



Vyvěšeno dne: 27. 2. 2023

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 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:

H. Lundbeck A/S

IČ: 56759913

Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Copenhagen,
Dánské království

Zastoupena:

Helena Rösslerová

Pod Špitálem 377, 15500 Praha 5

(dále též „H. Lundbeck A/S“ nebo jen „žadatel“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále též jako „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

takto:

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

doručené dne **23. 9. 2022**, po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. stanovuje léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 27 747,13 Kč.**

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

2. zařazuje léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 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 monoklonálních protilátek – antimigrenik**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto **léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 25 407,85 Kč**

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

S

P: CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptid) monoklonální protilátky jsou hrazeny u pacientů s diagnózou migréna, kteří před jejich iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 migrenózní dny/měsíc (MMD), a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců

rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Pacientům, kteří ve 3. měsíci terapie monoklonální protilátkou proti CGRP nedosáhnou adekvátní terapeutické odpovědi (pokles minimálně o 50 % MMD v porovnání s výchozím stavem před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP), není léčba dále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Terapie monoklonální protilátkou proti CGRP není dále hrazena, pokud počet MMD v každém jednotlivém měsíci u 3 po sobě jdoucích měsíců byl větší než 50 % výchozí hodnoty MMD (před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP). Léčba eptinezumabem je z prostředků zdravotního pojištění hrazena v maximální dávce 100 mg/12 týdnů.

Výčet zástupců jednotlivých skupin konvenční profylaktické medikace:

Sk. 1: topiramát

Sk. 2: valproát

Sk. 3: β -blokátory (metoprolol, bisoprolol, propranolol)

Sk. 4: antidepresiva (TCA, SNRI venlafaxin)

Sk. 5: blokátory Ca kanálu (flunarizin a cinarizin)

Odůvodnění:

Dne 23. 9. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

(dále jen „VYEPTI“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení sp. zn. SUKLS204997/2022.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě (dne 26. 9. 2022) obdržel Ústav doplňující podání žadatele obsahující strukturované podání ve veřejné verzi.

Dne 6. 10. 2022 Ústav obdržel stanovisko České neurologické společnosti ČLS JEP (dále jen „ČNS“), ve kterém ČNS uvádí, že stejně jako další odborníci, zařazuje (léčivý přípravek VYEPTI s léčivou látkou eptinezumab do skupiny monoklonálních protilátek CGRP, považuje eptinezumab za srovnatelný s erenumabem, fremanezumabem a galkanezumabem při profylaktické léčbě migrény dospělých pacientů co do účinnosti i snášenlivosti a počítá s tím, že klinická praxe všech monoklonálních protilátek CGRP, tedy i eptinezumabu bude srovnatelná. Na základě uvedeného ČNS doporučuje pro eptinezumab shodnou úhradu a podmínky úhrady, jakou mají ostatní tři zástupci monoklonálních protilátek CGRP.

Ústav k tomu uvádí, že stanovisko ČNS zohlednil v předmětném hodnocení a podrobněji se k němu vyjadřuje v části „Komparativní účinnost a bezpečnost“. Ústav v souladu se stanoviskem ČNS zařadil

posuzovaný LP VYEPTI (společně s LP AIMOVIG, LP AJOVY a LP EMGALITY) do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem monoklonálních protilátek - antimigrenik.

Dne 17. 10. 2022 Ústav do spisu vložil do spisu pod č. j. sukl226702/2022 cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady.

Dne 25. 11. 2022 Ústav vyzval účastníka řízení H. Lundbeck A/S výzvou k součinnosti č. j. sukl259424/2022 k opatřování podkladů pro vydání rozhodnutí (zejména doplnění klinických dat) (dále též „Výzva k součinnosti“) a stanovil mu pro tento účel lhůtu 10 dnů od doručení výzvy spolu s usnesením.

Dne 9. 12. 2022 obdržel Ústav vyjádření účastníka H. Lundbeck A/S pod č. j. sukl271645/2022 a č. j. sukl275579/2022 (v režimu obchodního tajemství), jako reakci žadatele na Výzvu k součinnosti ze dne 25. 11. 2022.

Dne 14. 12. 2022 obdržel Ústav další vyjádření účastníka H. Lundbeck A/S pod č. j. sukl275580/2022 (částečně v režimu obchodního tajemství), jako reakci žadatele na Výzvu k součinnosti ze dne 25. 11. 2022.

Ústav k tomu uvádí, že vzal vyjádření žadatele na vědomí a podrobněji se k němu vyjadřuje v části „Komparativní účinnost a bezpečnost“.

Dne 11. 1. 2023 Ústav přistoupil k vydání hodnotící zprávy č. j. sukl8886/2023 (dále jen „HZ“), ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl8887/2023 ze dne 11. 1. 2023. 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 25. 1. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl22467/2023 vyjádření účastníka Svaz k HZ, v kterém Svaz uvádí, že nesouhlasí se stanovením výše úhrady u předmětného léčivého přípravku VYEPTI. Svaz poukazuje na to, že pro přípravky na léčbu migrény mají uzavřená ujednání o ceně, která snižují náklady na již hrazené intervence. Z toho tedy vyplývá, že vůči komparátoru, který Ústav v hodnocení uvedl, není posuzovaný přípravek nákladově efektivní a stanovená úhrada bude proto bezpochyby generovat dopad do rozpočtu. Ústav nezohlednil cenové ujednání na přípravek AIMOVIG, které bylo uzavřeno 14. 6. 2022 mezi účastníky řízení a spol. Novartis s účinností od 1. 7. 2022 a je uveřejněno v Registru smluv. Pokud Ústav nebude mít doloženo uzavření smluvního ujednání s držitelem přípravku VYEPTI, a tedy nebude prokázána nákladová efektivita posuzovaného přípravku, podle zákona takovému přípravku nemá být úhrada stanovena.

Ústav k tomu uvádí, že vzal vyjádření účastníka Svaz na vědomí a vzhledem k níže uvedenému podání Svazu č. j. sukl46250/2023 vyjádření k němu považuje za bezpředmětné.

Dne 27. 1. 2023 Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na dobu 30 dní nebo do doby dodání podkladu dokazujícího, že mezi žadatelem a Svazem bylo uzavřeno ujednání o ceně, podle toho, co nastane dříve. Žadatel uvedl, že důvodem žádosti je vytvoření dostatečného časového prostoru pro jednání s účastníkem Svaz, s cílem uzavřít ujednání o smluvní ceně léčivého přípravku VYEPTI v úrovni ceny zaměnitelného léčivého přípravku AIMOVIG, které by zajistilo neutrální dopad na rozpočet. Toto jednání navazuje na vyjádření účastníka Svaz ze dne 25. 1. 2023 (č. j. sukl22467/2023) k HZ, ve kterém účastník Svaz uvádí: „...Svaz uvádí, že pro přípravky na léčbu migrény má uzavřená ujednání o ceně, která snižují náklady na již hrazené intervence. ... Ústav nezohlednil cenové ujednání na přípravek AIMOVIG, které bylo uzavřeno 14. 6. 2022 mezi účastníky řízení a spol. Novartis s účinností od 1. 7. 2022...“.

Dne 30. 1. 2023 Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl26063/2023 správní řízení přerušil ode dne doručení usnesení do doby předložení vyjádření k HZ, nejpozději do dne 7. 3. 2023.

Dne 17. 2. 2023 Ústav obdržel pod č. j. sukl45275/2023 podání žadatele obsahující vyjádření k HZ, ve kterém informuje o uzavření dohody o ceně léčivého přípravku VYEPTI s účastníkem Svaz, a zároveň požaduje pokračování v předmětném správním řízení.

Dne 20. 2. 2023 vydal Ústav pod č. j. sukl45928/2023 vyrozumění o pokračování v předmětném správním řízení ode dne 17. 2. 2023.

Dne 20. 2. 2023 obdržel Ústav pod č. j. sukl46250/2023 vyjádření účastníka Svaz, obsahující sdělení, že Svaz uzavřel s držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku VYEPTI ujednání o ceně, kterým se snižují náklady na léčbu posuzovaným léčivým přípravkem.

Ústav k tomu uvádí, že výše uvedená podání žadatele a Svazu vzal na vědomí. Ústav konstatuje, že existence smluvních ujednání zahrnujících léčbu migrény uzavřených s držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku VYEPTI není rozhodná pro stanovení úhrady předmětného léčivého přípravku, neboť Ústav jej v posuzované indikaci shledal nákladově efektivním i bez uzavření jakýchkoli smluvních ujednání.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC k léčivým přípravkům. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU [online]. 2022. Dostupný z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2022. [online]. Dostupný z: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>.
3. Medová E. Diferenciální diagnostika bolestí hlavy. Practicus. 2018. 17(4): str. 12-17. [cit. 20. 04. 2020]
4. Kotas R. Nové perspektivy léčby migrény. Neurol. praxi 2017; 18(3): 179–185.
5. Nežádal T. et al. Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3) – oficiální český překlad. Cesk Slov Neurol N 2020; 83/ 116(2): 145– 152.

6. Nežádal T. CGRP monoklonální protilátky v profylaktické léčbě migrény. *Neurol. praxi* 2019(a);20(5): 356-360. [cit. 20. 04. 2020]
7. Nežádal T. Chronická migréna. *Neurol. praxi* 2019(b);20(2):115-120. [cit. 20. 04. 2020]
8. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019;20(1):6. [cit. 20. 04. 2020]
9. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, Martelletti P. Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 20-58. [cit. 20. 04. 2020]
10. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) : on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain*. 2019 May 21;20(1):57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2. PMID: 31113373; PMCID: PMC6734476.
11. Ashina M. et al. Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-1) Cephalalgia. 2020 Mar;40(3):241-254. doi: 10.1177/0333102420905132.
12. Lipton RB et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Clinical Trial, Neurology*. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377. doi: 10.1212/WNL.00000000000009169.
13. Assessment report. Vyepti. Procedure No. EMEA/H/C/005287/0000. 11 November 2021. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyepti-epar-public-assessment-report_en.pdf
14. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, Phul R, Sperling B. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):597-607. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00185-5. PMID: 35716692.
15. Kudrow D, Cady RK, Allan B, Pederson SM, Hirman J, Mehta LR, Schaeffler BA. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial. *BMC Neurol*. 2021 Mar 19;21(1):126. doi: 10.1186/s12883-021-02123-w. PMID: 33740902; PMCID: PMC7977171.
16. AMERICAN HEADACHE SOCIETY. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* [online]. 2018 [cit. 20. 4. 2020]. DOI: 10.1111/head.13456. ISSN 0017-8748. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/head.13456>
17. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku AIMOVIG vedeného pod sp. zn. SUKLS358588/2018 ze dne 30. 12. 2019, které nabylo právní moci dne 7. 1. 2020.

18. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku AJOVY vedeného pod sp. zn. SUKLS192075/2019 ze dne 30. 3. 2020, které nabylo právní moci dne 5. 4. 2020.
19. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku EMGALITY vedené pod sp. zn. SUKLS30986/2020 ze dne 9. 9. 2020, které nabylo právní moci dne 15. 9. 2020.
20. Šípková J, Nežádal T, Čtrnáctá D, Bajaček M, Dvořák J. Protilátky CGRP v profylaktické léčbě migrény. *Cesk Slov Neurol N* 2022; 85(3): 248-256.
21. Wang X, Chen Y, Song J, You C. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Mar 25;12:649143. doi: 10.3389/fphar.2021.649143. PMID: 33867991; PMCID: PMC8045977.
22. Wang X, Wen D, He Q, You C, Ma L. Efficacy and safety of monoclonal antibody against calcitonin gene-related peptide or its receptor for migraine patients with prior preventive treatment failure: a network meta-analysis. *J Headache Pain.* 2022 Sep 8;23(1):105. doi: 10.1186/s10194-022-01472-2. PMID: 36071388; PMCID: PMC9454201.
23. Nežádal T, Marková J, Bártková A, Klečka L. CGRP monoklonální protilátky v léčbě migrény – indikační kritéria a terapeutická doporučení pro Českou republiku. *Cesk Slov Neurol N* 2020; 83/116(4): 445-451.
24. Kotas R. et al. Význam správného algoritmu diagnostiky a léčby migrény u profylaktické léčby proti calcitonin gene-related peptidu. *Neurol. praxi.* 2022;23(2):138-145. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/neu/2022/02/08.pdf>
25. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas DD, Ornello R, Reuter U, Sanchez-Del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, Uluduz D, Versijpt J, Lampl C. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update. *J Headache Pain.* 2022 Jun 11;23(1):67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x. PMID: 35690723; PMCID: PMC9188162.
26. Nežádal T. Moderní léčba migrény. *Remedia.* 2018; 28(5): 468-474. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2018/5-2018/Moderni-lecba-migreny/e-2u8-2D9-2Dk.magarticle.aspx>
27. CZECH HEADACHE SOCIETY. Léčba migrény. 2021. Dostupné z: <http://czech-headache.cz/lecba-migreny-2/>
28. Diener HC, Förderreuther S, Gaul C, Giese F, Hamann T, Holle-Lee D, Jürgens TP, Kamm K, Kraya T, Lampl C, May A, Reuter U, Scheffler A, Tfelt-Hansen P. Prevention of migraine with monoclonal antibodies against CGRP or the CGRP receptor: Addition to the S1 guideline: Therapy of migraine attacks and prevention of migraine. Recommendations of the Germany Society of Neurology and the German Migraine and Headache Society. *Neurol Res Pract.* 2020 Apr 13;2:11. doi: 10.1186/s42466-020-00057-1. PMID: 33324917; PMCID: PMC7650107.
29. Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160823.

30. Stanovisko Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP ze dne 11. 10. 2022 č. j. sukl223642/2022 sp. zn. SUKLS148822/2022.
31. Stanovisko Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy České neurologické společnosti ČLS JEP ze dne 4. 10. 2022 č. j. sukl218074/2022 sp. zn. SUKLS204997/2022.
32. Cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady vložené do spisu dne 17. 10. 2022 pod č. j. sukl226702/2022.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Eptinezumab je rekombinantní humanizovaná protilátka proti imunoglobulinu G1 (IgG1), která se váže na α - a β - formy lidského peptidu souvisejícího s genem kalcitoninu (dále jen „CGRP“, calcitonin-gene related peptide). Eptinezumab brání aktivaci receptorů CGRP, a tím i následné kaskádě fyziologických dějů spojených s iniciací záchvatů migrény. (1)

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení maximální ceny a úhrady léčivého přípravku VYEPTI pro pacienty s diagnózou migrény, kteří před jeho iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 migrenózní dny/měsíc (dále jen „MMD“), a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Dle SmPC je posuzovaný léčivý přípravek indikován k profylaxi migrény u dospělých, kteří mají nejméně 4 migrenózní dny v měsíci.

Jedná se o registrovanou indikaci léčivého přípravku VYEPTI. (1)

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Migréna je dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (5) řazena mezi primární bolesti hlavy, jde o chronické záchvatovité onemocnění, charakterizované atakami pulzující, převážně unilaterální bolesti hlavy střední nebo těžké intenzity, v délce trvání 4 - 72 hodin. Je třetím nejběžnějším onemocněním na světě a na předním místě mezi neurologickými onemocněními způsobujícími disabilitu pacienta. (3,4)

Podle frekvence záchvatů je rozlišována epizodická migréna (dále jen „EM“) s 1–14 záchvaty za měsíc a chronická migréna (dále jen „CM“) s více než 15 atakami bolesti hlavy v měsíci. Chronická migréna má odlišné vlastnosti než EM, kromě vysoké frekvence jsou záchvaty méně intenzivní. Často je komplikována nadužíváním medikace a její léčba patří do rukou specialisty. (3,10,26)

Postavení přípravku v managementu léčby

Profylaktická léčba migrény je indikována, pokud akutní terapie není dostatečná ke kontrole epizod migrény nebo migréna významně snižuje kvalitu života nemocného. Jedná se o situace, kdy jsou epizody migrény důvodem ≥ 2 dnů absence v práci/škole za měsíc a akutní léčba byla optimalizována, hrozí-li riziko vzniku bolestí hlavy z nadužívání medikace a pacient je ochoten užívat každodenní léčbu. Profylaktická p.o. terapie začíná nízkou dávkou, která se při absenci nežádoucích účinků (dále jen „NÚ“) zvyšuje. Minimální doba dosažení terapeutického efektu je 2–3 měsíce. Selhání jednoho z léků není prediktorem neúspěchu přípravku z jiné lékové třídy. Očekávaným přínosem je 50 % snížení výskytu epizod migrény. Vysazování léčby musí být postupné a lze ho zvážit nejdříve po 6 měsících až 1 roce dobré kompenzace. (10)

Dle stanoviska ČNS ze dne 11. 10. 2022 (30) jsou v současnosti v klinické praxi ČR v profylaktické léčbě migrény v 1. linii využívány následující možnosti terapie: topiramát, valproát, betablokátory (zejména metoprolol, dále bisoprolol, propranolol), antidepresiva (amitriptylin, venlafaxin), kalciové blokátory (cinarizin, flunarizin není v současnosti v ČR registrován). (30)

Ústav uvádí, že bisoprolol, propranolol, venlafaxin a cinarizin nejsou v indikaci profylaxe migrenózních bolestí hlavy hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění a jejich použití (kromě cinarizinu) je off-label (1). Perorální terapie, které mají dostatečné důkazy o účinnosti u dospělých pacientů v profylaktické léčbě migrény, jsou atenolol, metoprolol, bisoprolol, propranolol, topiramát, valproová kyselina, flunarizin, amitriptylin a kandesartan (10).

V rámci profylaktické farmakoterapie CM je doporučen topiramát a botulotoxin typu A (LP BOTOX), který není v ČR hrazen ze zdravotního pojištění. (10,24,27,29)

Léčba CGRP protilátkami je v ČR doporučena u EM i CM po selhání nebo intoleranci minimálně 2 zástupců perorální profylaktické medikace (tj. ve 3. linii) u pacientů s více než 4 MMD. Každý pacient by měl v profylaxi užívat alespoň jedno antiepileptikum (topiramát nebo valproát). Je doporučeno, aby u nejméně jednoho léku selhal účinek. U dalších může být prokázána intolerance. CGRP protilátky jsou podávány pouze ve specializovaných centrech pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy. (20, 23) V současnosti je v podmínkách ČR v předmětné indikaci hrazen erenumab (LP AIMOVIG), galkanezumab (LP EMGALITY) a fremanezumabu (LP AJOVY), které jsou podávány subkutánně, zatímco předmětná terapie je určena k i.v. podání (1). Erenumab je antagonistou receptoru CGRP, zatímco galkanezumab, fremanezumab a eptinezumab se váží přímo na CGRP (20, 23).

Léčba CGRP protilátkami je dle aktualizovaných evropských guidelines z roku 2022 (25) doporučena jako profylaktická léčba u EM a CM již v rámci 1. linie. Vyhodnocení účinnosti CGRP protilátek je u pacientů doporučeno provést po 3 měsících léčby. Po 12–18 měsících kontinuálního podávání CGRP protilátek je vhodné přerušení léčby a při zhoršení výskytu migrény je možné opětovné zahájení léčby. (25)

Dle německého doporučení z roku 2020 (28) je profylaktická léčba CGRP protilátkami doporučena u pacientů s ≥ 4 MMD, u kterých nebyla účinná nebo tolerována nebo jsou u nich kontraindikováni minimálně 4 zástupci p.o. profylaktické léčby, tj. beta-blokátory (metoprolol nebo propranolol),

flunarizin, topiramát, valproová kyselina nebo amitriptylin. Pacienti s CM by měli být předlěčeni také botulotoxinem typu A. (28)

Dle amerických doporučení z roku 2021 (29) je doporučeno nasazení CGRP protilátek v profylaktické léčbě EM a CM při selhání efektu nebo intoleranci 2 a více profylaktik. Vyhodnocení účinnosti je vhodné provádět u CGRP protilátek podávaných 1x za měsíc po 3 měsících léčby a po 6 měsících, pokud je léčba podávána čtvrtletně. (29)

Identifikace relevantních komparátorů

Cílová populace je dle žadatele definována indikačním zněním podmínek úhrady následovně:

Pacienti s diagnózou migréna, kteří před jeho iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 MMD, a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Ústav s odkazem na terapeutickou zaměnitelnost eptinezumabu, erenumabu, galkanezumabu a fremanezumabu považuje za relevantní komparátor pseudoreferenční skupinu s obsahem monoklonálních protilátek - antimigrenik (erenumab, galkanezumab a fremanezumab) pro celou navrhovanou cílovou populaci pacientů s migrénou.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost léčivé látky eptinezumab v dávce 30, 100 nebo 300 mg i.v. každých 12 týdnů byla hodnocena v multicentrických, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u dospělých pacientů s EM (n = 888) - studie PROMISE 1 (11) a s CM (n = 1072) - studie PROMISE 2 (12) s délkou sledování 48 týdnů (4 infuze), resp. 24 týdnů (2 infuze). Zařazení pacienti měli v anamnéze migrénu (s aurou nebo bez ní) trvající nejméně 12 měsíců podle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-II nebo III). EM byla definována jako ≥ 4 a ≤ 14 dnů bolesti hlavy, z nichž alespoň 4 musely být migrenózní dny v každém 28denním období během 3 měsíců před screeningem a potvrzeny během výchozího období. CM byla definována jako ≥ 15 až ≤ 26 dnů s bolestí hlavy, z nichž ≥ 8 bylo vyhodnoceno jako dny s migrénou během 3 měsíců před screeningem a potvrzeno během screeningového období. (12) Do studie PROMISE 1 byli zařazení pacienti bez předchozí profylaktické léčby a ve studii PROMISE 2 bylo předlěčeno profylaktickou léčbou jen přibližně 16 % pacientů, přičemž není jasné, zda se jednalo o alespoň 2 zástupce konvenční profylaktické léčby. (13)

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna průměrného počtu MMD, během týdnů 1-12 oproti výchozímu stavu (viz Tab. 1). Sekundární cílové parametry zahrnovaly $\geq 50\%$ a $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény definovaný jako podíl pacientů, kteří dosáhli alespoň stanoveného procentuálního snížení počtu dnů s migrénou v týdnech 1–12, $\geq 75\%$ výskyt respondérů na léčbu migrény v týdnech 1–4 a procento pacientů s migrénou v den po první dávce (den 1). (11,12,13)

Tabulka č. 1 Hodnocení účinnosti studie PROMISE 1 (1,11) a PROMISE 2 (12)

<i>Hodnocení účinnosti</i>	studie PROMISE 1 - pacienti s EM n = 888			studie PROMISE 2 -pacienti s CM n = 1072		
	EPTI 100 mg n = 223	EPTI 300 mg n = 224	PLB n = 222	EPTI 100 mg n = 356	EPTI 300 mg n = 350	PLB n = 366
<i>Primární endpoint</i>						
Průměrná změna počtu MMD v týdnech 1-12	-3,9	-4,3	-3,2	-7,7	-8,2	-5,6
Rozdíl oproti placebu (95 % CI)	-0,7 (-1,3; - 0,1) p = 0,0182	-1,1 (-1,7; - 0,5) p = 0,0001		-2,0 (-2,9; - 1,2) p < 0,0001	-2,6 (-3,5; - 1,7) p < 0,0001	
<i>Sekundární endpointy</i>						
≥ 75 % respondérů MMD v týdnech 1-12	22,2 %	29,7 %	16,2 %	26,7 %	33,1 %	15,0 %
Rozdíl oproti placebu (95 % CI)	6,0 % p = 0,1126	13,5 % p = 0,0007		11,7 % p = 0,0001	18,1 % p < 0,0001	
≥ 50 % respondérů MMD v týdnech 1-12	49,8 %	56,3 %	37,4 %	57,6 %	61,4 %	39,3 %
Rozdíl oproti placebu (95 % CI)	12,4 % p = 0,0085	18,9 % p = 0,0001		18,2 % p < 0,0001	22,1 % p < 0,0001	

EPTI – eptinezumab, PLB – placebo

Ústav uvádí, že v předmětném řízení je žádáno o stanovení úhrady pro pacienty předléčené alespoň 2 zástupci rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace. Klinické studie PROMISE zahrnují především pacienty naivní, nepředléčené profylaktickou léčbou, a tedy nejsou pro cílovou subpopulaci pacientů relevantní.

Bezpečnost a účinnost eptinezumabu v dávce 100 a 300 mg i.v. každých 12 týdnů byla dále hodnocena oproti placebo v multicentrické, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii fáze 3 DELIVER (14) s délkou sledování 24 týdnů. Do sledování byli zahrnuti dospělí pacienti (n = 891) s diagnózou EM nebo CM a ≥ 4 MMD, u kterých selhala předchozí léčba 2 až 4 profylaktiky. Přibližně 80 % zahrnutých pacientů bylo předléčeno topiramátem nebo valproátem. Zařazení pacienti měli v anamnéze migrénu trvající nejméně 12 měsíců podle diagnostických kritérií Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-III). CM byla definována jako alespoň 8 dnů s migrénou a bolest hlavy více než 14 dnů během screeningového období (tj. 28 dnů). EM byla definována jako výskyt alespoň 4 dnů s migrénou a maximálně 14 dnů bolesti hlavy během screeningového období. Charakteristiky pacientů jsou uvedeny v Tab. č. 2. (14)

Tabulka č. 2 Charakteristika pacientů ze studie DELIVER (14)

<i>Charakteristiky pacientů</i>	studie DELIVER (n = 891)		
počet randomizovaných pacientů	EPTI 100 mg n = 299	EPTI 300 mg n = 293	PLB n = 298
Věk, roky (SD)	44,6 (10,8)	43,1 (10,2)	43,8 (10,8)
Ženské pohlaví, n (%)	277 (93)	260 (89)	263 (88)
Průměrný body-mass index, kg/m ³ (SD)	25,2 (4,5)	25,2 (4,4)	25,0 (4,3)
Zastoupení pacientů s EM, n (%)	162 (54)	158 (54)	164 (55)
Průměrná doba od diagnostiky CM, roky (SD)	12,9 (12,1)	10,3 (8,9)	11,0 (10,9)
Průměrná doba od diagnostiky EM, roky (SD)	16,6 (11,3)	15,9 (11,1)	17,5 (12,1)
Průměrný počet MMD (SD)	13,8 (5,6)	13,7 (5,4)	13,9 (5,7)

EPTI – eptinezumab, PLB – placebo

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla změna průměrného počtu MMD po 1. infuzi, tj. během týdnů 1-12 oproti výchozímu stavu (viz Tab. 3). Sekundární cílové parametry zahrnovaly změnu průměrného počtu MMD v týdnu 13-24 oproti výchozímu stavu, podíl pacientů, kteří dosáhli procentuálního snížení MMD v týdnech 1–12 o ≥ 50 , resp. 75 %.

Tabulka č. 3 Hodnocení účinnosti studie DELIVER (14)

<i>Hodnocení účinnosti</i>	studie DELIVER (n = 891)		
	EPTI 100 mg n = 299	EPTI 300 mg n = 293	PLB n = 298
<i>Primární endpoint</i>			
Průměrná změna počtu MMD v týdnech 1-12	-4,8 (0,4)	-5,3 (0,4)	-2,1 (0,4)
Rozdíl oproti placebo (95 % CI)	-2,7 (-3,4; -2,0) p < 0,0001	-3,2 (-3,9; -2,5) p < 0,0001	
<i>Sekundární endpointy</i>			
Průměrná změna počtu MMD v týdnech 13-24	-5,4 (0,4)	-6,1 (0,4)	-2,4 (0,4)
Rozdíl oproti placebo (95 % CI)	-3,0 (-3,8; -2,2) p < 0,0001	-3,7 (-4,5; -3,0) p < 0,0001	
≥ 75 % respondérů MMD v týdnech 1-12	16 %	19 %	2 %
Rozdíl oproti placebo (95 % CI)	14 % p < 0,0001	17 % p < 0,0001	
≥ 50 % respondérů MMD v týdnech 1-12	42 %	49 %	13 %
Rozdíl oproti placebo (95 % CI)	29,1 % p < 0,0001	36,4 % p < 0,0001	

EPTI – eptinezumab, PLB – placebo

V podání č. j. sukl275579/2022 ze dne 9. 12. 2022 v režimu obchodního tajemství žadatel doplnil výsledky studie DELIVER (3) ve sledovaných parametrech zvlášť pro pacienty s EM a CM, přičemž prezentovaná data o účinnosti hodnocené intervence v parametru změny počtu MMD v týdnech 1-12 a procentuálního zastoupení pacientů se snížením MMD v týdnech 1–12 o ≥ 50 , resp. 75 % byla oproti placebo lepší nebo srovnatelná s výsledky ve studiích PROMISE (11,12).

Ústav shrnuje, že na základě výsledků studie DELIVER (14) považuje účinnost eptinezumabu pro cílovou subpopulaci pacientů předléčených alespoň 2 zástupci rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace za prokázanou.

Dlouhodobá bezpečnost a tolerabilita eptinezumabu 300 mg i.v. každých 12 týdnů byla dále hodnocena v otevřené, 2leté studii fáze 3 PREVAIL (15). Do sledování byli zahrnuti dospělí pacienti s diagnózou CM (n = 128) s průměrným počtem MMD ve výši 14,1 během 3 měsíců předcházejících screeningu. Pacienti s kardiovaskulárním, neurologickým nebo nekontrolovaným/neléčeným psychiatrickým onemocněním byli ze studie vyloučeni stejně jako ve studiích PROMISE a DELIVER. Přibližně 36 % pacientů užívalo současně další profylaktickou léčbu, nejčastěji se jednalo o topiramát (12,5 %). Perzistence na léčbě eptinezumabem po 1. roce byla 92 %, 2. rok sledování dokončilo 79 % pacientů. V rámci nežádoucích účinků (dále jen „NÚ“) byl nejčastěji pozorován výskyt nasofaryngitidy (14,1 %), infekce horních cest dýchacích (7,8 %), sinusitidy (7,8 %), influenzy (6,3 %), bronchitidy (5,5 %) a migrény (5,5 %). Mezi NÚ spojené s léčbou eptinezumabem patřily hypersenzitivní reakce (3,9 %) a únava (3,1 %). Přerušení léčby z důvodu výskytu NÚ došlo u 6,3 % pacientů, nejčastěji z důvodu hypersenzitivní reakce. U 5 pacientů (3,9 %) byl zaznamenán výskyt závažného NÚ, z nichž 1 byl spojen s podáním eptinezumabu, jednalo se o anafylaktickou reakci. (15) Při léčbě hodnocenou intervencí byl v klinických studiích pozorován výskyt protilátek proti eptinezumabu, přičemž nebyl prokázán jejich vliv na účinnost nebo bezpečnost léčby. Výsledky dlouhodobé bezpečnosti léčby jsou konzistentní s daty z předchozích klinických studií. (11,12,14,15)

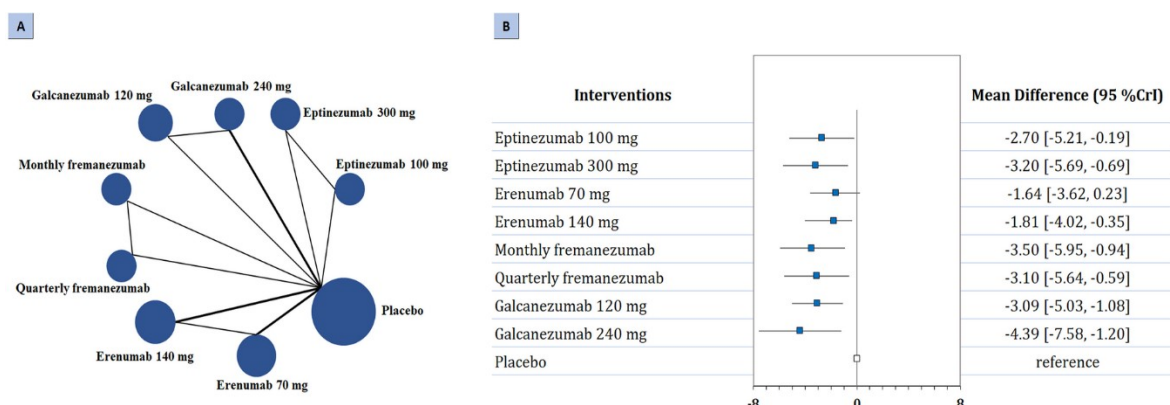
Ústav k tomu uvádí, že také při léčbě erenumabem, galkanezumabem a fremanezumabem byl hlášen výskyt závažných hypersenzitivních reakcí (např. angioedém, anafylaktické reakce). (1) CGRP protilátkami by neměly být léčeny těhotné a kojící ženy a s opatrností by měly být podávány u pacientů s vaskulárním onemocněním nebo rizikovými faktory a Raynaudovým fenoménem. Při léčbě erenumabem je nutná opatrnost u nemocných s anamnézou těžké zácpy. (25)

Žadatel v podání č. j. sukl275579/2022 ze dne 9. 12. 2022 v režimu obchodního tajemství předložil prosté srovnání účinnosti v parametru změny počtu MMD léčby eptinezumabem 100 mg oproti erenumabu 140 mg, fremanezumabu 225 mg a galkanezumabu 120 mg v indikaci EM a CM zvlášť se zahrnutím pacientů naivních i předléčených v obou indikacích. Ústav k tomu uvádí, že výsledky účinnosti v parametru změny počtu MMD u hodnocené intervence oproti komparátorům lze hodnotit jako srovnatelné. Ústav dále dodává, že v současnosti byla již publikována nepřímá srovnání – síťové metaanalýzy randomizovaných kontrolovaných studií (21,22), které představují vyšší stupeň důkazu dle EBM (*Evidence-Based Medicine*).

Účinnost a bezpečnost terapie erenumabem 70 mg, fremanezumabem 225 mg, galkanezumabem 120 mg a eptinezumabem 100 mg byla hodnocena v síťové metaanalýze Wang 2021 (21), která zahrnula 18 randomizovaných, kontrolovaných studií s dospělými pacienty ($n = 8\,926$) s diagnózou migrény dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-III). Ze srovnání byly vyloučeny studie s odlišným dávkováním CGRP protilátek, studie srovnávající CGRP protilátky s jinou farmakoterapií a studie s dětskými pacienty. Primárním parametrem účinnosti byla změna v počtu migrenózních dnů v měsíci, přičemž mezi hodnocenými terapiemi nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v účinnosti. Nejúčinnější intervencí byl oproti placebo fremanezumab (MD -2,19; 95 % CrI -3,15 až -1,25), dále galkanezumab (MD -2,10; 95 % CrI -2,76 až -1,45), erenumab (MD -1,61; 95 % CrI -2,40 až -0,84) a eptinezumab (MD -1,43; 95 % CrI -2,59 až -0,36). V sekundárním parametru účinnosti hodnoceného jako odpověď na léčbu alespoň 50 % (snížení frekvence záchvatů bolestí hlavy) byla léčba fremanezumabem (RR 2,29; 95 % CrI 1,63 až 3,25), erenumabem (RR 1,75; 95 % CrI 1,30 až 2,44) a galkanezumabem (RR 1,53; 95 % CrI 1,18 až 1,99) signifikantně účinnější než placebo. Fremanezumab byl v parametru snížení frekvence záchvatů alespoň o 50 % účinnější než eptinezumab (RR 1,65; 95 % CrI 1,00 až 2,75), nicméně s hraničním výsledkem. V rámci bezpečnosti bylo zjištěno při léčbě galkanezumabem oproti placebo zvýšené riziko ve výskytu NÚ (RR 1,11; 95 % CrI 1,01 až 1,22) a závažných NÚ (RR 2,95; 95 % CrI 1,41 až 6,87). Při srovnání jednotlivých léčivých látek nebyly v hodnocení bezpečnosti zaznamenány signifikantní rozdíly. (21)

Ústav dále dohledal síťovou metaanalýzu Wang 2022 (22), která hodnotila účinnost a bezpečnost léčby CGRP protilátek u dospělých pacientů ($n = 3\,052$) s diagnózou migrény dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD III), u kterých selhala předchozí profylaktická léčba migrény. Analýza zahrnula celkem 9 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s erenumabem 70 a 140 mg, fremanezumabem 225 mg 1x měsíčně a 675 mg 1x za 3 měsíce, galkanezumabem 120 a 240 mg a eptinezumabem 100 a 300 mg. Primárním parametrem účinnosti byla změna v počtu MDD, přičemž mezi jednotlivými terapiemi nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl a kromě erenumabu 70 mg byly všechny oproti placebo signifikantně účinnější. Nejúčinnější terapií v primárním parametru byl oproti placebo galkanezumab 240 mg, dále fremanezumab 1x měsíčně, eptinezumab 300 mg, galkanezumab 120 mg, fremanezumab 1x za 3 měsíce, eptinezumab 100 mg a erenumab 140 mg (viz. Obr. č 1).

Obrázek č. 1 (22)



V sekundárním parametru bylo hodnoceno snížení frekvence záchvatů o $\geq 50\%$ (*response rate*; RR), přičemž terapie fremanezumabem, resp. eptinezumabem 300 mg byla s hraničním výsledkem účinnější

než erenumab 140 mg (RR 0,59; 95 % CrI 0,34 až 1,00; resp. RR 1,61; 95 % CrI 1,02 až 2,56). V parametru snížení frekvence záchvatů o ≥ 75 % nebyl mezi hodnocenými terapiemi zaznamenán signifikantní rozdíl. V hodnocených parametrech účinnosti byla dále zpracována analýza hodnotící léčbu léčivými látkami vážící se přímo na CGRP oproti léčbě, která se váže na receptor CGRP (erenumab). V parametru změny v počtu MDD, resp. snížení frekvence záchvatů o ≥ 50 % byla léčba léčivými látkami vážící se přímo na CGRP signifikantně účinnější než erenumab (MD -1,55; 95 % CrI -2,43 až -0,44; resp. RR 2,37; 95 % CrI 1,72 až 2,21), zatímco v případě snížení frekvence záchvatů o ≥ 75 % nebyl pozorován signifikantní rozdíl. V rámci bezpečnosti byl hodnocen výskyt NÚ a závažných NÚ, přičemž oproti placebo ani mezi jednotlivými hodnocenými intervencemi nebyl pozorován signifikantní rozdíl. (22)

Ústav k tomu uvádí, že v případě hodnocené intervence byla v metaanalýze Wang 2021 (21) zahrnuta data ze studií s převážně nepředlěčenými pacienty (studie PROMISE 1 a 2), zatímco v metaanalýze Wang 2022 (22) byla uvažována pouze klinická data s předlěčenými pacienty (studie DELIVER). Z důvodu nedostatku klinických dat nebylo možné provedení komparativních analýz pro pacienty s EM a CM zvlášť. Ústav hodnotí výsledky komparativní účinnosti (v parametru změny počtu MDD) a bezpečnosti léčby eptinezumabem oproti ostatním CGRP protilátkám jako srovnatelné pro naivní i předlěčené pacienty (21,22).

Také ČNS ve stanovisku ze dne 4. 10. 2022 (31) hodnotí účinnost a bezpečnost eptinezumabu jako srovnatelnou oproti dalším CGRP protilátkám (erenumabu, galkanezumabu a fremanezumabu) s obdobným postavením v klinické praxi.

Na základě shromážděných podkladů (zejména 21,22,23,25,31) Ústav vyhodnotil léčbu eptinezumabem jako terapii v zásadě terapeuticky zaměnitelnou s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím s léčbou léčivými přípravky s obsahem monoklonálních protilátek – antimigrenik (tj. erenumab, galkanezumab a fremanezumab).

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací. Ústav považuje klinický přínos eptinezumabu pro žadatelem navrženou cílovou populaci pro účely stanovení úhrady ze zdravotního pojištění za prokázaný.

Pacienti s kardiovaskulárním, neurologickým nebo nekontrolovaným/neléčeným psychiatrickým onemocněním byli z klinických studií s eptinezumabem vyloučeni. U těchto nemocných jsou jen omezené údaje o bezpečnosti. (1)

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Žadatel nepožaduje stanovení statusu vysoce inovativního léčivého přípravku.

Hodnocení Ústavu

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.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Profylaktická léčba migrény u dospělých, kteří trpí migrénou nejméně 4 dny v měsíci po selhání konvenčních antimigrenik.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem monoklonálních protilátek – antimigrenik, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

1,19 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky eptinezumab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb., na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC kód	Obvyklá denní terapeutická dávka (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (2)	Doporučené udržovací dávkování dle SmPC (1)	Dávkování dle evropského doporučení (25)
erenumab*	N02CD01	5,0000	1x denně	2,5 mg	70 mg/4 týdny nebo 140 mg/ 4 týdny	70 mg/měsíc nebo 140 mg/měsíc
galkanezumab**	N02CD02	4,0000	1x denně	4,0 mg	120 mg/měsíc	120 mg/měsíc
fremanezumab***	N02CD03	7,5000	1x denně	7,5 mg	225 mg/měsíc nebo 675 mg/	225 mg/měsíc nebo 675 mg/

					3 měsíce	3 měsíce
eptinezumab	N02CD05	1,1905	1x denně	-	100 mg/ 12 týdnů nebo 300 mg/ 12 týdnů	100 mg/ 3 měsíce nebo 300 mg/ 3 měsíce

**ODTD léčivé látky erenumab byla stanovena v individuálním správním řízení, sp. zn. SUKLS358588/2018 ve výši 5,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně. (17)*

*** ODTD léčivé látky galkanezumab byla stanovena v individuálním správním řízení, sp. zn. SUKLS30986/2020 ve výši 4,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně. (19)*

**** ODTD léčivé látky fremanezumab byla stanovena v individuálním správním řízení, sp. zn. SUKLS192075/2019 ve výši 7,5000 mg, frekvence dávkování 1x denně. (18)*

Definovaná denní dávka léčivé látky eptinezumab nebyla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) dosud stanovena. (2) Dle SmPC je doporučená dávka eptinezumabu 100 mg podávaných ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. Některým pacientům může prospívat dávka 300 mg podávaná ve formě intravenózní infuze každých 12 týdnů. (1) Česká i evropská doporučení (23,24,25,26) uvádí dávkování eptinezumabu 100 nebo 300 mg každé 3 měsíce intravenózně.

Ústav při stanovení ODTD vycházel z obvyklého dávkování uvedeného v SmPC léčivého přípravku, tj. 100 mg každých 12 týdnů.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD eptinezumabu ve výši 1,1905 mg s frekvencí dávkování 1x denně (100 mg/84 dnů).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

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 eptinezumab je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 140 (Antimigrenika) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivý přípravek podléhá regulaci maximální cenou.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Vychází z referenčního přípravku AIMOVIG 140MG INJ SOL 1X1ML a je ve výši 302,4805 Kč za ODTD.

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků (dále jen „posuzovaná skupina“) byly zařazeny léčivé přípravky (dále jen „přípravky“) dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2022 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků dostupných se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2022.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
erenumab	5,0000 mg	AIMOVIG 140MG INJ SOL 1X1ML	5860,58964000 Kč	28,00000000	Německo

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **erenumab** (ODTD 5,0000 mg)

Frekvence dávkování: 140 mg 1x za 28 dní

Interval: od 70 mg do 280 mg

5 mg (ODTD) 209,3068 Kč (5860,58964000 Kč/28,00000000)

140 mg (výchozí pro ODTD) 5860,5904 Kč (209,3068 Kč /5*140)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **eptinezumab** (ODTD 1,1905 mg)

Frekvence dávkování: 100 mg 1x za 12 týdnů

Interval: od 50 mg do 200 mg

1,1905 mg (ODTD) 209,3068 Kč

100 mg (výchozí pro ODTD) 17581,4196 Kč (209,3068 Kč /1,1905*100)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **fremanezumab** (ODTD 7,5000 mg)

Frekvence dávkování: 225 mg 1x za měsíc

Interval: od 112,5 mg do 450 mg

7,5000 mg (ODTD) 209,3068 Kč

225 mg (výchozí pro ODTD) 6279,2040 Kč (209,3068 Kč /7,5*225)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **galkanezumab** (ODTD 4,0000 mg)

Frekvence dávkování: 120 mg 1x za měsíc

Interval: od 60 mg do 240 mg

4 mg (ODTD) 209,3068 Kč

120 mg (výchozí pro ODTD) 6279,2040 Kč (209,3068 Kč /4*120)

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

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

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 30,80 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných ve Švédsku a Finsku.

Cena výrobce referenčního přípravku z průměru druhé a třetí nejnižší ceny je 8469,45293072 Kč.

Základní úhrada vypočtená z této ceny je 302,4805 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena výrobce za ODTD dostupných přípravků v České republice se silou v rámci intervalu náležejících do posuzované skupiny. Dostupným přípravkem s nejnižší cenou výrobce za ODTD v České republice je AJOVY 225MG INJ SOL 1X1,5ML, jeho cena za ODTD je ve výši 338,1913 Kč.

Úhrada za ODTD na základě průměru je nižší než cena za ODTD dostupného přípravku s nejnižší cenou za ODTD v České republice v posuzované skupině. Ústav stanovil základní úhradu ve výši průměru druhé a

třetí ceny referenčního přípravku.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
erenumab	5,0000 mg	AIMOVIG 140MG INJ SOL 1X1ML	8469,45293072 Kč	28,00000000	Švédsko Finsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **erenumab** (ODTD 5,0000 mg)

Frekvence dávkování: 140 mg 1x za 28 dní

Interval: od 70 mg do 280 mg

5 mg (ODTD) 302,4805 Kč (8469,45293072 Kč /28,00000000)

140 mg (výchozí pro ODTD) 8469,4540 Kč (302,4805 Kč /5*140)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **eptinezumab** (ODTD 1,1905 mg)

Frekvence dávkování: 100 mg 1x za 12 týdnů

Interval: od 50 mg do 200 mg

1,1905 mg (ODTD) 302,4805 Kč

100 mg (výchozí pro ODTD) 25407,8538 Kč (302,4805 Kč /1,1905*100)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **fremanezumab** (ODTD 7,5000 mg)

Frekvence dávkování: 225 mg 1x za měsíc

Interval: od 112,5 mg do 450 mg

7,5000 mg (ODTD) 302,4805 Kč

225 mg (výchozí pro ODTD) 9074,4150 Kč (302,4805 Kč /7,5*225)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **galkanezumab** (ODTD 4 mg)

Frekvence dávkování: 120 mg 1x za měsíc

Interval: od 60 mg do 240 mg

4 mg (ODTD) 302,4805 Kč

120 mg (výchozí pro ODTD) 9074,4150 Kč (302,4805 Kč /4*120)

Zdůvodnění pro aritmetický výpočet nebo výpočet pomocí koeficientu je uvedeno výše v postupu stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Léčivé látky posuzované skupiny jsou zařazeny do skupiny číslo 140 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (antimigrenika).

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML	31 932,77	25 407,85	31 237,94

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

V probíhajícím správním řízení Ústav posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku VYEPTI a konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část „Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků“) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem monoklonálních protilátek – antimigrenik s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím. Do této skupiny jsou nyní zařazeny léčivé látky erenumab (N02CD01), fremanezumab (N02CD03), galkanezumab (N02CD02) a eptinezumab (N02CD05).

S ohledem na způsob stanovení úhrady popsany v části „Stanovení výše úhrady“ s odkazem na ustanovení § 15 odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění není hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet vyžadováno.

Ústavu je nicméně z úřední činnosti známo, že ve správních řízeních o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků AIMOVIG vedeném pod sp. zn. SUKLS358588/2018 (17), AJOVY vedeném pod sp. zn. SUKLS192075/2019 (18) a EMGALITY vedeném pod sp. zn. SUKLS30986/2020 (19) byla mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami v předmětné indikaci uzavřena cenová ujednání o limitaci nákladů.

Při zohlednění cenového ujednání na LP AIMOVIG, AJOVY a EMGALITY známé Ústavu z úřední činnosti zůstává terapie LP VYEPTI nákladově efektivní.

Ústav nestanovuje předmětnému LP VYEPTI vyšší úhradu ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro LP AIMOVIG, resp. AJOVY, resp. EMGALITY. **Ústav konstatuje, že LP VYEPTI v posuzované indikaci lze považovat za nákladově efektivní intervenci a stanovení úhrady nepovede k navýšení dopadu na rozpočet.**

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Eptinezumab je hrazen u pacientů s diagnózou migréna, kteří před jeho iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 migrenózní dny/měsíc (MMD), a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Pacienti, kteří ve 3. měsíci terapie eptinezumabem nedosáhnou adekvátní terapeutické odpovědi (pokles minimálně o 50 % MMD v porovnání s výchozím stavem před nasazením eptinezumabu), nejsou dále hrazeni z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Terapie eptinezumabem není dále hrazena, pokud počet MMD v každém jednotlivém měsíci u 3 po sobě jdoucích měsíců byl větší než 50 % výchozí hodnoty MMD (před nasazením eptinezumabu).

Výčet zástupců jednotlivých skupin konvenční profylaktické medikace:

Sk. 1: topiramát

Sk. 2: valproát

Sk. 3: β -blokátory (metoprolol, bisoprolol, propranolol)

Sk. 4: antidepresiva (TCA, SNRI venlafaxin)

Sk. 5: blokátory Ca kanálu (flunarizin a cinarizin)

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku tyto podmínky úhrady: (úpravy oproti návrhu žadatele jsou podtrženy):

S

P: CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptid) monoklonální protilátky jsou hrazeny u pacientů s diagnózou migréna, kteří před jejich iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 migrenózní dny/měsíc (MMD), a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Pacientům, kteří ve 3. měsíci terapie monoklonální protilátkou proti CGRP nedosáhnou adekvátní terapeutické odpovědi (pokles minimálně o 50 % MMD v porovnání s výchozím stavem před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP), není léčba dále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Terapie monoklonální protilátkou proti CGRP není dále hrazena, pokud počet MMD v každém jednotlivém měsíci u 3 po sobě jdoucích měsíců byl větší než 50 % výchozí hodnoty MMD (před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP). Léčba eptinezumabem je z prostředků zdravotního pojištění hrazena v maximální dávce 100 mg/12 týdnů.

Výčet zástupců jednotlivých skupin konvenční profylaktické medikace:

Sk. 1: topiramát

Sk. 2: valproát

Sk. 3: β -blokátory (metoprolol, bisoprolol, propranolol)

Sk. 4: antidepresiva (TCA, SNRI venlafaxin)

Sk. 5: blokátory Ca kanálu (flunarizin a cinarizin)

Odůvodnění podmínek úhrady

Odůvodnění preskripčního omezení:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Odůvodnění indikačního omezení:

Ústav stanovil obsahově stejné indikační omezení LP VYEPTI jako mají terapeuticky zaměnitelné LP s obsahem erenumabu (LP AIMOVIG), galkanezumabu (LP EMGALITY) a fremanezumabu (LP AJOVY), kterým byly podmínky úhrady pravomocně stanoveny v rámci individuálních správních řízení vedených Ústavem pod sp. zn. SUKLS358588/2018 (17), SUKLS192075/2019 (18) a SUKLS30986/2020 (19). Podrobné odůvodnění indikačního omezení LP AIMOVIG, LP AJOVY a LP EMGALITY je uvedeno v pravomocných rozhodnutích vydaných dne 30. 12. 2019 pod sp. zn. SUKLS358588/2018 (17), dne 30. 3. 2020 pod SUKLS192075/2019 (18) a dne 9. 9. 2020 pod sp. zn. SUKLS30986/2020 (19).

Ústav dále stanovil formální úpravu znění indikačního omezení, kdy místo léčivé látky je uvedeno souhrnné označení skupiny terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků podle mechanismu účinku („*monoklonální protilátky proti CGRP*“).

S ohledem na efektivní vynakládání nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění Ústav stanovil indikační omezení LP VYEPTI pro léčbu v maximální dávce 100 mg 1x za 12 týdnů. Ústav k tomu dodává,

že pro léčbu eptinezumabem v dávce 300 mg 1x za 12 týdnů nejsou splněny podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K výroku č. 1

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil** léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

maximální cenu ve výši 27 747,13 Kč.

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro posuzovaný přípravek stanovena maximální cena výrobce dle **ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) tohoto zákona.**

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 přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2022.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Německo, Chorvatsko, Dánsko).

Návrh žadatele (33 000,00 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0255449	VYEPTI 100MG INF CNC SOL 1X1ML	27 747,13 Kč	32 076,08 Kč

K výroku č. 2

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0255449	VYEPTI	100MG INF CNC SOL 1X1ML

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem monoklonálních protilátek – antimigrenik.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, 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 v zásadě terapeuticky

zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem monoklonálních protilátek – antimigrenik, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **úhradu** ze zdravotního pojištění **ve výši 25 407,85 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 léčivého přípravku VYEPTI, doplněk názvu 100MG INF CNC SOL 1X1ML, kód SUKL 0255449 (25 407,85 Kč), je nižší než návrh žadatele (31 932,77 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptid) monoklonální protilátky jsou hrazeny u pacientů s diagnózou migréna, kteří před jejich iniciálním podáním mají v průměru za poslední 3 měsíce více než 4 migrenózní dny/měsíc (MMD), a to po selhání (nedostatečné účinnosti) nebo intoleranci minimálně 2 zástupců rozdílných skupin konvenční profylaktické medikace, z nichž alespoň 1 lék musí být antikonvulzivum (topiramát nebo valproát), pokud k nim pacient není kontraindikován.

Pacientům, kteří ve 3. měsíci terapie monoklonální protilátkou proti CGRP nedosáhnou adekvátní terapeutické odpovědi (pokles minimálně o 50 % MMD v porovnání s výchozím stavem před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP), není léčba dále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Terapie monoklonální protilátkou proti CGRP není dále hrazena, pokud počet MMD v každém jednotlivém měsíci u 3 po sobě jdoucích měsíců byl větší než 50 % výchozí hodnoty MMD (před nasazením monoklonální protilátky proti CGRP). Léčba eptinezumabem je z prostředků zdravotního pojištění hrazena v maximální dávce 100 mg/12 týdnů.

Výčet zástupců jednotlivých skupin konvenční profylaktické medikace:

Sk. 1: topiramát

Sk. 2: valproát

Sk. 3: β -blokátory (metoprolol, bisoprolol, propranolol)

Sk. 4: antidepresiva (TCA, SNRI venlafaxin)

Sk. 5: blokátory Ca kanálu (flunarizin a cinarizin)

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady uvedenému léčivému přípravku tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích 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 ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová
koordinátor správních řízení
pověřena vedením 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 22. 3. 2023
Vyhотовeno dne 29.3.2023

Za správnost vyhotovení: Klára Krkonošková BA (Hons)