



Vyvěšeno dne: 10. 1. 2022

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 účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g, § 39h a § 39i odst. 1 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

TAKEDA PHARMA A/S

IČ: 16406899

Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand

Dánské království

Zastoupena:

Takeda Pharmaceuticals Czech republic s.r.o.

IČ: 60469803

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

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

takto:

Ústav na základě žádosti o změnu výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0219151	NINLARO	2,3MG CPS DUR 3(3X1)
0219152	NINLARO	3MG CPS DUR 3(3X1)
0219153	NINLARO	4MG CPS DUR 3(3X1)

doručené dne **1. 7. 2021** společností:

TAKEDA PHARMA A/S

IČ: 16406899

Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand

Dánské království

*Zastoupena:***Takeda Pharmaceuticals Czech republic s.r.o.**

IČ: 60469803

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

(dále jen „žadatel“)

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

1.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0219151	NINLARO	2,3MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto léčivému přípravku **mění podmínky úhrady** ze zdravotního pojištění **takto:**

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresu

onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

2.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0219152	NINLARO	3MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**

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

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

3.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **nezařazuje** léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0219153	NINLARO	4MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **mění úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**

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

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresse onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevu nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:

Dne 1. 7. 2021 Ústav obdržel žádost žadatele o změnu výše a podmínek úhrady léčivých přípravků:

Kód SÚKL:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0219151	NINLARO	2,3MG CPS DUR 3(3X1)
0219152	NINLARO	3MG CPS DUR 3(3X1)
0219153	NINLARO	4MG CPS DUR 3(3X1)

(dále jen „NINLARO“)

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení pod sp. zn. SUKLS192543/2021.

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 neobdržel Ústav žádná podání účastníků řízení.

Dne 23. 7. 2021 Ústav do spisu vložil pod č. j. sukl212918/2021 cenové reference a další podklady pro stanovení výše úhrady.

Dne 22. 9. 2021 Ústav vydal první hodnotící zprávu, č. j. sukl266125/2021, ve které navrhl léčivému přípravku NINLARO podmínky úhrady v požadované indikaci nerozšířit. Zároveň Ústav ukončil

shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl266132/2021 ze dne 22. 9. 2021. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne **29. 9. 2021** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém žádal o přerušení řízení na dobu nezbytně nutnou na jednání s plátcí za účelem potvrzení limitačních ujednání, předběžně do 15. 10. 2021 nebo do doby zaslání potvrzení o ukončení ujednání.

Dne **30. 9. 2021** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl273336/2021 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **11. 10. 2021** Ústav obdržel podání žadatele obsahující další (v pořadí druhou) žádost o přerušení řízení, a to na dobu nezbytně nutnou, předběžně do 15. 11. 2021. Žadatel uvedl, že s ohledem na další průběh správního řízení potřebuje více času na zajištění potřebné dokumentace.

Dne **11. 10. 2021** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl281978/2021 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **10. 11. 2021** Ústav obdržel podání žadatele obsahující další (v pořadí třetí) žádost o přerušení řízení, a to na dobu nezbytně nutnou, předběžně do 15. 12. 2021. Žadatel uvedl, že s ohledem na další průběh správního řízení potřebuje více času na zajištění potřebné dokumentace.

Dne **11. 11. 2021** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl309276/2021 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **14. 12. 2021** Ústav obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že pro posuzované léčivé přípravky NINLARO má se žadatelem uzavřeno finanční ujednání. Zároveň účastník Svaz uvádí, že souhlasí se stanovením výše a podmínek úhrady pro širší definovanou cílovou skupinu pacientů.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka Svaz na vědomí.

Dne **14. 12. 2021** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém informuje Ústav, že finalizuje jednání se žadatelem a současně žádá Ústav o stanovení lhůty 30 dní k provedení úkonu. Účastník VZP zároveň uvádí, že o výsledku jednání bude Ústav neprodleně informovat.

Ústav vzal výše uvedené podání účastníka VZP na vědomí.

Dne **15. 12. 2021** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém s ohledem na snížení maximální ceny léčivých přípravku NINLARO (SÚKL kódy 0219151 a 0219152) ve správním řízení sp. zn. SUKLS277902/2021 žádá o stanovení úhrady ve stejné výši pro všechny síly (flat úhrada) tak, jak

navrhuje v žádosti. Žadatel zároveň informuje Ústav, že finalizuje jednání s účastníkem VZP a v této souvislosti žádá Ústav o stanovení lhůty k doložení požadovaných skutečností.

Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí. K uvedenému Ústav doplňuje, že dle ustanovení § 20 odst. 2 Vyhlášky 4. 376/2011 Sb. se u přípravků nezařazených do referenční skupiny, jejichž cena výrobce podléhá regulaci stanovením maximální ceny a je stejná za jednotku lékové formy pro všechny síly přípravku hrazené ze zdravotního pojištění se „úhrada stanoví ve stejné výši pro všechny síly posuzovaného přípravku tak, aby poměr úhrady k ceně přípravku byl konstantní.“ V případě posuzovaných léčivých přípravků NINLARO je ke dni vydání tohoto dokumentu splněna podmínka stejné výše maximální ceny pro všechny hrazené síly přípravku na základě nabytí právní moci snížení maximální ceny ve správním řízení sp. zn. SUKLS277902/2021¹⁶. Tato skutečnost je tedy v tomto dokumentu ve způsobu stanovení úhrady zohledněna (viz část „Stanovení výše úhrady a také dokument č. j. sukl256/2022 založený do spisu dne 3. 1. 2022).

Dne **16. 12. 2021** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 16. 12. 2021 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **16. 12. 2021** Ústav vydal sdělení, kterým poskytl žadateli a účastníkovi VZP lhůtu v délce 30 dní ode dne doručení sdělení k doložení skutečnosti, resp. vyjádření, že mezi žadatelem a účastníkem VZP bylo uzavřeno finanční ujednání týkající se širě definované cílové populace, pro které je žádaná úhrada.

Dne **29. 12. 2021** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém sděluje, že se žadatelem uzavřel smluvní ujednání limitující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem, která zajišťují nákladovou efektivitu a limitují dopad na rozpočet prostředků veřejného zdravotního pojištění. Účastník VZP tak souhlasí s rozšířením podmínek úhrady léčivého přípravku NINLARO.

Ústav vzal výše uvedené vyjádření účastníka VZP na vědomí.

Dne **7. 1. 2022** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl4848/2022, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl4819/2022 ze dne 7. 1. 2022. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Dne **7. 1. 2022** Ústav obdržel podání žadatele a účastníků řízení Svaz a VZP, ve kterém se vzdávají práva na vyjádření se ke druhé hodnotící zprávě.

Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků řízení na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků (Ninlaro0. 2020 [Cit. 20. 10. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. List of medicinal products for rare diseases in Europe. March 2021. [Cit. 5. 8. 2021]. Dostupné z: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
3. Definition of multiple myeloma. Dostupné na: <https://www.themmr.org/multiple-myeloma/what-is-multiple-myeloma/multiple-myeloma-definition/>
4. Dušek L, Mužík J, Gelnatová E, Fínek J, Vyzula R, Abrahámová J. Incidence a mortalita nádorových onemocnění v České republice. Dostupné na: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/158/3681.pdf>
5. Hájek, Transfuze a hematologie dnes Supplement duben 2018. [Cit. 20. 10. 2020] Dostupné z: http://www.myeloma.cz/res/file/guidelines/TRANSFUZE_SUPLEMENTUM_2018.pdf
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33549387.
7. Moreau P, Kumar SK, San Miguel J, Davies F, Zamagni E, Bahlis N, Ludwig H, Mikhael J, Terpos E, Schjesvold F, Martin T, Yong K, Durie BGM, Facon T, Jurczyszyn A, Sidana S, Raje N, van de Donk N, Lonial S, Cavo M, Kristinsson SY, Lentzsch S, Hájek R, Anderson KC, João C, Einsele H, Sonneveld P, Engelhardt M, Fonseca R, Vangsted A, Weisel K, Baz R, Hungria V, Berdeja JG, Leal da Costa F, Maiolino A, Waage A, Vesole DH, Ocio EM, Quach H, Driessen C, Bladé J, Leleu X, Riva E, Bergsagel PL, Hou J, Chng WJ, Mellqvist UH, Dytfeld D, Harousseau JL, Goldschmidt H, Laubach J, Munshi NC, Gay F, Beksac M, Costa LJ, Kaiser M, Hari P, Boccadoro M, Usmani SZ, Zweegman S, Holstein S, Sezer O, Harrison S, Nahi H, Cook G, Mateos MV, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Richardson PG. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol.* 2021 Mar;22(3):e105-e118. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30756-7. PMID: 33662288. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma v 7.2021
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Multiple Myeloma v 4.2022
9. Rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS217390/2020 o stanovení výše a podmínek trvalé úhrady LP NINLARO ze dne 3. 6. 2021, které nabylo právní moci dnem 8. 6. 2021
10. Maiese EM, Ainsworth C, Le Moine JG, Ahdesmäki O, Bell J, Hawe E. Comparative Efficacy of Treatments for Previously Treated Multiple Myeloma: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther.* 2018 Mar;40(3):480-494.e23. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.01.014. Epub 2018 Feb 28. Review. PubMed PMID: 29500140
11. Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, Fahrbach K, Gaudig M, Slavcev M, Dearden L, Lam A. A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018 Mar;18(3):163-173.e6. doi: 10.1016/j.clml.2017.12.011. Epub 2018 Jan 5. PMID: 29456035.

12. Cantillana-Suárez MG, Galván-Banqueri M, Artacho-Criado S, Sánchez-Fidalgo S. The relative clinical efficacy of carfilzomib and ixazomib in multiple myeloma: an indirect comparison. *Rev. OFIL-ILAPHAR* 2019, 29;2:95-100
13. Chari A, Richardson PG, Romanus D, Dimopoulos MA, Sonneveld P, Terpos E, Hajek R, Raju A, Palumbo A, Cain LE, Blazer M, Huang H, Farrelly E, Ailawadhi S. Real-world outcomes and factors impacting treatment choice in relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): a comparison of VRd, KRd, and IRd. *Expert Review of Hematology*, DOI: 10.1080/17474086.2020.1729734
14. DDD dle WHO, ixazomib. [Cit. 20. 10. 2020]. Dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, Sandhu I, Ganly P, Baker BW, Jackson SR, Stoppa AM, Simpson DR, Gimsing P, Palumbo A, Garderet L, Cavo M, Kumar S, Touzeau C, Buadi FK, Laubach JP, Berg DT, Lin J, Di Bacco A, Hui AM, van de Velde H, Richardson PG; TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016 Apr 28;374(17):1621-34. doi: 10.1056/NEJMoa1516282. PubMed PMID: 27119237.
16. Sdělení o nabytí právní moci řízení o snížení maximální ceny postupem podle ustanovení § 39g odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění, sp. zn. SUKLS277902/2021
17. Podklady pro stanovení výše úhrady vložené do spisu dne 23. 7. 2021 pod č. j. sukl212918/2021 a dne 3. 1. 2022 pod č. j. sukl256/2022.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Ixazomib-citrát (proléčivo) je látka, která se za fyziologických podmínek rychle hydrolyzuje na svou biologicky aktivní formu, ixazomib. Ixazomib je vysoce selektivní a reverzibilní inhibitor proteazomu (obdobně jako bortezomib či karfilzomib)¹, který se přednostně váže na podjednotku beta-5 proteazomu 20S a inhibuje jeho aktivitu podobnou chymotrypsinu.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je změna indikačního omezení (kombinační léčba dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu) léčivého přípravku NINLARO tak, aby byla v souladu s indikačním omezením srovnatelně účinné a hrazené terapie trojkombinačního režimu karfilzomib+lenalidomid+dexamethason (KRd).

Jedná se o registrovanou indikaci léčivého přípravku NINLARO.¹

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

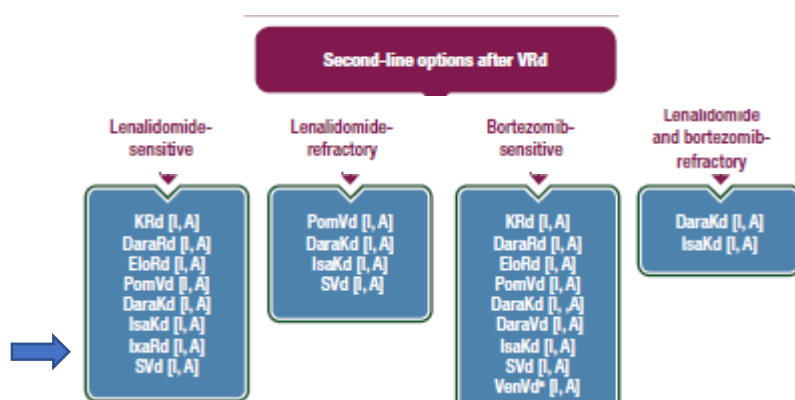
Mnohočetný myelom patří mezi vzácná onemocnění a léčivý přípravek NINLARO má statut „orphan drug“ (léčivý přípravek určený k léčbě vzácných onemocnění), je uveden na seznamu „List of medicinal products for rare diseases in Europe. March 2021“² s uvedením posuzované indikace.

