231	-2,14

Nežádoucí účinky byly převážně mírné až střední intenzity, z vážných nežádoucích účinků bylo sledováno vznik nebo zhoršení psychiatrického onemocnění (placebo 10, brexpiprazol 1 mg 3, 2 mg 4 a 4 mg 4). K nejčastějším nežádoucím účinkům patří insomnie, bolest hlavy, agitace a

akatizie, která se vyskytovala více v prvních 3 týdnech terapie. Změny ve vitálních a metabolických parametrech nebyly statisticky významné.
Tato studie prokázala terapeutický efekt brexpiprazolu v léčbě akutní exacerbace schizofrenie v dávce 4 mg. Nebyl pozorován statisticky signifikantní rozdíl mezi účinností brexpiprazolu v dávce 1 a 2 mg a placebem.

Studie **EQUATOR** (16,17) randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie fáze III hodnotila dlouhodobou účinnost, bezpečnost a snášenlivost brexpiprazolu u pacientů (18 – 65 let) s diagnózou schizofrenie nejméně 3 roky, v době screeningu s akutní exacerbací psychotických symptomů, s odpovědí na předchozí antipsychotickou léčbu (mimo klozapinu), se stávající léčbou orálními či depotními antipsychotiky s relapsem či exacerbací symptomů v anamnéze. Dávka brexpiprazolu byla titrována v rozmezí 1–4 mg v single-blind fázi s následnou fixací dosažené dávky v dvojitě zaslepené udržovací fázi (52 týdnů). Následně byli pacienti (n=202) randomizováni 1:1 k léčbě brexpiprazolem (n=97) a placebem (n=105).
Primární endpoint byla doba do hrozícího relapsu (definované psychotické symptomy) a sekundární endpoint bylo hodnocení poměru pacientů splňujících kritéria relapsu, dále poměr pacientů splňujících kritéria stability na poslední kontrole, změna v PANSS celkovém, pozitivní a negativní subskóre a CGI-S.
Brexpiprazol (1 mg až 4 mg) prokázal superioritu oproti placebu v době do blížícího se relapsu, HR 0,292 (95% CI 0,156 – 0,548; p <0,0001). Počet pacientů, kteří splnili kritéria nadcházejícího relapsu, byl statisticky signifikantně nižší ve skupině brexpiprazolu oproti placebu (13,5 % [n=13/96] brexpiprazol vs. 38,5 % [n=40/104] placebo, p <0,0001). Počet pacientů splňujících kritéria stability byl 79,2 % brexpiprazolu vs. 56,7 % placeba, p=0,0007.

Výsledky studie (změny v hodnocených parametrech v 52. týdnu LOCF, ANCOVA):

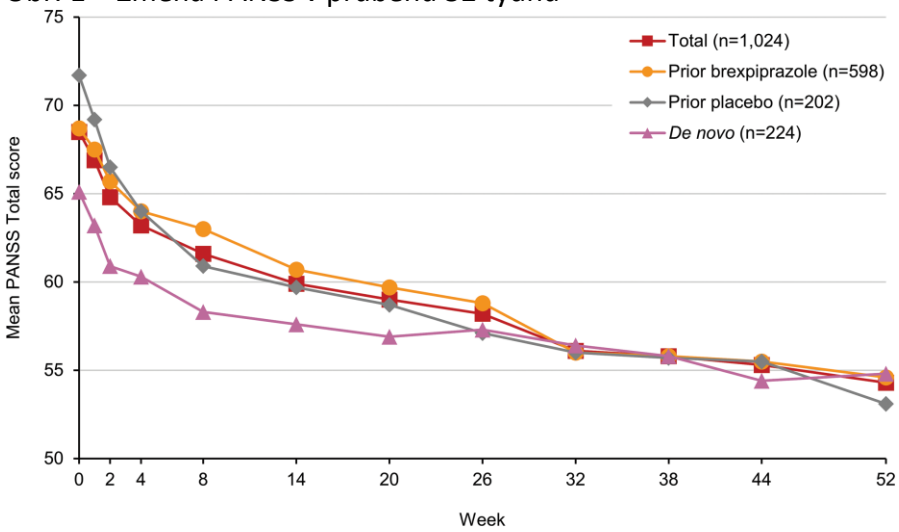
Parametr (skóre)	brexpiprazol	placebo	brexpiprazol vs. placebo
PANSS celkový	3,25	11,20	p=0,0007
CGI-S	0,02	0,55	p=0,0002
PANSS pozitivní	0,99	4,17	p <0,0001
PANSS negativní	0,39	1,63	p=0,0516

Nežádoucí účinky byly převážně mírné až střední intenzity, vážných nežádoucích účinků bylo 3,1 % u brexpiprazolu a 10,6 % u placeba. K nejčastějším nežádoucím účinkům patří bolest hlavy a insomnie. Změny ve vitálních a metabolických parametrech nebyly statisticky významné. Akatizie se vyskytovala více ve stabilizační fázi studie (9,1 % vs. 1,0 %).
V této studii byla potvrzena významná účinnost brexpiprazolu u pacientů v dlouhodobé léčbě schizofrenie v oddálení dalšího relapsu onemocnění. Účinná dávka se pohybovala mezi 2–4 mg brexpiprazolu. Průměrná dávka brexpiprazolu na konci udržovací fáze byla 3,6 mg.

Studie **ZENITH** (18) open-label extenze pacientů z předchozích klinických studií fáze III BEACON, VECTOR a EQUATOR, do které vstupovali i nový pacienti bez předchozí léčby brexpiprazolem (n=229), hodnotila dlouhodobou bezpečnost a účinnost léčby brexpiprazolem ve flexibilní dávce 1

mg – 4 mg denně. Do studie bylo zařazeno 1072 pacientů, 952 po dobu 52 týdnů a 120 po dobu 26 týdnů. Primární outcome byla frekvence a závažnost léčby vyžadujících nežádoucích účinků, účinnost byla hodnocena jako sekundární cíl pomocí PANSS.
Většina nežádoucích účinků byla mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky s incidencí častější než 5 % byly schizofrenie, insomnie, nárůst hmotnosti, bolest hlavy a agitace. Nejčastěji hlášený s extrapyramidovými symptomy spojený nežádoucí účinek byla akatizie. Nárůst hmotnosti od baseline byl v 26. týdnu 1,3 kg, v 52. týdnu 2,1 kg. Nebyly pozorovány klinicky relevantní změny v hladinách prolaktinu, lipidů, glukózy nebo prodloužení QT intervalu.
Dlouhodobá léčba brexpiprazolem byla spojená s klinickým zlepšením v parametru PANSS celkového skóre (Obr. 1).

Obr. 1 – Změna PANSS v průběhu 52 týdnů



Tato studie bezpečnosti léčby brexpiprazolem neodhalila žádné nové rizikové nežádoucí účinky, výsledky hodnocení bezpečnosti i účinnosti brexpiprazolu odpovídají zjištěním v předchozích klinických studiích. Průměrná dávka brexpiprazolu na konci studie byla 3,0 mg.

Účinnost brexpiprazolu byla prokázána ve vlivu na akutní exacerbaci schizofrenie v krátkodobých studiích, dále byl prokázán pozitivní efekt brexpiprazolu v prevenci relapsu a také jeho účinnost u již léčených pacientů. (14,15,16,17,18) Dlouhodobé sledování bezpečnosti brexpiprazolu vykázalo dobrý bezpečnostní profil, nebylo zjištěno výrazné navýšení klinických a laboratorních hodnot glycidového, lipidového metabolizmu a jaterních parametrů, významná změna krevního tlaku, prodloužení QT intervalu a nárůst hmotnosti. Z nežádoucích účinků je nejčastější insomnie, bolest hlavy a agitace, z extrapyramidových symptomů nejčastěji akatizie.

Účastník Otsuka dále odkazuje na Bayesiánskou **meta-analýzu** z roku 2017 (8,24) všech placebem kontrolovaných studií antipsychotických léků v léčbě schizofrenie od zavedení chlorpromazinu zahrnující i brexpiprazol, které hodnotili celkovou účinnost a snášenlivost. Nebyl zahrnut klozapin, který může být účinnějším léčivem, a proto by hodnocení nebylo přiměřené. Byly zahrnuty všechny zaslepené placebem kontrolované studie s flexibilní a fixní dávkou trvající alespoň 3 týdny.

Výsledky jsou prezentovány formou standardních průměrných rozdílů (standardized mean differences SMD) spolu s 95 % intervalem kredibility (credible interval CrI).
V případě hodnocení celkové účinnosti byla zjištěna pro brexpiprazol hodnota SMD 0,27 (0,06 – 0,48), pro aripiprazol SMD 0,39 (0,26 – 0,53) a kariprazin SMD 0,35 (0,17 – 0,56). Výsledky parciálních agonistů dopaminových receptorů aripripazolu, kariprazinu a brexpiprazolu vykazují obdobnou celkovou účinnost.

Ústav dále dohledal novou Bayesiánskou **meta-analýzu** z roku 2019 (25) hodnotící účinnost a snášenlivost 32 perorálních antipsychotik v akutní léčbě ataky schizofrenie. Standardizované rozdíly průměru účinnosti jsou v Bayesiánské meta-analýze označeny jako malé, pokud činí -0,2. V případě účinnosti hodnocené síťovou meta-analýzou byl mezi brexpiprazolem a aripiprazolem zjištěn rozdíl -0,15 (95 % CrI: -0,32 až 0,01). V případě účinnosti brexpiprazolu a kariprazinu je rozdíl -0,09 (95 % CrI: -0,29 až 0,11). V případě účinnosti hodnocené párovou meta-analýzou byl mezi brexpiprazolem a aripiprazolem zjištěn rozdíl -0,09 (95 % Crl: -0,51 až 0,33). Pro hodnocení účinnosti mezi brexpiprazolem a kariprazinem nejsou data k dispozici.
<u>Výsledky této analýzy potvrzují výskyt pouze malých nevýznamných rozdílů v účinnosti parciálních agonistů dopaminových receptorů aripiprazol, kariprazin a brexpiprazol.</u>

Ústav uvádí, že ze skupiny parciálních agonistů dopaminových receptorů jsou ze zdravotního pojištění aktuálně hrazeny přípravky s obsahem aripiprazolu a kariprazinu.

Aripiprazol je látka působící prostřednictvím kombinace částečného agonismu dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A receptorů a antagonizmu serotoninových 5-HT2A receptorů. Aripiprazol ovlivňuje pozitivní i negativní symptomy schizofrenie, s podpůrným působením na kognitivní funkce a s minimálními nežádoucími vedlejšími efekty extrapyramidovými a metabolickými jako klinicky významný nárůst tělesné hmotnosti, negativní vliv na strukturu lipidů a významný diabetogenní potenciál. (1,19,26,27,28,36)
V léčbě schizofrenie je aripiprazol aktuálně hrazen k léčbě adolescentů od 15 let a dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u již léčených dospělých pacientů atypickými antipsychotiky s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo dyslipidemií. (12,13)

Léčivá látka **kariprazin** působí jako parciální agonista D2 a D3 receptorů s vyšší afinitou k D3 receptorům s výrazně nižší afintou k receptorům 5-HT1A. Vysoká selektivita kariprazinu vůči receptorům D3 by mohla prokazovat snížení vedlejších účinků, protože receptory D3 se nacházejí převážně ve ventrálním striatu a neprodukují stejné motorické vedlejší účinky (extrapyramidové symptomy) oproti antipsychotikům působícím na dorzální striatum dopaminových receptorů. Dlouhodobé sledování bezpečnosti kariprazinu vykázalo dobrý bezpečnostní profil, nebylo zjištěno výrazné navýšení klinických a laboratorních hodnot glycidového, lipidového metabolizmu a jaterních parametrů, významná změna krevního tlaku, prodloužení QT intervalu a nárůst hmotnosti. Mezi nejčastější nežádoucí účinky kariprazinu patří akatizie a nespavost. (1,19,29)

V léčbě schizofrenie je kariprazin hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií s převažujícími negativními symptomy v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI > nebo = 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie. (30)

Ústav dále dohledal studii (31) randomizovanou otevřenou s aktivním komparátorem (aripiprazol) fáze IIIb hodnotící krátkodobou (6 týdnů) účinnost, ovlivnění kognitivních funkcí a bezpečnost léčivých látek brexpiprazol a aripiprazol. Pacienti se schizofrenií s akutním relapsem těžící z hospitalizace nebo z pokračující hospitalizace s monoterapií brexpiprazolem nebo aripiprazolem (n=97) byli randomizováni do 2 skupin v poměru 2:1 brexpiprazol s flexibilním dávkování v rozsahu 1–4 mg s cílovou dávkou 3 mg denně (n=64) a aripiprazol s flexibilním dávkováním v rozsahu 10–20 mg s cílovou dávkou 15 mg denně (n=33). Dávky brexpiprazolu i aripiprazolu byly titrovány z počáteční dávky 1 mg, resp. 10 mg.
Výsledky účinnosti zahrnovaly změny v 6. týdnu v celkovém skóre PANSS, CGI-S skóre a souboru specifických testů cognitive test battery.

V 6 týdnu nebyl zjištěn rozdíl ve změně PANSS total skóre pro brexpiprazol (-22,9) a pro aripiprazol (-19,4) se statisticky prokázanou změnou oproti výchozí hodnotě pro obě látky (p <0,0001). Obdobně pro změnu ve CGI-S skóre byl zjištěn rozdíl pro brexpiprazol (-1,6) a pro aripiprazol (-1,3) opět se statisticky prokázanou změnou oproti výchozí hodnotě pro obě látky (p <0,0001). Průměrná změna LS od základní hodnoty pro kompozitní skóre kognitivní testovací baterie v 6. týdnu byla pro brexpiprazol 0,045 a pro aripiprazol -0,024, což naznačuje, že nedošlo ke změně kognitivních funkcí v žádné z uvedených skupin. Statické srovnání účinnosti mezi brexpiprazolem a aripiprazolem sice nebylo ve studii uvedeno, avšak vzhledem k velmi podobným výsledkům ve sledovaných parametrech se zjištěním pouze malých rozdílů ve výsledných hodnotách, je možné odvodit obdobnou až shodnou účinnost obou látek v léčbě schizofrenie.
Účinná dávka se pohybovala mezi 2–4 mg brexpiprazolu s průměrnou dávkou 3,58 mg a 10-20 mg aripiprazolu s průměrnou dávkou 18,20 mg.

Alespoň jeden nežádoucí účinek hlásilo 57,8 % pacientů na brexpiprazolu a obdobně 63,6 % pacientů na aripiprazolu, závažný nežádoucí účinek se vyskytl u 4,1 % u brexpiprazolu (psychiatrické onemocnění 1, epileptické symptomy 1 a akutní infekce HBV) a 3 % u aripiprazolu (presynkopa). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u brexpiprazolu byla akatizie, zvýšení hmotnosti, a bolest hlavy, u aripiprazolu akatizie, bolest hlavy a zvýšení hmotnosti. Léčba brexpiprazolem i aripiprazolem byla spojena s obdobným zvýšením hmotnosti (9,4 % vs. 9,1 %). Nebyly zjištěny žádné další změny laboratorních a EKG parametrů.
Tato studie neodhalila žádné nové rizikové nežádoucí účinky brexpiprazolu. Studie neprokázala významné rozdíly v účinnosti a bezpečnosti mezi brexpiprazolem a aripiprazolem.

Z výše uvedeného posouzení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití plyne, že se v případě léčivé látky brexpiprazol jedná o parciálního agonistu

dopaminových receptorů (1,10,19,21), s prokázanou účinností a bezpečností v předložených studiích (14,15,16,17,18,31), na základě výsledků meta-analýz (8,24,25) potvrzujících obdobnou účinnost s ostatními parciálními agonisty dopaminových receptorů a klinické studie s aktivním komparátorem aripiprazol (31) lze konstatovat, že brexpiprazol vykazuje obdobnou účinnost i bezpečnost jako aripiprazol. S ohledem na uvedené skutečnosti, Ústav považuje posuzovaný přípravek RXULTI s obsahem brexpiprazolu za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., neboť se jedná o přípravky s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

Údaje z klinické praxe

Žadatel nepředložil, nejsou k dispozici údaje k přípravku z reálné klinické praxe.

Limitace klinické evidence

Ústav neshledal zásadní limitace klinických odborných podkladů (pro účely stanovení úhrady). Klinický přínos přípravku RXULTI pro předmětnou populaci považuje Ústav za prokázaný.

Posouzení inovativnosti

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Identifikace srovnatelně účinné terapie

Nenalezena. S ohledem na zařazení léčivého přípravku RXULTI do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků a postupem stanovení úhrady dle ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění není otázka identifikace srovnatelně účinné terapie relevantní.

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

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem aripiprazolu p.o., a proto posuzovaný léčivý přípravek **zařazuje do skupiny léčivých přípravků s obsahem brexpiprazolu a aripiprazolu p.o.**

Stanovení referenční indikace

Referenční indikace je udržovací léčba schizofrenie u pacientů v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace.

Stanovení ODTD

Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje ODTD ve výši 3 mg.

Posouzení Ústavu:
ODTD léčivé látky brexpiprazol byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Dle SPC je doporučená cílová dávka 2 až 4 mg 1x denně. (1)
Ve studiích fáze III byla účinnost pozorovaná během podávání brexpiprazolu v rozmezí dávek 2-4 mg s průměrnou dávkou v dlouhodobých studiích 3,6 mg (16) a 3,0 mg (18).

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (2)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
aripiprazol p.o.*	N05AX12	18,0000	1x denně	15 mg	10,00-30,00 mg 1x denně
brexpiprazol	**N05AX16**	**3,0000**	**1x denně**	**3 mg**	**2-4 mg 1x denně**

* ODTD aripiprazolu byla stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS26737/2010 (12), zachována ve stejné výši ve správním řízení sp. zn. SUKLS86616/2015 (13)

Ústav na základě uvedených údajů stanovuje ODTD brexpiprazolu ve výši 3,0000 mg s frekvencí podávání jednou denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady, ev. bonifikace
Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.
Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

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

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

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

Základní úhrada byla pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem aripiprazolu p.o. stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem

pod sp. zn. SUKLS86616/2015. (13) Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 20. 7. 2015 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků stanovena takto:

Základní úhrada: 61,7297 Kč za ODTD

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

Základní úhrada pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:
Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***brexpiprazol*** (ODTD 3,0000 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně
Interval: od 1,5 mg do 6 mg
3,0000 mg (ODTD) 61,7297 Kč

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

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku RXULTI, kód SÚKL 0238213 (1 728,43 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (1 728,43 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Informativní přepočet na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	*Název LP*	*Doplněk názvu*	*Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)*	*Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)*	*Úhrada pro konečného spotřebitele / balení (Kč)*
0238213	*RXULTI*	*3MG TBL FLM 28*	*1 728,43*	*1 728,43*	*2 334,05*

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.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

S ohledem na způsob stanovení úhrady popsaný v části „Stanovení výše úhrady“ s odkazem na ustanovení § 15 odst. 8 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, není hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet vyžadováno.

Vzhledem k tomu, že Ústav nestanovuje posuzovanému přípravku vyšší úhradu, ani méně omezující podmínky úhrady, než mají terapeuticky zaměnitelné léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu p.o., které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění, hodnocení nákladové efektivity ani dopadu na rozpočet není vyžadováno.

STANOVENÍ PODMÍNEK ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

E/PSY

P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI> nebo = 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

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

E/PSY

P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Odůvodnění podmínek úhrady

1. Preskripční omezení

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie brexpiprazolem stanovuje předmětným léčivým přípravkům preskripční omezení na lékaře se specializací PSY (psychiatrie, dětská a dorostová psychiatrie, gerontopsychiatrie) bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiné odbornosti, tj. symbol „E“. Tomuto omezení také odpovídá požadavek EMA na další sledování z důvodu získání nových informací o bezpečnosti nové léčivé látky brexpiprazol dosud v klinické praxi nepoužívané. Přípravky s obsahem brexpiprazol podléhají dalšímu sledování prostřednictvím národních systémů hlášení nežádoucích účinků (označení černým trojúhelníkem). (1)

2. Indikační omezení

Stanovené znění indikačního omezení podmínek úhrady posuzovaného přípravku vychází z platného znění podmínek úhrady přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky aripiprazol p.o., které byly stanoveny ve správním řízení sp. zn. SUKLS26737/2010 (12).
Ústav uvádí, že do znění podmínek úhrady nezahrnul skupinu adolescentů od 15 let, protože pro tuto skupinu pacientů nebyly předloženy žádné důkazy o účinnosti brexpiprazolu v léčbě schizofrenie. Účinnost a bezpečnost brexpiprazolu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena.

Ústav dále zahrnul do textu kromě podmínky úhrady pro pacienty s průkazem dyslipidemie též s průkazem vzniku inzulínové rezistence či diabetu, a to s ohledem na skutečnost, že dle českých doporučených postupů psychiatrické péče (32) jsou k metabolickým nežádoucím účinkům náchylní nemocní s pozitivní rodinnou nebo osobni anamnézou metabolických poruch (obezita, vysoký TK, lipidové abnormity a abnormity glukózového metabolismu). V klinických studiích (14,15,16,17,18,31) bylo prokázáno, že léčivá látka brexpiprazol významně nezvyšuje laboratorní hodnoty (hladinu cholesterolu, prolaktinu, glykémie), nezpůsobuje výrazné zvýšení tělesné hmotnosti, prodloužení QT intervalu, a proto je vhodné podání brexpiprazolu především u těch skupin pacientů, kteří mohou primárně těžit právě z absence těchto vedlejších účinků, tj. diabetici a osoby s poruchami metabolismu glycidů a pacienti s poruchami metabolizmu lipidů nebo pacienti s prokázanou obezitou. (1,8,21)
V případě přírůstku tělesné hmotnosti byla zjištěna hodnota pro brexpiprazol SMD -0,27 (-0,46 až -0,09) a pro aripiprazol SMD 0,18 (-0,32 až -0,04). Zde je patrné velmi shodné ovlivnění nárůstu hmotnosti u brexpiprazolu a aripiprazolu. (8) S nárůstem tělesné hmotnosti také výrazně souvisí změny v metabolismu glycidů a lipidů, což může být dalším limitujícím faktorem při výběru a nastavení vhodné léčby u konkrétního premorbidního pacienta.
Výsledky této analýzy potvrzují výskyt pouze malých nevýznamných rozdílů v účinnosti léčivých látek brexpiprazol a aripiprazol v přírůstku hmotnosti.

Vzhledem k uvedenému, a v souladu s návrhem účastníka Otsuka, Ústav zahrnul pacienty s metabolickými poruchami do znění podmínek úhrady.

K výroku 1:

Ústav stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb. léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

maximální cenu ve výši 2 503,80 Kč.

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2020.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Dánsko, Nizozemsko), jelikož nejnižší cena výrobce je nižší o více než 20 % než tento průměr.

Návrh žadatele (3 014,67 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0238213	RXULTI 3MG TBL FLM 28	**2 503,80 Kč**	3 313,57 Kč

K výroku 2:
Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku**	**Doplněk názvu**
0238213	RXULTI	3MG TBL FLM 28

zařadil na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky brexpiprazol a aripiprazol p.o.**

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 odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky brexpiprazol a aripiprazol p.o. s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

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 1 728,43 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení

léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady (1 728,43 Kč) posuzovaného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (1 728,43 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 33 odst. 3 a § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

E/PSY
P: Brexpiprazol je hrazen k léčbě dospělých pacientů trpících schizofrenií v další linii léčby při neúčinnosti či nesnášenlivosti léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u dospělých pacientů již léčených atypickým antipsychotikem s prokázanou obezitou (BMI větší nebo rovno 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie.

Odůvodnění:
Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „E/PSY“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „Stanovení podmínek úhrady“ tohoto rozhodnutí.

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

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně. V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo

nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

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

v z. Mgr. Eva Forgáčová v. r.
zástupce vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 16. 6. 2020
Vyhotoveno dne 24.6.2020

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová