

V Praze dne 19.3.2020

**Podnět ke změně opatření obecné povahy stanovení výše a podmínky úhrady individuálně
připravovaných radiofarmak**

Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku FLUOROCHOLINE (18F) UJV s obsahem 18F-fluoromethylcholinu (dále jen „předmětný léčivý přípravek“), společnost ÚJV Řež, a. s., IČ 46356088, Hlavní 130, Řež, 250 68 Husinec, Česká Republika (dále jen „podatel“) podává v souladu s § 42 a § 174 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád u věcně příslušného správního úřadu - Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) (k tomu viz § 15 odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění) tento podnět ke změně opatření obecné povahy stanovení výše a podmínky úhrady individuálně připravovaných radiofarmak.

Dle Seznamu individuálně připravovaných LP, transfuzních přípravků a radiofarmak k 1.1.2020, publikovaného Ústavem na jeho webových stránkách, je 18F-fluoromethylcholin hrazen v rámci diagnostického výkonu provedeného při výkonu ambulantní zdravotní péče a účtován zdravotní pojišťovně v rámci diagnostického výkonu, přičemž, není-li započten do hodnoty výkonu, účtuje se spolu s příslušným diagnostickým výkonem jako zvlášť účtovaný přípravek.

Hrazenými indikacemi 18F-fluoromethylcholinu jsou tyto indikace:

Individuálně připravované radiofarmakum pro diagnostiku pouze na specializovaných pracovištích pomocí PET, resp. PET/CT skenerů určené:

- 1) k diagnostice metastáz v případě karcinomu prostaty, kdy je diagnostikován lokální rozsah nádoru a není prokázáno uzlinové postižení a nelze s dostatečnou přesností určit přítomnost metastáz scintigrafickým vyšetřením skeletu;*
- 2) k lokalizaci metastatických lézí dobře diferencovaného hepatocelulárního karcinomu nebo k diagnostice hepatocelulárního karcinomu;*
- 3) k charakteristice jaterních uzlíků anebo zjišťování stádia změn při detekci lézí hepatocelulárního karcinomu, neposkytuje-li metoda PET s fludeoxyglukozou (18F FDG) dostatečnou průkaznost anebo je-li plánována chirurgická léčba či transplantace.*

I. Změna SPC

U předmětného léčivého přípravku došlo ke změně SPC, když v části terapeutických indikací došlo

- ke změně – rozšíření již hrazené indikace, což se projevilo na změně původního znění „detekce kostních metastáz karcinomu prostaty u vysoce rizikových pacientů“, jež se nahradilo novým širším zněním „počáteční staging karcinomu prostaty u pacientů se středním a vysokým rizikem a lokalizace recidivy a metastáz karcinomu prostaty“ a**

- **k přidání nové, dosud tedy nehrazené indikace ve znění „lokalizace adenomu či hyperplázie příštítných tělísek při podezření na primární hyperparatyreózu“.**

II. Hyperparatyreóza

Podatel žádá o úhradu v nově registrované indikaci předmětného léčivého přípravku „lokalizace adenomu či hyperplázie příštítných tělísek při podezření na primární hyperparatyreózu“.

- Podatel se odkazuje na dokument „**Podnět úhrada_HPTH_FCH**“ (2), který byl pro účely podání tohoto podnětu zpracován předsedou České společnosti nukleární medicíny, panem doktorem Zogalou, z něhož jako podstatné podatel pro podporu svého návrhu uvádí:
 - Hyperparatyreóza (HPTH), je zvýšená funkce příštítných tělísek (PT) s nadprodukcí parathormonu, která vede ke zvýšení hladin vápníku v krvi a k širokému spektru orgánových poškození. Nejčastěji vzniká na podkladě adenomu či hyperplázie příštítných tělísek a představuje závažný zdravotní problém. Jeho definitivní vyřešení je možné prakticky jen chirurgickým zákrokem – odstraněním hyperfunkčního tělíska. Lokalizace zbytnělého PT je možná pomocí konvenčních zobrazovacích metod. Důležité je, že i v případech, kdy konvenční zobrazovací metody nejsou úspěšné, je přesnost lokalizace pomocí FCH PET/CT až 90 % [1-4]. FCH je radiofarmakum (RF) klasicky používané pro specifickou diagnostiku karcinomu prostaty.***
 - Při komplexním zvážení potenciálního přínosu, ekonomických a logistických hledisek by se PET/CT s FCH v současné době nemělo stát rutinní primární diagnostickou metodou u všech případech PHPT, ale ve specifických situacích, zejména u pacientů s těžkou, symptomatickou PHPT (vysoká hyperkalcémie), u kterých selhalo konvenční zobrazování, je FCH PET nejefektivnější diagnostickou alternativou kombinující přednosti dvou modalit – funkčního zobrazení pomocí PET a přesného anatomického detailu pomocí CT, popř. MR. Za předpokladu, že vyšetření první volby dokáže naplnit potřebu lokalizace zdroje HPTH v nadpoloviční většině případů, v druhé linii diagnostiky lze považovat za nejrationálnější přístup nabídnout pacientovi metodu sice nákladnější, ale s potenciálem nejvyšší diagnostické přesnosti, tedy FCH PET (návrh indikačního omezení tak zní: „K lokalizaci adenomu či hyperplázie příštítných tělísek při podezření na primární hyperparatyreózu s výhledem chirurgického řešení při nekonkluzivním závěru ultrasonografie a jedné další zobrazovací metody (scintigrafie, CT, popř. MR).“).***
 - V rámci srovnání nákladové zátěže jednotlivých přístupů je v první řadě nutné zvažovat náklady spojené s operací bez předoperační lokalizace, tedy bilaterální krční explorací (BKE). Studie nákladové efektivity zaměřené na přínos FCH PET v této situaci k dispozici nejsou. Lze však najít analogii v podobných pracech srovnávajících cost-efektivitu BKE se scintigrafií, popř. USG, a které konstatují pro případy provedení operace s úspěšnou lokalizací nižší nákladovost než pro BKE bez spolehlivé topizace patologického PT [5].***
 - Při odhadu počtu pacientů indikovaných pro vyšetření PET s FCH dle navrhovaného kritéria vycházíme z počtu provedení modality nejčastěji používané v první linii diagnostiky HPTH, tedy scintigrafie. Dle dat České společnosti nukleární medicíny (ČSNM) je toto vyšetření prováděno v počtu **1200-1400 výkonů ročně. Nekonkluzivní nálezy tvoří cca. 20 %*****

Pokročilá zobrazovací diagnostika má smysl pouze u pacientů, u kterých se zvažuje operační řešení. Horní strop odhadu počtu FCH PET v rámci druhé linie vyšetřování lze tedy předpokládat pro cca. 200 pacientů v ČR ročně.

- v. Pro kalkulaci úhrady uvažujeme úhradu za 1 MBq stanovenou pro ZÚLP 2101 (fluorometylcholin). Při provedení výše uvedeného odhadovaného počtu 200 vyšetření by roční navýšení zátěže pro systém veřejného zdravotního pojištění znamenalo pro FCH PET/CT 2 904 000 bodů za výkony a 2 206 000 Kč za ZÚLP. Pro FCH PET/MRI pak 2 949 800 bodů, ZÚLP shodně. Zřejmě by došlo k poklesu úhrad za ostatní metody, které by nebylo nutné provádět, díky přesné předoperační lokalizaci by se měla snížit perioperační morbidita a výskyt komplikací, tedy i nákladovost operační péče. Aproximace těchto hodnot by však byla vysoce spekulativní.

Podatel předem děkuje za zahájení řízení o návrhu opatření obecné povahy nebo za sdělení ve lhůtě 30 dnů ode dne, kdy tento podnět Ústav obdrží, že nebyly shledány důvody k zahájení řízení. Podatel je připraven v případě potřeby doplnit podnět, tedy poskytnout součinnost při obstarávání dalších podkladů, dozná-li Ústav, že jsou nezbytné pro kladné posouzení podnětu.



.....
Lukáš Pech

Osoba zmocněná k jednání se SÚKL
QA/RA manažer divize Radiofarmaka
ÚJV Řež, a. s.

ÚJV Řež, a. s.
12

Přílohy:

1. Kalkulační list 18F-fluoromethylcholin
2. Podnět úhrada_HPTH_FCH

Podnět pro stanovení úhrady radiofarmaka Fluorocholine ÚJV pro lokalizační diagnostiku zdroje hyperparatyreózy

1. Úvod

Primární hyperparatyreóza (PHPT), je zvýšená funkce příštítných tělísek (PT) spojená s nadprodukcí parathormonu, která vede ke zvýšení hladin vápníku v krvi a k širokému spektru orgánových poškození. Nejčastěji vzniká na podkladě adenomu či hyperplázie příštítných tělísek a představuje závažný zdravotní problém. Jeho definitivní vyřešení je možné prakticky jen chirurgickým zákrokem – odstraněním hyperfunkčního tělíska. Úspěšné provedení chirurgického výkonu však závisí na jeho spolehlivé předoperační lokalizaci, která umožňuje cílený výkon. Přesná předoperační lokalizace patologického příštítného tělíska minimalizuje operační komplikace, zkracuje rekonvalescenci a zamezí vzniku sekundárních nákladů na zdravotní péči.

Lokalizace zbytnělého PT je možná pomocí konvenčních zobrazovacích metod – ultrasonografie (USG), scintigrafie, vícefázová výpočetní tomografie (4D CT), magnetická rezonance (MR). Úspěšné lokalizaci PT se u těchto metod dosahuje u cca. 70–80 % případů. U zbývajících částí pacientů metody neposkytují dostatečně spolehlivý, konkluzivní výsledek.

V poslední době byla publikována řada studií prokazujících, že pro detekci zbytnělého, hyperfunkčního příštítného tělíska lze s vysokou přesností užít pozitronovou emisní tomografii (PET) v kombinaci s CT (PET/CT), popř. s MR (PET/MR) s radiofarmakem ¹⁸F-fluorometylcholinem (FCH). Důležité je, že i v případech, kdy konvenční zobrazovací metody nejsou úspěšné, je přesnost lokalizace pomocí FCH PET/CT až 90 % [1-4]. FCH je radiofarmakum (RF) klasicky používané pro specifickou diagnostiku karcinomu prostaty. Kumulace jednoznačných literárních zkušeností vedla k zařazení nové indikace lokalizace zdroje PHPT do SPC přípravku Fluorocholine ÚJV. Předmětem podnětu je úhrada fluorometylcholinu jako ZÚLP pro PET k detekci zdroje PHPT ze systému veřejného zdravotního pojištění.

2. Zdůvodnění žádosti

Přesná předoperační lokalizace patologického PT je předpokladem úspěšného provedení chirurgického výkonu s nízkým výskytem komplikací.

Neuspěje-li u pacientů s PHPT předoperační lokalizační diagnostika, hrozí jim nenalezení patologického příštítného tělíska (selhání operačního výkonu), tím pádem i zdražení léčby ve smyslu pokračování komplikací PHPT. Rostou náklady na další péči (zobrazovací diagnostika, reoperace). Naopak správná lokalizace umožňuje cílený výkon – tj. kratší operace, kratší celková anestezie, kratší doba hospitalizace, nižší spotřeba analgetik pooperačně, snižuje se výskyt pooperačních komplikací, což vše v důsledku může vést k významné úspoře nákladů na zdravotní péči.

Při komplexním zvážení potenciálního přínosu, ekonomických a logistických hledisek by se PET s FCH v současné době nemělo stát rutinní primární diagnostickou metodou u všech případů PHPT, ale ve specifických situacích, zejména u pacientů s těžkou, symptomatickou PHPT (vysoká hyperkalcémie), u kterých selhalo konvenční zobrazování, je FCH PET nejefektivnější diagnostickou alternativou kombinující přednosti dvou modalit – funkčního zobrazení pomocí PET a přesného anatomického detailu pomocí CT, popř. MR. Za předpokladu, že vyšetření první volby dokáže naplnit potřebu lokalizace zdroje PHPT v nadpoloviční většině případů, v druhé linii diagnostiky lze považovat za nejracionalnější přístup nabídnout pacientovi metodu sice nákladnější, ale s potenciálem nejvyšší diagnostické přesnosti, tedy FCH PET.

3. Návrh rozšíření indikačního omezení „P“

Navrhujeme rozšíření stávajícího indikačního omezení „P“ individuálně připravovaného radiofarmaka FCH tak, aby bylo hrazeno při použití jako modalita druhé volby pro lokalizační diagnostiku zdroje PHPT, přičemž jako snadno dostupný a nákladově nenáročný standard by měla vždy být provedena USG (i když její záchytnost je v celkovém kontextu relativně nízká), v tomto znění:

„K lokalizaci adenomu či hyperplázie příštítných tělísek při podezření na primární hyperparatyreózu s výhledem chirurgického řešení při nekonkluzivním závěru ultrasonografie a jedné další zobrazovací metody (scintigrafie, 4D CT, popř. MR).“

4. Farmakoeconomická rozvaha

Při odhadu počtu pacientů indikovaných pro vyšetření PET s FCH dle navrhovaného kritéria vycházíme z počtu provedení modalit nejčastěji používané v první linii diagnostiky HPTH, tedy scintigrafie. Dle dat České společnosti nukleární medicíny (ČSNM) je toto vyšetření prováděno v počtu 1200–1400 výkonů ročně. Negativní/nekonkluzivní nálezy tvoří cca. 20 %. Pokročilá zobrazovací diagnostika má smysl pouze u pacientů, u kterých se zvažuje operační řešení. Horní strop odhadu počtu FCH PET v rámci druhé linie vyšetřování lze tedy předpokládat pro cca. 200 pacientů v ČR ročně.

V rámci srovnání nákladové zátěže jednotlivých přístupů je v prvé řadě nutné zvažovat náklady spojené s operací bez předoperační lokalizace, tedy necílenou bilaterální krční explorací (BKE). Studie nákladové efektivity zaměřené na přínos FCH PET v této situaci k dispozici nejsou. Lze však najít analogii v podobných pracích srovnávajících cost-efektivitu BKE se scintigrafií, popř. USG, a které konstatují pro případy provedení operace s úspěšnou předoperační lokalizací patologického PT nižší nákladovost než pro BKE bez spolehlivé topizace patologického PT [5].

Za možné komparátory FCH PET lze v dané situaci považovat ostatní zobrazovací modalit nad rámec USG. V rámci snahy o lokalizaci patologického PT dochází k jejich různým kombinacím, dle zvyklostí pracovišť a lokální dostupnosti. Přehled celkových nákladů na jednotlivá vyšetření je prezentován v níže uvedené tabulce. Provedení FCH PET v naprosté většině případů vyřeší problém daného pacienta ihned v rámci jednoho sezení, na rozdíl od limitovaného přínosu ostatních metod, který může vyústit v jejich řetězení při nekonkluzivních nálezech. Dochází tak k nárůstu vyšetřovacího času, ev. radiační zátěže, absenci pacientů v pracovním procesu a zvýšení psychosociálního stresu při prolongovaném vyšetřovacím procesu s nejistými výsledky. Významnou výhodou hybridního vyšetření pomocí FCH PET je provedení dvou modalit v jedné době [6]. Podmiňování úhrady FCH PET předchozím provedením kompletního spektra konvenčního zobrazování by v tedy v určitém aspektu vedlo ke zbytečnému dublování shodného typu vyšetření.

Modalita	Výkony	Počet	ZÚLP	Množ.	bodů	Kč
Scintigrafie (MIBI + ^{99m}Tc)						
	47153	1	2027	700	2 052	3 626
			2015	200		498
	47269	1			1 835	
Celkem					3 887	4 124
Vícefázové CT (4D CT)						
	89611	1	200441	0,05	2 162	887
	89617	1			1 299	
Celkem					3 461	887
Magnetická rezonance						
	89713	1	224127	14	5 166	1180
	89725	1			2 742	
Celkem					7 908	1 180
PET/CT s FCH						
	47355	1	2101	150	14 521	11 030
Celkem					14 521	11 030
PET/MR s FCH						
	47357	1	2101	150	14 749	11 030
Celkem					14 749	11 030

5. Předpokládaná zátěž pro systém zdravotního pojištění

Pro kalkulaci úhrady uvažujeme úhradu za 1 MBq stanovenou pro ZÚLP 2101 (¹⁸F-fluorometylcholin). Při provedení výše uvedeného odhadovaného maximálního počtu 200 vyšetření by roční navýšení zátěže pro systém veřejného zdravotního pojištění znamenalo pro FCH PET/CT a FCH PET/MR 2 904 000–2 949 000 bodů za výkony (dle distribuce mezi modalit, převažovat bude patrně PET/CT) a 2 206 000 Kč za ZÚLP. Zřejmě by došlo k poklesu úhrad za ostatní metody, které by nebylo nutné provádět. Díky přesné předoperační lokalizaci by se měla snížit perioperační morbidita a výskyt komplikací, tedy i nákladovost operační péče. Aproximace těchto hodnot by však byla vysoce spekulativní.

V současnosti je úhrada FCH pro PET u HPTH možná pouze v režimu mimořádné úhrady dle §16 Zák. 28/1997 Sb. Je takto plátcí akceptována, po zařazení této indikace do SPC volně přístupného přípravku se však tento způsob jeví jako provizorní. Podnět byl konzultován s Výborem ČSNM. ČSNM při hledání systémového řešení úhrady tohoto vyšetření získala podpůrná stanoviska České endokrinologické společnosti ČLS JEP a České chirurgické společnosti ČLS JEP.

6. Literatura

1. Boccalatte, L.A., et al., *Usefulness of 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography-Computed Tomography in Locating Lesions in Hyperparathyroidism: A Systematic Review*. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2019.
2. Treglia, G., et al., *Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(3): p. 751-765.
3. Grimaldi, S., et al., *Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of (18)F-Fluorocholine PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(10): p. 1772-1780.

4. Zajickova, K., D. Zogala, and J. Kubinyi, *Parathyroid imaging by (18)F-fluorocholine PET/CT in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional methods: clinico-pathological correlations*. *Physiol Res*, 2018. **67**(Suppl 3): p. S551-S557.
5. Ruda, J.M., B.C. Stack, Jr., and C.S. Hollenbeak, *The cost-effectiveness of additional preoperative ultrasonography or sestamibi-SPECT in patients with primary hyperparathyroidism and negative findings on sestamibi scans*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006. **132**(1): p. 46-53.
6. Piccardo, A., et al., *Additional value of integrated (18)F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. **46**(3): p. 766-775.

KÓD IPLP	0002101
Název přípravku	18F -Fluoromethylcholin inj.
Plný název	
Alternativní název	
ATC	V09IX07
Měrná jednotka	MBq
Skupina radiofarmak	pozitronové radiofarmakum /PRF/ - radiofarmakum s poločasem přeměny kratším než 2 hodiny
Klinické využití	0,80
Korekční faktor	0,5500
Velikost balení	3 176,44
Počet příprav z balení (= počet pacientů)	4,0
Průměrná cena za 1 MBq	31,92
Přímé materiálové náklady (PMN) celkem v Kč	39,18
PMN/1 MBq v Kč	0,05
Limit	P
Omezení	D
Úhrada nákladů na RF v Kč/1 MBq	72,59
Úhrada nákladů na čas pracovníků v Kč/1 MBq	0,31
Úhrada nákladů na přístrojové využití v Kč/1 MBq	0,44
Úhrada režijních nákladů v Kč/1 MBq	0,19
Celkem úhrada v Kč/ 1 MBq	73,53

Indikační omezení

Vyžaduje pracoviště odbornosti nukleární medicína (odb. 407).

Individuálně připravované radiofarmakum pro diagnostiku pouze na specializovaných pracovištích pomocí PET, resp. PET/CT skenerů určené:

- 1) k diagnostice metastáz v případě karcinomu prostaty, kdy je diagnostikován lokální rozsah nádoru a není prokázáno uzlinové postižení a nelze s dostatečnou přesností určit přítomnost metastáz scintigrafickým vyšetřením skeletu,
- 2) k lokalizaci metastatických lézí dobře diferencovaného hepatocelulárního karcinomu nebo k diagnostice hepatocelulárního karcinomu,
- 3) k charakteristice jaterních uzlíků anebo zjišťování stádia změn při detekci lézí hepatocelulárního karcinomu, neposkytuje-li metoda PET s fludeoxyglukozou (18F FDG) dostatečnou průkaznost anebo je-li plánována chirurgická léčba či transplantace.

Využití:	jako samostatné RF k výkonům:
Kód výkonu	Doporučené rozmezí aplik. objemu RF v MBq
47351	200 - 600
47353	200 - 600
47355	200 - 600

Od: [David Zogala](#)
Komu: [Vysekalová Eva](#)
Predmet: Re: podnet FCH
Datum: pátek 3. dubna 2020 19:05:52
Prilohy: [image001.png](#)
[image003.png](#)

Vážená paní Vysekalová,

CSNM nemá k zaslaným textům podnetu pro stanovení úhrady použití Fluorocholinu při diagnostice hyperparatyreózy připomínky, jedná se velmi potřebné vyšetření a jeho úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění plně podporujeme.

Děkuji.

S pozdravem

prim. MUDr. David Zogala

Česká společnost nukleární medicíny CLS JEP / Czech Society of Nuclear Medicine
předseda / president

pá 27. 3. 2020 v 14:43 odesílatel Vysekalová Eva <Eva.Vysekalova@sukl.cz> napsal:

Vážený pane primáři,

dovoluji si Vás požádat o potvrzení/stanovisko k přiloženému dokumentu, který je součástí podnetu ÚJV k rozšíření indikací v rámci připravovaného návrhu opatření obecné povahy.

Děkuji za spolupráci

Bc. Eva Vysekalová

Vedoucí odd. přípravy komplexních podkladů a analýz

Sekce cenové a úhradové regulace

Stará 25, 602 00 Brno



STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU
LÉCIV

Telefon: +420 272 185 408
Mobil: +420 724 917 105

eva.vysekalova@sukl.cz
www.sukl.cz