Mnohočetný myelom je maligní choroba, jejíž podstatou je maligní transformace B-lymfocytů ve folikulu lymfatické tkáně a jejich nekontrolovaná proliferace a diferenciace v plazmatické buňky. Patologické plazmatické buňky (myelomové buňky) tvoří monoklonální imunoglobuliny a další cytokiny, způsobující poměrně pestré a různě intenzivně vyjádřené projevy nemoci. Nejčastěji nemoc způsobuje osteolýzu, poruchu funkce ledvin a útlum krvevotvorby.³ V České republice je incidence mnohočetného myelomu u 4,1/100 000 mužů a 4,4/100 000 žen, mortalita činí 3/100 000 mužů a 3,3/100 000 žen.⁴

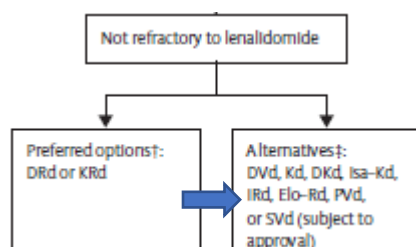
Postavení přípravku v managementu léčby

V aktuálních doporučení Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu (Hájek et al., 2018)⁵ je kombinace ixazomib + lenalidomid + dexamethason indikována k léčbě dospělých pacientů s relabovaným a refrakterním mnohočetným myelomem po 1–3 léčebných liniích.

V evropských doporučeních ESMO (Dimopoulos et al., 2021)⁶ je kombinace ixazomib + lenalidomid + dexamethason uváděna jako jedna z možností léčby onemocnění citlivého na lenalidomid. Další uvedenou (a u nás trvale hrazenou) alternativou je kombinace KRd (s karfilzomibem). Dvojkombinace (např. Rd, lenalidomid + dexamethason) již v doporučení uvedeny nejsou.



Též v recentních doporučeních Mezinárodní myelomové skupiny (International Myeloma Working Group, IMWG – viz Moreau, 2021)⁷ je kombinace ixazomib + lenalidomid + dexamethason (IRd) uvedena jako další alternativa trvale hrazeného režimu KRd u pacientů bez refrakterity na lenalidomid:



Podle doporučení NCCN (v 4.2022)⁸ je ixazomib v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem doporučován v následné linii léčby jako jeden z preferovaných režimů.

Terapie již léčeného mnohočetného myelomu (trvale hrazené režimy jsou podtrženy).

Preferované režimy:

Bortezomib + lenalidomid + dexamethason*

Karfilzomib + lenalidomid + dexamethason (kat. 1)

Daratumumab + bortezomib + dexamethason (kat. 1)

Daratumumab + karfilzomib + dexamethason (kat. 1)

Daratumumab + lenalidomid + dexamethason (kat. 1)*

Ixazomib + lenalidomid + dexamethason (kat. 1)

Isatuximab-irfc + karfilzomib + dexamethason (kat. 1)*

Po 2 předchozích liniích zahrnujících IMiD a inhibitor proteazomu s progresí do 60 dnů od ukončení předchozí léčby:

Ixazomib + pomalidomid + dexamethason*

Pomalidomid + bortezomib + dexamethason (kat. 1)

Po 2 předchozích liniích zahrnujících lenalidomid a inhibitor proteazomu:

Isatuximab-irfc + pomalidomid + dexamethason (kat. 1)*

Daratumumab + pomalidomid + dexamethason (kat. 1)*

* Režim nemá stanovenou úhradu

Stručné shrnutí Ústavu:

Místo ixazomibu v terapeutické praxi popisují recentní česká (Hájek et al., 2018)⁵ i zahraniční terapeutická doporučení (ESMO, IMWG a NCCN)^{6,7,8}, podle nichž patří posuzovaný kombinační režim ixazomib + lenalidomid + dexamethason mezi alternativy léčby již předlčeného mnohočetného myelomu.

Identifikace relevantních komparátorů

Ze znění českých i mezinárodních doporučení^{5,6,7,8} je relevantním komparátorem režim:

Karfilzomib + lenalidomid + dexamethason

Pro detailnější rozbor relevantních komparátorů Ústav odkazuje na rozhodnutí ve správním řízení sp. zn. SUKLS217390/2020.⁹

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

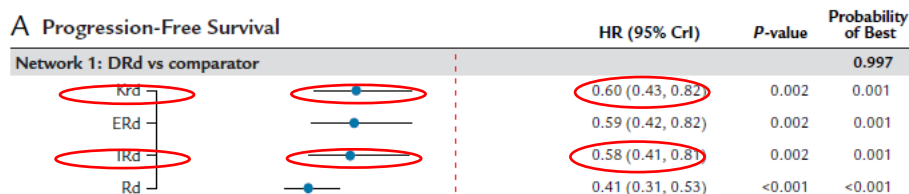
Komparativní účinnost a bezpečnost

Jelikož předmětem tohoto správního řízení je žádost o úpravu indikačního omezení ixazomibu (v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem) tak, aby došlo ke sjednocení indikačního omezení ixazomibu a karfilzomibu (v obou případech v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem), jsou pro posouzení v tomto správním řízení relevantní především Ústavu dostupné důkazy o srovnatelné účinnosti obou režimů, které byly shromážděny v individuálním správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS217390/2020⁹ (tj. metaanalýzy Maiese et al., 2018¹⁰ a Dimopoulos et al., 2018¹¹; nepřímé srovnání Cantillana-Suárez et al., 2018¹²; a výstupy z klinické praxe – viz publikace Chari et al., 2020¹³).

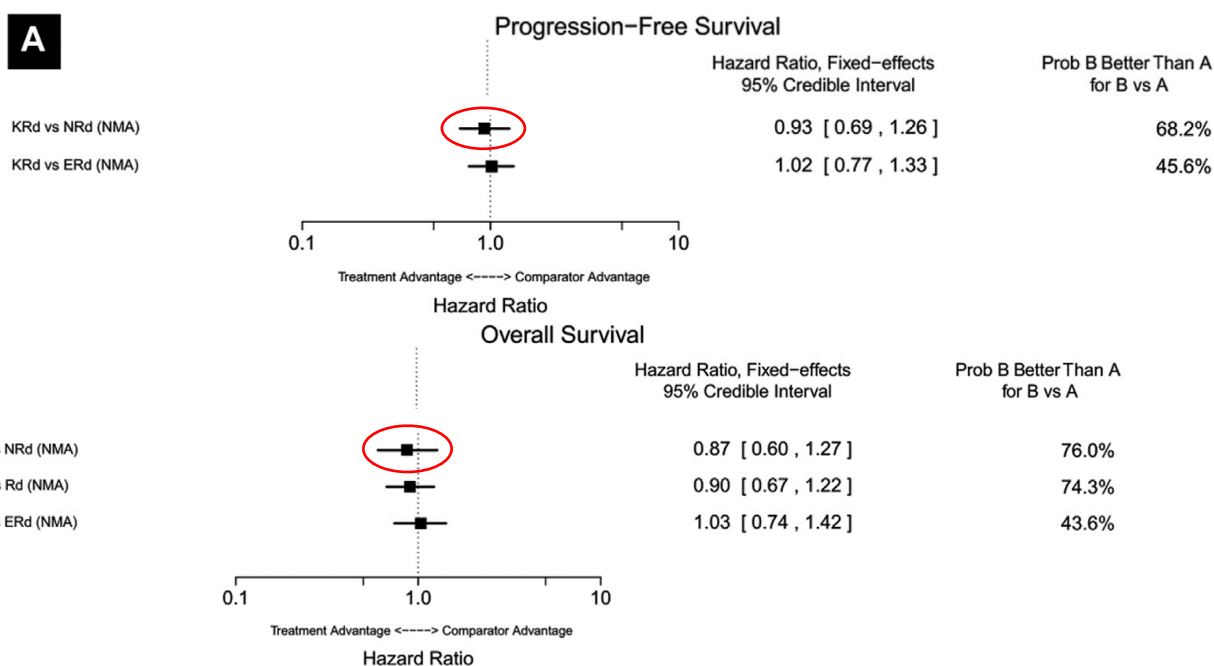
Uvedené podklady jsou podrobně rozebrány v citovaném správním řízení, na něž Ústav tímto odkazuje. Níže jsou uvedeny pouze hlavní výstupy svědčící o srovnatelné účinnosti režimů s ixazomibem a karfilzomibem:

A) Metaanalýzy:

- Maiese et al., 2018¹⁰:



- Dimopoulos et al., 2018¹¹ (režim ixazomib + lenalidomid + dexamethason je uváděn zkratkou „NRd“ (Ninlaro + Revlimid + dexamethason))



B) Adjustované nepřímé srovnání Cantillana-Suárez, 2018¹²

	IRd	KRd
PFS (KRd versus IRd)	HR 0,93 (95% CI 0,69 – 1,26)	
ORR (KRd versus IRd)	HR 1,19 (95% CI 0,79 – 1,79)	

Jako jistou limitaci autoři uvádějí rozdíly v zařazovacích kritériích registračních studií (v definici předchozích terapií), ve strategii randomizace, ve vyšším zastoupení pacientů s vysokým rizikem ve studii s ixazomibem, atd., nicméně v závěru konstatují absenci rozdílů v účinnosti.¹²

C) Studie z klinické praxe Chari et al, 2020¹³ (na pacientech z center v USA, Řecku, Nizozemí a v České republice; 168 pacientů léčených kombinací IRd a 208 pacientů léčených KRd). Autoři publikace zjistili jisté rozdíly v cílových skupinách pacientů léčených režimy IRd či KRd (pacienti léčení kombinací KRd byli v mediánu mladší (65 let) než ti léčení režimem IRd (71 let $p < 0.01$), u pacientů s rizikovou cytogenetikou bylo pravděpodobnější použití režimu IRd, rozdíly byly detekovány i v předlěčenosti cílových skupin pacientů, nicméně v závěru autoři shrnují, že po zohlednění vstupních charakteristik byly mezi tripletovými režimy srovnatelné výsledky ve sledovaném parametru doby do následné léčby u všech pacientů léčených ve 2. a vyšší linii léčby.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že ixazomib je, stejně jako karfilzomib a bortezomib, inhibitorem proteazomu. Postavení ixazomibu (a karfilzomibu) v klinické praxi se významně liší od postavení bortezomibu (součástí standardních režimů terapie první linie mnohočetného myelomu), jelikož ixazomib i karfilzomib lze podávat u pacientů bortezomibem předléčených (v registračních studiích obou léčivých látek byla většina pacientů bortezomibem předléčena).

Režim ixazomib + lenalidomid + dexamethason se podle nepřímého srovnání (Cantillana-Suarez et al, 2018)¹² i údajů z klinické praxe (Chari et al, 2020)¹³ jeví jako terapie s obdobnou účinností (v parametrech přežití bez progresu a doby do následné terapie, v uvedeném pořadí) ve srovnání s režimem karfilzomib + lenalidomid + dexamethason. Dosavadní výstupy z klinické praxe (Chari et al, 2020)¹³ však také svědčí o jistých odlišnostech v cílové populaci pacientů (ixazomib se jeví jak vhodnější pro „křehké“ pacienty, karfilzomib pro „fit“ pacienty) – daný rozdíl může být podle názoru Ústavu důsledkem popsanych kvalitativních rozdílů v profilu toxicity (pro kombinaci s ixazomibem je typická gastrointestinální toxicita, zatímco pro režim s karfilzomibem představuje riziko omezující kardiovaskulární toxicita) i rozdílného způsobu podání obou léčiv (ixazomib je podáván perorálně – léčba probíhá do progresu, karfilzomib intravenózní infuzí – délka terapie je omezena 18 cykly).

S ohledem na výše uvedené Ústav v současné době nepovažuje léčivý přípravek s obsahem ixazomibu za terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem jiných inhibitorů proteazomu (bortezomibu, karfilzomibu).

Údaje z klinické praxe

Výstupy z registru vysoce inovativního léčivého přípravku NINLARO byly Ústavem podrobně rozebírány v řízení sp. zn. SUKLS217390/2020⁹, na které Ústav tímto odkazuje.

Limitace klinické evidence

Bez zásadních limitací.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Žadatel nepožaduje stanovení dočasné úhrady v režimu vysoce inovativních léčivých přípravků.

Hodnocení Ústavu

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

Stanovení referenční indikace

Léčba relapsu mnohočetného myelomu.

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 NINLARO svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Nenalezena.

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

Návrh žadatele

0,4286 mg, frekvence dávkování cyklické.

Posouzení Ústavu

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁴	Doporučené dávkování dle SPC ¹
ixazomib	L01XG03	0,4286 mg	cyklické	nestanovena	Doporučená počáteční dávka přípravku NINLARO je 4 mg, podávaná perorálně jednou týdně 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu

ODTD léčivé látky ixazomib byla stanovena v předchozím správním řízení sp. zn. SUKLS217390/2020⁹ dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Podrobný postup stanovení ODTD je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisové dokumentace.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši 0,4286 mg, frekvence dávkování cyklické.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nepožaduje.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

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

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

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

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Stanovení maximální ceny není předmětem řízení.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku NINLARO 4MG CPS DUR 3(3X1) a je **ve výši 3 076,7651 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 byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2021 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro přípravky NINLARO i pro síly mimo interval, protože se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, jejichž cena výrobce podléhá regulaci stanovením maximální ceny a je stejná pro všechny síly přípravku hrazené ze zdravotního pojištění.

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 2021.

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
ixazomib	0,4286 mg	NINLARO 4MG CPS DUR 3(3X1)	86 143,68000000 Kč	27,99813346	Francie

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **ixazomib** (ODTD 0,4286 mg)

Frekvence dávkování: 1 tableta o síle 4 mg 1., 8. a 15. den 28denního léčebného cyklu

Interval: od 2 mg do 8 mg

0,4286 mg (ODTD)	3 076,7651 Kč (86 143,68000000 Kč/27,99813346)
4 mg (výchozí pro ODTD)	28 714,5600 Kč (3 076,7651 Kč/0,4286*4)
3 mg	28 714,5600 Kč
2,3 mg	28 714,5600 Kč

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Úhrada byla u sil 3 mg a 2,3 mg stanovena ve stejné výši jako u dávky výchozí pro ODTD, jelikož se jedná o přípravky nezařazené do referenční skupiny, které mají cenu stejnou pro všechny síly („flat price“).

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 6,75 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Maďarsku a Polsku.

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

Léčivá látka ixazomib není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Informativní přepočítání 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	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0219151	NINLARO	2,3MG CPS DUR 3(3X1)	96 507,00	86 143,68	97 195,89
0219152	NINLARO	3MG CPS DUR 3(3X1)	96 507,00	86 143,68	97 361,06
0219153	NINLARO	4MG CPS DUR 3(3X1)	96 507,00	86 143,68	97 597,01

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.

Jedna další zvýšená úhrada

Nebyla stanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Žadatel ve své žádosti odkázal na analýzu nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, kterou žadatel předložil v předchozím správním řízení s LP NINLARO (SUKLS217390/2020). Ústav pro úplnost uvádí, že v předchozím správním řízení (SUKLS217390/2020) bylo žádáno o úhradu v indikaci léčba dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu u populace pacientů a) ITT HR (pacienti s vysokorizikovou cytogenetikou) a b) 2+PR (relabovaní a refrakterní pacienti). Ústav v předchozím řízení akceptoval analýzu typu CMA (cost-minimization analysis) s komparátorem LP KYPROLIS (režim KRd), která zahrnovala porovnání nákladů na základě údajů ITT populací, resp. průměrné doby na léčbě (ToT) odvozené pro režim IRd ze studie TOURMALINE-MM1 (předloženo v režimu OT) a pro režim KRd ze studie ASPIRE (SUKLS295800/2019).

Vzhledem k tomu, že Ústavu byla již v předchozím řízení předložena analýza CMA s komparátorem KRd, která zahrnovala porovnání nákladů v nově navrhovaném indikačním omezení, resp. zahrnovala i populaci, pro kterou je žádáno stanovení úhrady, Ústav akceptuje postup žadatele, resp. analýzu nákladové efektivity předloženou v předchozím správním řízení (SUKLS217390/2020).

Ústav konstatuje, že je mu z úřední činnosti známo, že držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku NINLARO v předchozím správním řízení sp. zn. SUKLS217390/2020 uzavřel se všemi zdravotními pojišťovnami smluvní ujednání zajišťující srovnatelné náklady kombinace IRd s náklady na kombinaci KRd.

Ústav uvádí, že bez předložení důkazu, že výše uvedené smluvní ujednání na LP NINLARO v hodnocené indikaci je platné i pro skupinu pacientů, pro kterou žadatel žádá o rozšíření podmínek úhrady, nelze považovat nákladovou efektivitu LP NINLARO u posuzované populace za prokázanou s neutrálním dopadem na rozpočet.

V případě, že Ústav bude disponovat důkazem, že finanční ujednání uzavřená v předchozím správním řízení sp. zn. SUKLS217390/2020 se vztahují i na širše definovanou cílovou skupinu pacientů, pro které je

v tomto správním řízení sp. zn. SUKLS192543/2021 žádána úhrada, bude možné předpokládat nákladovou efektivitu a neutrální dopad na rozpočet.

Vzhledem k tomu, že Ústav obdržel souhlasná vyjádření plátců dne 14. 12. 2021 (Svaz) a 29. 12. 2021 (VZP) o uzavření finančních ujednáních, která se vztahují i na širše definovanou cílovou skupinu pacientů, pro které je v tomto správním řízení sp. zn. SUKLS192543/2021 žádána úhrada, je možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní s neutrálním dopadem na rozpočet.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametazonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní a kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav stanovil tyto podmínky úhrady:

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexametasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění podmínek úhrady

Vykazovací limit

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav navrhuje (v souladu s návrhem žadatele) stanovit vykazovací limit „S“. 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. 10 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.

Indikační omezení:

Ústavem stanovené indikační omezení léčivého přípravku s obsahem ixazomibu je v souladu se zněním platných terapeutických doporučení^{5,6,7,8} a výsledky registrační studie (Moreau, 2016)¹⁵.

Úprava indikačního omezení (v souladu s požadavkem žadatele) je v souladu se závěry o srovnatelné účinnosti režimů IRd (ixazomib + lenalidomid + dexamethason) a KRd (karfilazomib + lenalidomid + dexamethason) podloženými metaanalýzami^{10,11}, adjustovaným nepřímým srovnáním¹² i výstupy z klinické praxe¹³. Ústav přistoupil ke sjednocení formulace indikačního omezení ixazomibu s platným indikačním omezením režimu s karfilazomibem (stanoveným pro obdobně účinnou kombinaci karfilazomib + lenalidomid + dexamethason), s výjimkou části limitace vyčerpáním maximálního počtu hrazených cyklů (jelikož tato limitace vyplývá pouze z designu registrační studie karfilazomibu, zatímco v registračních studiích ixazomibu nebylo jeho podávání limitováno takovým maximálním počtem předepsaných cyklů, ale pouze progresí či nepřijatelnou toxicitou).

K výroku č. 1

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 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
0219151	NINLARO	2,3MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib.

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 v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib, a proto léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**.

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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.

Návrh žadatele (96 507,00 Kč) je vyšší než a stanovisko Ústavu a pro stanovení úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresse onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:

Ústav stanovil preskripční a indikační omezení uvedenému léčivému přípravku tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“.

K výroku č. 2

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0219152	NINLARO	3MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib

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 v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib, a proto léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**.

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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.

Návrh žadatele (96 507,00 Kč) je vyšší než a stanovisko Ústavu a pro stanovení úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevů nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:

Ústav stanovil preskripční a indikační omezení uvedenému léčivému přípravku tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“.

K výroku č. 3

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0219153	NINLARO	4MG CPS DUR 3(3X1)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky ixazomib

Ústav v probíhající správě 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 neodpovídá žádné referenční skupině dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., a proto léčivý přípravek do žádné referenční skupiny nezařadil.

Ústav **změnil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu** ze zdravotního pojištění tak, že nově činí **86 143,68 Kč**.

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ 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.

Návrh žadatele (96 507,00 Kč) je vyšší než a stanovisko Ústavu a pro stanovení úhrady je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

S

P: Ixazomib je hrazen v kombinaci s lenalidomidem a dexamethasonem k léčbě dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali jednu až tři předchozí linie léčby a kteří již podstoupili transplantaci kostní dřeně nebo jsou pro transplantaci kostní dřeně nevhodní. Jedná se o pacienty se stavem výkonnosti dle ECOG 0-1 (stav výkonnosti ECOG 2 je přípustný, pouze pokud je prokazatelně způsoben pouze relapsem mnohočetného myelomu, např. v případech náhle vzniklé kompresivní zlomeniny obratle), u kterých nedošlo k progresi onemocnění během léčby režimy založenými na bortezomibu ani v průběhu prvních tří měsíců léčby lenalidomidem nebo (pokud byl lenalidomid naposledy použitým režimem) v průběhu léčby lenalidomidem. Léčba je hrazena do progresu onemocnění dle platných kritérií IMWG (Mezinárodní pracovní skupiny pro myelom) nebo do projevu nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:

Ústav stanovil preskripční a indikační omezení 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. Dana Vosáhlová v. r.
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv



Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 15. 1. 2022
Vyhотовeno dne 17.1.2022

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová