



Vyvěšeno dne: 31. 3. 2020

## 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. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g, § 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:

### **AstraZeneca AB**

IČ: 556011-7482

151 85 Södertälje,

Švédské království

*Zastoupena:*

**AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,**

IČ: 63984482

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 Jinonice

### **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna**

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70 300 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, Vinohrady, 130 00 Praha 3

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

Polní 331, 273 53 Hostouň

**takto:**

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

podané dne 15. 8. 2019 společností:

**AstraZeneca AB**

IČ: 556011-7482

151 85 Södertälje,

Švédské království

*Zastoupena:***AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,**

IČ: 63984482

U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 Jinonice

(dále jen „žadatel“)

po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS220471/2019 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 9, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

**1. stanovuje léčivému přípravku**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 1 044,84 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. nezařazuje léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“)

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 942,92 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. b) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

## E/PNE

**P:** Fixní kombinace léčivých látek glykopyrronium/formoterol je hrazena symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty.

Podmínkou úhrady je dobrá spolupráce pacienta nekuřáka či kuřáka spolupracujícího na zanechání kouření, definovaného jako kuřáka, který je plně adherentní, tj. dodržuje léčebný/pohybový režim, užívá správně všechny předepsané léky a minimálně jednou u něho byla provedena a zdokumentována cílená intervence v rámci léčby závislosti na tabáku.

### Odůvodnění

**Dne 15. 8. 2019** Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

(dále též „BEVESPI AEROSPHERE“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS220471/2019.

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 Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

**Dne 19. 8. 2019** Ústav obdržel podání žadatele (č. j. sukl222817/2019), ve kterém uvádí, že jím požadovaná výše ani podmínky úhrady nejsou nad rámec úhrad přípravků, obsahující výše uvedené účinné látky. Ve srovnání s jiným aktuálně hrazeným postupem nedojde k rozšíření cílové skupiny pacientů, jelikož uvažované použití přípravků, a tím i cílová skupina pacientů, jsou srovnatelné. S ohledem na to, že nepožaduje zvýšení úhrady (úhrada je navrhována ve výši součtu monokomponent) ani rozšíření podmínek úhrady proti již hrazeným přípravkům, splňuje podmínky pro nepředložení farmakoekonomických analýz.

*Ústav vzal stanovisko žadatele na vědomí.*

**Dne 2. 9. 2019** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl233912/2019 cenové reference pro výpočet výše maximální ceny a úhrady.

**Dne 9. 10. 2019** Ústav obdržel podání žadatele (č. j. sukl269007/2019), obsahující vyjádření (včetně přílohy označené za předmět obchodního tajemství) k cenovým referencím založeným do spisu dne 2. 9. 2019 pod č. j. sukl233912/2019 a žádost o povolení změny obsahu podání spočívající ve změně navrhované jádrové úhrady za předmětný léčivý přípravek.

*K ceně léčivého přípravku ve Švédsku Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 9. 10. 2019 (č. j. sukl269007/2019) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu. Ústav uvádí, že na základě smlouvy o distribuci léčivých přípravků v „systému direct to pharmacy“ ve Švédsku, jejímž předmětem je i léčivý přípravek BEVESPI AEROSPHERE a která byla předložena v režimu obchodního tajemství, neuplatnil přepočtení nalezených cen dle metodiky.*

*K žádosti o povolení změny obsahu podání Ústav uvádí, že vzal vyjádření žadatele na vědomí, povolil změnu obsahu podání (jak je uvedeno dále).*

**Dne 11. 10. 2019** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl270603/2019 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady zohledňující námitku žadatele ze dne 9. 10. 2019.

**Dne 15. 10. 2019** Ústav v souladu s ustanovením § 41 odst. 8 správního řádu usnesením (č. j. sukl272059/2019) povolil změnu obsahu podání na základě žádosti účastníka řízení AstraZeneca tak, že změnil žadatelem původně navrhovanou výši jádrové úhrady (852,89 Kč) a na nově požadovanou výši úhrady (942,92 Kč).

**Dne 9. 3. 2020** Ústav založil do spisu hodnotící zprávu, č. j. suk62417/2020, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl62419/2020 ze dne 9. 3. 2020. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání účastníka řízení.

**Dne 24. 3. 2020** Ústav obdržel pod č. j. sukl76050/2020 vyjádření k hodnotící zprávě ze dne 9. 3. 2020 od účastníků řízení Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, IČ 47672234, Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava – Vítkovice, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, RBP, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, IČ: 47114975, Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, IČ: 46354182, Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, IČ: 47114304, Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, zastoupených společně Ing. Marcelou Malinovou, bytem Polní 331, Hostouň (dále jen „Svaz ZP“).

Svaz ZP uvádí, že nesouhlasí s posouzením výše a podmínek úhrady z následujících důvodů:

a) nesprávně stanovená výše úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE

Účastník řízení Svaz ZP namítá, že Ústav pro stanovení základní úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE vychází z toho, že jádrová základní úhrada (JEKV) **glykopyrronia je ve výši 19,7890 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (ODTD)**. Dle Svazu ZP má být jádrová základní úhrada (JEKV) glykopyrronia ve výši **17,8580 Kč**, tj. „ve stejné výši jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné léčivé látce indacaterolu. Správně vypočtená základní úhrada předmětné léčivé látky pro jednotlivé síly jednotek lékových forem

stanovena v souladu s ustanovením § 18 a § 19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. by měla být ve výši 5,1769 Kč za 10,4 mcg, místo Ústavem vypočtených 5,7367 Kč.“

Základní úhrada fixní kombinace formoterol 5,8 mcg/glykopyrronium 10,4 mcg stanovená součtem úhrad za denní dávku příslušných samostatně hrazených léčivých látek by měla být ve výši: **7,2979 Kč (2,1210 Kč + 5,1769 Kč)**, místo Ústavem vypočtených **7,8577 Kč**.

Úhrada za balení posuzovaného přípravku stanovená jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení by správně měla být ve výši **875,75 Kč**, místo Ústavem vypočtených **942,92 Kč**.

Ústav k tomu uvádí, že výše úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE byla stanovena součtem úhrad glykopyrronia (jádrová základní úhrada: 19,7890 Kč/ODTD) a formoterolu (jádrová základní úhrada: 8,6647 Kč/ODTD) vycházejících z poslední revize úhrad jednosložkových přípravků s obsahem těchto léčivých látek. Uvedený postup je v souladu s ustanovením § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, dle kterého „Výše úhrady léčivých přípravků složených ze 2 a více léčivých látek, u kterých je více než 1 léčivá látka samostatně hrazena, se stanoví součtem úhrad za obvyklou denní terapeutickou dávku **příslušných samostatně hrazených léčivých látek** stanovených podle § 39c odst. 7.“ Z podkladů shromážděných ve spisové dokumentaci (např. platné SPC BEVESPI AEROSPHERE) plyne, že **předmětný LP obsahuje fixní kombinaci léčivých látek glykopyrronium a formoterol**. Požadavek účastníka Svaz ZP na stanovení úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE součtem úhrad indakaterolu a formoterolu je tak v rozporu s platnou legislativou (**neboť léčivá látka indakaterol není v posuzovaném LP obsažena**). Otázka posouzení terapeutické zaměnitelnosti jednosložkových léčivých přípravků s obsahem indakaterolu a glykopyrronia je ve vztahu k postupu stanovení úhrady složeného LP BEVESPI AEROSPHERE dle platné legislativy bezpředmětná.

Ústav nad rámec výše uvedeného uvádí, že v hloubkové revizi úhrad, sp. zn. SUKLS268306/2012<sup>14</sup> bylo rozhodnuto o základní úhradě skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivých látek tiotropium bromid a glykopyrronium bromid (výrok č. 1) a o základní úhradě skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky indakaterol (výrok č. 2), rozhodnutí nabylo právní moci dne 17. 3. 2018 v části výroků o stanovení základní úhrady předmětných léčivých látek (výrok č. 1 a 2). Přípravky s obsahem glykopyrronia byly vyhodnoceny jako terapeuticky zaměnitelné s přípravky s obsahem tiotropia a nezaměnitelné s přípravky s obsahem indakaterolu, a to z důvodu odlišného použití v klinické praxi, odlišné bezpečnosti a účinnosti plynoucí z rozdílných mechanismů účinků a/nebo použití v kombinacích.

Uvedené rozdělení je v souladu se stanoviskem České pneumologické a ftizeologické společnosti JEP ke správnému řízení sp. zn. SUKLS268306/2012<sup>14,15</sup>, v němž odborná společnost uvedla, že tyto léčivé látky mají zcela rozdílný mechanismus účinku, z čehož plyne, že v kombinační léčbě CHOPN nejsou vzájemně zastupitelné. Dále Ústav doplňuje, uvedené rozdělení reflektuje české i mezinárodní doporučení a odbornou literaturou týkající se léčby CHOPN.<sup>3,4,5,7,6,8</sup>

Ústav z výše uvedených důvodů námitku účastníka řízení Svaz ZP na nesprávnost úhrady stanovené LP BEVESPI AEROSPHERE v hodnotící zprávě považuje za irelevantní.

b) stanovení podmínek úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE pro symptomatické pacienty s diagnózou CHOPN od kategorie B s FEV1 méně než 80 % náležité hodnoty

Účastník řízení Svaz ZP uvádí, že ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP s obsahem léčivých látek tiotropium bromid, glykopyrronium bromid a o změně výše a podmínek úhrady LL indakaterol, vedeným pod sp. zn. SUKLS268306/2012, se stanovením podmínek úhrady předmětných LP ve volné nebo fixní kombinaci symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty, nesouhlasil z důvodu možného nárůstu počtu pacientů ve srovnání s předchozím stavem o pacienty s diagnózou CHOPN kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující 50 – 80 % náležité hodnoty a z důvodu neprokázání nákladové efektivity při možném nárůstu počtu pacientů oproti předchozímu stavu podal odvolání. Z téhož důvodu nesouhlasí se stanovením podmínek úhrady i u hodnoceného LP BEVESPI AEROSPHERE.

c) stanovení podmínek úhrady LP BEVESPI AEROSPHERE zahrnujících i kuřáky

Účastník řízení Svaz ZP odkazuje na skutečnost, že nesouhlasil s rozšířením úhrady i pro pacienta kuřáka spolupracujícího na zanechání kouření, která byla stanovena ve správním řízení sp. zn. SUKLS268306/2012, neboť se domníval, že touto změnou dochází k nárůstu počtu indikovaných pacientů ve srovnání s předchozím stavem. Dle jeho názoru u kuřáků nebylo prokázáno, že léčba za navrhovaných podmínek je nákladově efektivní a jaký má rozšíření podmínek dopad na rozpočet. Tato námitka byla předmětem odvolání Svazu ZP ve zmíněném revizním správním řízení.

Vzhledem k uvedenému účastník řízení Svaz ZP má za to, že hodnocení Ústavu nesplňuje požadavek veřejného zájmu na udržitelnost systému financování veřejného zdravotního pojištění dle ustanovení § 17 odst. 2 a § 39b odst. 2 písm. d) a § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s odst. 7 a 8 téhož ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění a žádá o vydání nové hodnotící zprávy.

*Ústav k námitkám v bodě b) a c) výše v souhrnu uvádí, že požadavek účastníka řízení Svaz ZP na prokázání nákladové efektivity nemá legislativní oporu, neboť podle ustanovení § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění je nákladová efektivita a dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění hodnocen v případech stanovení nebo změny výše a podmínek úhrady nebo hloubkové nebo zkrácené revize u léčivých přípravků, u kterých je požadováno rozšíření podmínek úhrady vedoucí ke zvýšení počtu léčených pacientů, zvýšení úhrady oproti základní úhradě nebo 1 další zvýšená úhrada oproti stávajícímu stavu nebo oproti ostatním léčivým přípravkům v referenční skupině.*

*Ústav konstatuje, že v předmětném správním řízení nestanovuje posuzovanému přípravku vyšší úhradu, ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro monokomponentní léčivé přípravky s obsahem glykopyrronia a formoterolu, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění. S ohledem na postup stanovení úhrady (postupem podle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, tj. ve výši součtu úhrad za ODTD příslušných samostatně hrazených léčivých látek stanovených podle ustanovení § 39c odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění) a na skutečnost, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS220471/2019 nebylo žádáno o výše uvedené případy, ve kterých je vyžadováno hodnocení nákladové efektivity, nákladovou efektivitu léčivého přípravku BEVESPI AEROSPHERE lze považovat za prokázanou.*

*S ohledem na výše uvedené nelze předpokládat, že vstup LP BEVESPI AEROSPHERE do systému úhrad povede k navýšení dopadu na rozpočet ve srovnání s dalšími léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění.*

**Dne 26. 3. 2020** obdržel Ústav pod č. j. sukl79082/2020 podání společnosti Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., IČ: 27871533, Budějovická 778/3, Praha 4, Michle, 140 00 Praha, Česká republika (dále též „Berlin-Chemie“), ve kterém se domnívá, že Ústav nedostatečně posoudil obvyklé dávkování a nahraditelnost jinými léčivými přípravky, zejména s ohledem a to, že volná kombinace dostupná na trhu v ČR obsahuje glykopyrronium v jiné dávce a s jiným dávkováním.

*K tomu Ústav předně uvádí, že společnost Berlin-Chemie není účastníkem předmětného správního řízení vedeného pro léčivý přípravek BEVESPI AEROSPHERE. Ústav tak nemá ze zákona povinnost se tímto podáním dále zabývat, pokud se nejedná o nový důkaz ve věci. V návaznosti na to tak Ústav zkoumal, zdali podání učiněné neúčastníkem řízení neobsahuje novou stěžejní skutečnost podstatnou pro rozhodování Ústavu a došel k závěru, že neobsahuje. Ústav nad rámec výše uvedeného uvádí, že léčivý přípravek BEVESPI AEROSPHERE je posuzován jako složený přípravek, přičemž hodnocení provedené Ústavem, včetně posouzení předpokládaného postavení v klinické praxi a dávkovacího režimu bylo provedeno v souladu s SPC přípravku, doporučenými postupy a platnou legislativou. Viz části „Postavení přípravku v managementu léčby“, „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“ a „Stanovení ODTD“.*

### **Seznam použitých zkratk:**

**CAT test** – COPD Assessment Test

**DDD** – definovaná denní dávka stanovená WHO

**DPI** - inhalátory pro práškovou formu léku, dry powder inhalers

**EMA** – European Medicines Agency, Evropská agentura pro léčivé přípravky

**FEV<sub>1</sub>** – usilovně vydechnutý objem za 1. sekundu

**FEV<sub>1</sub>/FVC** – Tiffeneauův index (procento vitální kapacity vydechnuté za jednu vteřinu, u zdravých jedinců 80% a více)

**FVC** – usilovná vitální kapacita (maximální objem vzduchu, který je vydechnut po maximálním nádechu při co největší rychlosti, resp. který lze po maximálním nádechu prudce vydechnout při maximálním usilovném výdechu)

**GINA** – Global Initiative for Asthma

**GOLD** – (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) - Globální iniciativa pro chronickou obstrukční plicní nemoc

**HRQOL** – health related quality of life (kvalita života ovlivněná zdravotním stavem)

**CHOPN** - chronická obstrukční plicní nemoc

**ICS, IKS** – inhalační kortikosteroid (y)

**LABA** - inhalační beta2-agonisté s dlouhodobým účinkem

**LAMA** - inhalační anticholinergika s dlouhodobým účinkem, long-acting muscarinic antagonists

**MDI** - aerosolové dávkovače, metered dose inhalers



**MRC** - Medical Research Council

**mMRC** – The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale (modifikovaná škála dušnosti)

**peak FEV<sub>1</sub>** – maximální hodnota FEV<sub>1</sub> (pozorovaná v prvních třech hodinách po aplikaci sledované medikace)

**post-BDT FEV<sub>1</sub>** – FEV<sub>1</sub> po podání bronchodilatancia

**SGRQ** - St. George's Respiratory Questionnaire (pro onemocnění specifický dotazník určený k měření dopadu na celkový zdravotní stav, denní aktivity apod. u pacientů s CHOPN)

**SMI** - soft mist inhaler (tj. systém Respimat)

**TDI** - index tranzitorní dušnosti (Transition Dyspnoe Index)

**trough FEV<sub>1</sub>** - hodnota FEV<sub>1</sub> po 24 hodinách po aplikaci bronchodilatancia, jde o střední hodnotu měření provedených v době 23h 10min a 23h 45min po podání bronchodilatancia

**U-LABA** - inhalační beta<sub>2</sub>-agonisté s ultradlouhodobým účinkem

**U-LAMA** - inhalační anticholinergika s ultradlouhodobým účinkem

**WHO** – World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)

#### Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC k registrovaným léčivým přípravkům. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků SLP a PZLU. Dostupné z <<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>>.
2. DDD dle WHO, 2020, dostupné z: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for Diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2020 Report dostupný z: [https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19\\_WMV.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf)
4. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, Neumannová K, Zatloukal Jakub, Kociánová J, Zatloukal Jaromír, Sedlák V. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN (Revize květen 2016), Sekce pro bronchiální obstrukce ČPFS, Dostupné z WWW: <http://www.pneumologie.cz/guidelines>
5. Koblížek V, Zatloukal J, Konšťáček S. Chronická obstrukční plicní nemoc (Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře), Novelizace 2019, dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2017/DP-CHOPN-2019.pdf>
6. Kudela O, Sedlák V, Koblížek V. Strategie léčby CHOPN z pohledu snižování počtu exacerbací a postavení fixních kombinací v léčbě CHOPN, Farmakoterapie 2019; 15(1):22-27, dostupné po přihlášení z: [https://www.farm-servis.cz/ext/files/article/6058/1\\_f\\_03.pdf](https://www.farm-servis.cz/ext/files/article/6058/1_f_03.pdf)
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Strategy for Diagnosis, management, and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 2019 Report dostupný z: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.6-FINAL-08Nov2018-wms.pdf>
8. Kašák V, Koblížek V. Chronická obstrukční plicní nemoc, kniha Kolek V, Kašák V, Vašáková M a kol. Pneumologie, 3. rozšířené vydání, Maxdorf, 2017, str. 131-163

9. Martinez FJ, Rabe KF et al. Efficacy and Safety of Glycopyrrolate/Formoterol Metered Dose Inhaler Formulated Using Co-Suspension Delivery Technology in Patients With COPD, CHEST 2017; 151(2):340-357. (PINNACLE-1 a PINNACLE-2)
10. Lipworth BJ, Collier DJ et al. Improved lung function and patient-reported outcomes with co-suspension delivery technology glycopyrrolate/formoterol fumarate metered dose inhaler in COPD: a randomized Phase III study conducted in Asia, Europe, and the USA, International Journal of COPD 2018;13 2969–2984 (PINNACLE-4)
11. Hanania NA, Tashkin DP et al. Long-term safety and efficacy of glycopyrrolate/formoterol metered dose inhaler using novel Co-Suspension™ Delivery Technology in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Respiratory Medicine 126 (2017) 105e115. (PINNACLE-3)
12. Kašák V. Inhalační systémy v léčbě chronické plicní nemoci, Acta medicae 5/2017, s. 48-54, po přihlášení dostupné z: <http://www.actamedicae.cz/login/issue052017.asp>
13. Rozhodnutí ve správním řízení o zkrácené revizi systému úhrad léčivých přípravků zařazených do referenční skupiny č. 93/1 – preventivní antiastmatika ze skupiny dlouhodobě působící betamimetika, inhalační aplikace sp. zn. SUKLS71893/2015 ze dne 18. 6. 2015, právní moci nabylo dne 27. 6. 2017
14. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek tiotropium bromid (ATC: R03BB04) a glykopyrronium bromid (R03BB06) a skupiny léčivých přípravků s obsahem léčivé látky indakaterol (R03AC18) sp. zn. SUKLS268306/2012 ze dne 23. 10. 2015, právní moci v části výroků 1 a 2 (základní úhrady) nabylo dne 17. 3. 2018.
15. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivých látek tiotropium bromid (ATC: R03BB04) a glykopyrronium bromid (R03BB06) a skupiny léčivých přípravků s obsahem léčivé látky indakaterol (R03AC18) sp. zn. SUKLS268306/2012 ze dne 24. 6. 2019
16. Stanovisko ČPFS k SUKLS268306/2012 ze dne 29. 3. 2019
17. Cenové reference a podklady ke stanovení maximální ceny a úhrady založené do spisu dne 11. 10. 2019 pod č. j. sukl270603/2019.

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

### **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

#### ***Charakteristika léčivého přípravku***

Jedná se o fixní kombinaci dvou bronchodilatačních látek: glykopyrronium bromidu (dále též „glykopyrronium“) a formoterolu fumarátu (dále též „formoterol“).

Glykopyrronium je dlouhodobě působící antagonist muskarinových receptorů s vysokou afinitou (anticholinergikum, U-LAMA), který v dýchacích cestách vyvolává farmakologické účinky inhibicí receptoru M3 hladkého svalstva, což vede k bronchodilataci.<sup>1</sup>

Formoterol je selektivní dlouhodobě působící beta2-adrenergní agonista (beta2-sympatomimetikum, LABA), s rychlým nástupem účinku, který vyvolává relaxaci hladkého svalstva bronchů u pacientů s reverzibilní obstrukcí dýchacích cest.<sup>1</sup>

LABA a LAMA, signifikantně zlepšují plicní funkce, dušnost, zdravotní stav a redukují četnost exacerbací. Kombinační léčba LABA a LAMA zvyšuje FEV1 a snižuje symptomy a exacerbace ve srovnání s monoterapií.<sup>3,4,5</sup>

Předmětná fixní kombinace LABA/(U)LAMA je v aerosolovém dávkovači MDI (metered dose inhaler) s Co-suspenzní technologií zajišťující vynikající stabilitu a jednotnost dávky.<sup>1,9</sup>

### **Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení**

Udržovací bronchodilatační léčba k úlevě od příznaků u dospělých pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN).<sup>1</sup> Jedná se o registrovanou indikaci předmětného přípravku.

### **Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi**

#### **Charakteristika onemocnění**

CHOPN je definována jako heterogenní onemocnění/syndrom charakterizované přetrvávajícími respiračními symptomy a omezením průtoku vzduchu v průduškách (bronchiální obstrukcí) v důsledku bronchiálních a/nebo alveolárních abnormalit, jež jsou zpravidla způsobeny významnou expozicí škodlivým částicím nebo plynům a ovlivněné hostitelskými faktory včetně abnormálního vývoje plic. U většiny pacientů je CHOPN spojena s význačnými chronickými komorbiditami, které zhoršují morbiditu a mortalitu.<sup>3</sup>

### **Postavení přípravku v managementu léčby**

Základem farmakologické paušální léčby stabilní CHOPN jsou dle českých doporučených postupů inhalační bronchodilatacia s dlouhodobým či ultradlouhodobým účinkem v monoterapii, nebo ve vzájemně volné či fixní kombinaci. Monoterapie je vhodná pro méně symptomatické jedince. **Podávání duální dlouhodobě působící inhalační bronchodilatace pomocí fixní (dva léky v jednom inhalátoru) či volné (dva léky ve dvou inhalátorech) kombinace sympatomimetik (LABA či U-LABA) a parasympatolytik (LAMA či U-LAMA) bývá určeno pro více symptomatické pacienty.**<sup>4,5</sup> Jejichčasné nasazení prokazatelně redukuje projevy nemoci, snižuje výskyt exacerbací, zvyšuje toleranci námahy a ovlivňuje negativní zdravotní dopady choroby.<sup>4</sup>

Česká doporučení v odborné literatuře<sup>6</sup> odkazující na zahraniční guidelines (GOLD, 2019)<sup>7</sup> dále uvádí, že z praktického hlediska lze pacientům bez rizika exacerbace i frekventním exacerbátorům doporučit zahájení léčby dvojkombinací LAMA/LABA, zejména jde-li o nemocné se závažnými symptomy (CAT  $\geq$  20) nebo s výraznou dušností (mMRC  $\geq$  2), tj. skupiny B a D. Pacienty, kteří exacerbují, ale mají méně vyjádřené symptomy (zejména skupina C), lze zaléčit v úvodu monoterapií a na LAMA/LABA eskalovat při recidivách exacerbací nebo při zhoršení symptomů. Uvedená doporučení jsou v aktuálním GOLD, 2020 zachována (viz Figure 4.2 a 4.4).<sup>3</sup>

### **Identifikace relevantních komparátorů**

V případě složených léčivých přípravků je obvyklým komparátorem volná kombinace jednotlivých složek, tj. kombinace monokomponentních léčivých přípravků s obsahem glykopyrronia a formoterolu.

## **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

### **Komparativní účinnost a bezpečnost**

**Účinnost a bezpečnost** fixní kombinace glykopyrronium a formoterol (MDI) byla hodnocena v několika 24týdenních, randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných pivotních studiích fáze III (**PINNACLE-1, PINNACLE-2 a PINNACLE-4**) v paralelních skupinách u 5433 pacientů ve věku 40-80 let, současných nebo bývalých kuřáků ( $\geq 10$  balíčkoroků) se středně těžkou až velmi těžkou CHOPN ( $FEV_1/FVC < 0,70$  a  $FEV_1 < 80$  % předpokládaných hodnot), jejichž primárním cílem bylo potvrzení účinnosti fixní kombinace glykopyrronium a formoterol (MDF) ve srovnání s monokomponentami (glykopyrronium, formoterol) a placebem. (poznámka: ve studii PINNACLE-1 bylo open-label rameno s tiotropiem).<sup>9,10</sup>

**Fixní kombinace glykopyrronium a formoterol prokázala signifikantní zlepšení plicních funkcí:** zlepšení hodnoty ranní trough  $FEV_1$  ve 24. týdnu oproti hodnotě na vstupu (primární endpoint) ve srovnání s placebem, glykopyrroniem a formoterolem (150 ml, 59 ml, 64 ml,  $p < 0,0001$  ve studii PINNACLE 1, resp. 103 ml, 54 ml a 56 ml,  $p < 0,001$  ve studii PINNACLE 2, resp. 165 ml, 59 ml a 72 ml,  $p < 0,0001$  ve studii PINNACLE 4).<sup>1,9,10</sup> Signifikantní zlepšení bylo dosaženo i ve změně hodnoty trough  $FEV_1$  po 24 týdnech a změně vrcholové hodnoty  $FEV_1$  během 2 hodin po podání dávky od výchozí hodnoty ve 24. týdnu (sekundární endpointy) i dalších parametrech: v celkovém skóre respiračního dotazníku sv. Jiří (SGRQ) ve 24. týdnu.<sup>1,9,10</sup> U pacientů léčených fixní kombinací bylo s vyšší pravděpodobností dosaženo minimálního klinicky významného rozdílu (MCID) ve skóre indexu Transition Dyspnea Index (TDI) ve srovnání s placebem a glykopyrroniem a ve skóre SGRQ vs placebo.<sup>10</sup> Během studií nedocházelo ke snížení bronchodilatačního účinku a trough hodnota  $FEV_1$  se zlepšila bez ohledu na věk, pohlaví, stupeň plicní obstrukce, příznaky při vstupu do studie, status kouření nebo použití inhalačních kortikosteroidů.<sup>1,9,10</sup> Ve výše uvedených studiích nebyla shledána žádná signifikantní bezpečnostní rizika a incidence žádoucích účinků byla mezi rameny obdobná.<sup>1,9,10</sup>

**Studie PINNACLE-3** (28týdenní extenze studií PINNACLE-1 a 2) zahrnující 850 pacientů potvrdila účinnost posuzované fixní kombinace přetrvávající po dobu 52 týdnů, přičemž přínosy léčby byly konzistentní s přínosy pozorovanými ve 24týdenních studiích (PINNACLE-1 a 2). Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly nazofaryngitida, kašel, infekce horních dýchacích cest, infekce močových cest, močových cest, sinusitida. Četnost nežádoucích účinků byla obdobná napříč léčenými skupinami.<sup>11</sup>

V souhrnu lze konstatovat, že **bezpečnostní profil** je charakterizován anticholinergními a beta2-adrenergními účinky jednotlivých složek v kombinaci. Nejčastějšími vedlejšími účinky posuzované fixní kombinace jsou bolest hlavy, nevolnost, svalové křeče a závratě.<sup>1</sup>

**Jednotlivé monokomponenty posuzovaného přípravku jsou v léčbě CHOPN dobře zavedené a kombinace léčivých látek glykopyrronium a formoterol se ukázala jako účinná při zlepšování plicních funkcí pacientů, přičemž k tomuto účinku přispívají obě složky. Prokázala aditivní účinek na plicní funkce, zlepšení dušnosti a zlepšení kvality života závislé na vlivu onemocnění na zdraví významněji než každá z nich samostatně. Lze konstatovat, že přínosy fixní kombinace glykopyrronium a formoterol jsou minimálně terapeuticky ekvivalentní volné kombinaci glykopyrronia a formoterolu a rovněž bezpečnost je obdobná.**

## Údaje z klinické praxe

Při kombinované inhalační léčbě se jeví jako racionální používat fixní kombinace léků v jednom inhalačním systému. Hlavní devízou fixních oproti volným kombinacím je zejména zjednodušení léčebného schématu, díky němuž se předpokládá i zlepšení adherence pacientů k terapii a snížení chybovosti oproti volným kombinacím sestávajícím z různých inhalačních systémů.<sup>6</sup> Důležitost použitého typu inhalačního zařízení s ohledem na preferenci pacienta a dodržování správného postupu při inhalaci patří mezi základní předpoklady úspěšné léčby.<sup>12</sup> Aerosolové inhalátory s odměřenými dávkami (MDI) jsou nejvíce zastoupeny v rámci krátkodobě působících bronchodilatátorů (viz Tab. 3.3 GOLD, 2020)<sup>3</sup> a lze předpokládat, že většina pacientů je s jejich použitím již obeznámena, což může být důležité např. u pacientů v pokročilém věku.

## Limitace klinické evidence

Ústav neshledal zásadní limitace dostupné evidence a považuje klinický přínos předmětných léčivých přípravků u populace, pro kterou je žádáno o stanovení úhrady, za prokázaný.

## Posouzení inovativnosti

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

## Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

### Identifikace srovnatelně účinné terapie

Předmětné léčivé přípravky jsou fixní kombinací léčivých látek glykopyrronium a formoterol. Za srovnatelně účinnou terapii lze tedy považovat léčbu pomocí kombinace jednotlivých monokomponentních přípravků s obsahem glykopyrronia a formoterolu o příslušných silách.

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

Ústav dále uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se na základě platné legislativy již neřídí ustanovením § 39c odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, nýbrž ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Jelikož tedy složené léčivé přípravky jako takové nemají žádnou základní úhradu za ODTD a stejná úhrada se stanoví pouze přípravkům s obsahem stejné kombinace léčivých látek a jejich obsahu, nemá u složených přípravků hodnocení terapeutické zaměnitelnosti a stanovení referenční indikace vliv na výslednou výši úhrady přípravku. Ústav proto LP do žádné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků **nezařadil**.

### **Stanovení referenční indikace**

U složených léčivých přípravků s úhradou vypočtenou dle ustanovení § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění se referenční indikace nestanovuje.

### **Stanovení ODTD**

Ústav uvádí, že stanovení úhrady složených léčivých přípravků, u kterých je alespoň jedna léčivá látka samostatně hrazena, se řídí ustanovením § 39b odst. 12 nebo 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění, podle kterého má být každé kombinaci sil ve složeném přípravku stanovena úhrada zvlášť. Proto Ústav ODTD léčivým přípravkům s obsahem fixní kombinace glykopyrronium a formoterol v tomto správním řízení nestanovil.

Doporučené dávkování posuzovaných léčivých přípravků s obsahem fixní kombinace glykopyrronium a formoterol je dle platného SPC dvě inhalace dvakrát denně (dvě inhalace ráno a dvě inhalace večer)<sup>1</sup>.

Ústav dále dodává, že ODTD monokomponenty glykopyrronia byla stanovena ve výši 50,0000 mcg (odpovídá obsahu glykopyrronia v 1 kapsli přípravku) s frekvencí dávkování 1xdenně (SUKLS268306/2012)<sup>14,15</sup> a ODTD monokomponenty formoterolu byla stanovena ve výši 24,0000 mcg s frekvencí dávkování 2x denně (SUKLS71893/2015)<sup>13</sup>.

### **Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace**

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

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

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

Fixní kombinace léčivých látek glykopyrronium a formoterol není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

### **STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY**

Stanovení výše úhrady složených léčivých přípravků upravují ustanovení § 39b odst. 12 a 13 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivý přípravek s fixní kombinací léčivých látek formoterol a glykopyrronium obsahuje 2 léčivé látky, přičemž obě jsou samostatně hrazeny. Ústav proto postupoval dle ustanovení § 39b odst. 12 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Úhrada zjištěná podle jednotlivých písmen ustanovení § 39b odst. 12 zákona o veřejném zdravotním pojištění byla porovnána a následně byla pro každou kombinaci léčivých látek a jejich obsahu vybrána nejnižší z nich, viz závěrečná tabulka.

**Dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění se úhrada stanoví součtem úhrad za ODTD příslušných samostatně hrazených léčivých látek (tj. formoterol a glykopyrronium) stanovených podle ustanovení § 39c odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada **formoterolu** byla stanovena v revizi referenční skupiny č. 93/1 ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS71893/2015.<sup>13</sup> Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 18. 6. 2015 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

*Jádrová základní úhrada (JEKV): 8,6647 Kč za ODTD*

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu. Základní úhrada předmětné léčivé látky pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 a §19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – formoterol (ODTD 24,0000 mcg)

Frekvence dávkování: 2x denně

Interval: od 6 mcg do 24 mcg

24,0000 mcg (ODTD)	8,6647 Kč
12 mcg (výchozí pro ODTD)	4,3324 Kč (8,6647 Kč/2)
5,8 mcg	2,1210 Kč (4,3324 Kč*(5,8/12) <sup>0,621488</sup> )

koeficient dle vyhlášky =  $(S/SI)^{0,621488}$ , kde S je posuzovaná síla a SI je síla odpovídající hranici intervalu

Základní úhrada **glykopyrronia** byla stanovena v revizi úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS268306/2012. Rozhodnutí v tomto správním řízení bylo vydáno dne 23. 10. 2015<sup>14</sup> a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků stanovena takto:

*Jádrová základní úhrada (JEKV): 19,7890 Kč za ODTD*

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu. Základní úhrada předmětné léčivé látky pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18a §19 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – glykopyrronium (ODTD 50,0000 mcg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 25 mcg do 100 mcg

50,0000 mcg (ODTD)	19,7890 Kč
25 mg (fiktivní síla)	9,8945 Kč (19,7890 Kč/50*25)
10,4 mcg	5,7367 Kč (9,8945 Kč*(10,4/25) <sup>0,621488</sup> )

koeficient dle vyhlášky =  $(S/SI)^{0,621488}$ , kde S je posuzovaná síla a SI je síla odpovídající hranici intervalu

Základní úhrada fixní kombinace byla stanovena součtem úhrad za denní dávku příslušných samostatně hrazených léčivých látek.

Základní úhrada za jednotku lékové formy:

formoterol 5,8 mcg/glykopyrronium 10,4 mcg 7,8577 Kč (2,1210 Kč+5,7367 Kč)

**Dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. b)** zákona o veřejném zdravotním pojištění se úhrada složeného léčivého přípravku stanoví ve výši nejvyšší ceny výrobce obsažené v písemném ujednání podle ustanovení § 39a odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění (**dohoda o ceně**), je-li tato cena nižší, než je úhrada vypočtená podle písmene a).

Jelikož takové písemné ujednání nebylo uzavřeno, není možno úhradu stanovit tímto způsobem.

**Dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. c)** zákona o veřejném zdravotním pojištění se úhrada složeného léčivého přípravku stanoví ve výši úhrady obsažené v písemném ujednání podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění (**dohoda o úhradě**), je-li tato úhrada nižší, než je úhrada vypočtená podle písmen a) a b).

Jelikož takové písemné ujednání nebylo uzavřeno, není možno úhradu stanovit tímto způsobem.

**Dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. d)** zákona o veřejném zdravotním pojištění se úhrada složeného léčivého přípravku stanoví ve výši ceny výrobce zjištěné v kterékoli zemi Evropské unie pro každý jednotlivý léčivý přípravek se stejnou kombinací léčivých látek a jejich obsahu, je-li tato cena nižší, než je úhrada vypočtená podle písmen a), b) a c).

Do cenového srovnání byly v souladu s ustanovením § 39b odst. 12 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazeny léčivé přípravky, které obsahují tutéž kombinaci léčivých látek a jejich obsahu jako léčivé přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na CZK čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející rozhodnému období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Následně byla vybrána nejnižší cena výrobce pro danou fixní kombinaci v přepočtu na jednotku lékové formy zjištěná v zemích Evropské unie.

Fixní kombinace	Velikost balení	Léčivý přípravek s nejnižší cenou v EU	Cena výrobce*	Cena výrobce/ jednotku	Země
formoterol 5,8 mcg/	120	BEVESPI	<b>955,02120000 Kč</b>	7,9585 Kč	Švédsko



glykopyrronium 10,4 mcg	dávek	AEROSPHERE 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV			
----------------------------	-------	---	--	--	--

\* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přírážky, přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Úhrada dané fixní kombinace za jednotku lékové formy odpovídá nejnižšímu podílu ceny výrobce přípravku s cenou v EU přepočtenou na Kč a počtu jednotek lékové formy v balení.

Referenční přípravek BEVESPI AEROSPHERE 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV:

Ve Švédsku (SEK) byla nalezena cena výrobce.

Výsledná cena výrobce byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející rozhodnému období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. ve 2. čtvrtletí 2019.

Rozhodné období je vztaženo k datu zahájení správního řízení, tedy ke dni 15. 8. 2019.

**Přehled výše úhrady stanovené podle jednotlivých ustanovení § 39b odst. 12 zákona o veřejném zdravotním pojištění:**

fixní kombinace	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. a) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. b) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. c) (Kč)	úhrada dle § 39b odst. 12 písm. d) (Kč)	nejnižší úhrada /jednotku LF (Kč)
formoterol 5,8 mcg /glykopyrronium 10,4 mcg	7,8577	-	-	7,9585	<b>7,8577</b>

**Výsledná úhrada pro jednotlivé fixní kombinace a jejich obsah v balení je stanovena podle nejnižší hodnoty.**

Ústavem stanovená výše úhrady léčivého přípravku BEVESPI AEROSPHERE 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV, kód SÚKL 0238301, ve výši 942,92 Kč je ve stejné výši jako návrh žadatele (942,92 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu	Návrh žadatele: jádrová úhrada / balení (Kč)	Stanovisko Ústavu: jádrová úhrada / balení (Kč)	UHR ve SCAU (Kč)
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV	942,92	<b>942,92</b>	1 335,93

*Při výpočtu úhrady pro konečného spotřebitele složeného léčivého přípravku postupoval Ústav tak, že v souladu se stanoviskem Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 ze dne 9. 11. 2011 vypočetl úhradu pro konečného spotřebitele každé komponenty zvlášť, a tyto následně sečetl. Konkrétně postupoval Ústav následovně. Z jádrové úhrady za jednotku lékové formy každé komponenty Ústav vypočetl jádrovou úhradu každé komponenty vztahenou na celé balení složeného přípravku. Takto vypočtené jádrové úhrady převedl Ústav na úhrady pro konečného spotřebitele v souladu s výše uvedeným stanoviskem Ministerstva zdravotnictví podle vzorce:  $UHR_{LP} = [JUHR_{LP} \times sazba + NÁPOČET / (počet\ ODTD\ v\ balení\ ref.\ LP / počet\ ODTD\ v\ balení\ LP)] \times DPH$ . Při výpočtu použil Ústav údaje o referenčním přípravku rozhodném při stanovení základní úhrady jednotlivých komponent a aktuální výši obchodní přírážky v souladu s cenovým předpisem Ministerstva zdravotnictví (1/2019/FAR) ze dne 12. 12. 2018 a aktuální výši sazby DPH (10 %). Výsledná úhrada za balení složeného léčivého přípravku je pak tvořena součtem úhrad za balení jeho jednotlivých komponent.*

#### **HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET**

Dle SPC posuzovaného léčivého přípravku po inhalačním podání kombinace glykopyrronia a formoterolu je farmakokinetika jednotlivých složek podobná farmakokinetice léčivých látek podávaných samostatně a pro farmakokinetické účely tak může být každá složka uvažována samostatně.<sup>1</sup> Fixní kombinace glykopyrronium a formoterolu tak představuje terapeutický ekvivalent volné kombinace glykopyrronia a formoterolu.

Ústav vypočetl výši úhrady předmětných přípravků postupem podle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, tedy ve výši součtu úhrad za ODTD příslušných samostatně hrazených léčivých látek stanovených podle ustanovení § 39c odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav nestanovuje posuzovanému přípravku vyšší úhradu, ani méně omezující podmínky úhrady, než platí pro monokomponentní léčivé přípravky s obsahem glykopyrronia a formoterolu, které jsou v současné době hrazené ze zdravotního pojištění.

**S ohledem na postup stanovení úhrady má Ústav za to, že nákladovou efektivitu předmětných přípravků lze považovat za prokázanou.**

S ohledem na postup stanovení úhrady, viz výše, bude dopad na rozpočet neutrální, resp. nelze předpokládat, že vstup přípravku BEVESPI AEROSPHERE do systému úhrad povede k navýšení dopadu na rozpočet ve srovnání s dalšími léčivými přípravky, které jsou již hrazeny ze zdravotního pojištění.

## **PODMÍNKY ÚHRADY**

### ***Žadatelem navrhované podmínky úhrady***

#### **E/PNE**

**P:** Fixní kombinace léčivých látek glykopyrronium/formoterol je hrazena symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty.

Podmínkou úhrady je dobrá spolupráce pacienta nekuřáka či kuřáka spolupracujícího na zanechání kouření, definovaného jako kuřáka, který je plně adherentní, tj. dodržuje léčebný/pohybový režim, užívá správně všechny předepsané léky a minimálně jednou u něho byla provedena a zdokumentována cílená intervence v rámci léčby závislosti na tabáku.

### ***Ústavem stanovené podmínky úhrady***

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

#### **E/PNE**

**P:** Fixní kombinace léčivých látek glykopyrronium/formoterol je hrazena symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty.

Podmínkou úhrady je dobrá spolupráce pacienta nekuřáka či kuřáka spolupracujícího na zanechání kouření, definovaného jako kuřáka, který je plně adherentní, tj. dodržuje léčebný/pohybový režim, užívá správně všechny předepsané léky a minimálně jednou u něho byla provedena a zdokumentována cílená intervence v rámci léčby závislosti na tabáku.

### ***Odůvodnění podmínek úhrady***

#### ***Preskripční omezení:***

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie předmětným léčivým přípravkem stanovil v souladu s návrhem žadatele preskripční omezení na lékaře se specializací v oborech „PNE“ (pneumologie a ftizeologie, dětská pneumologie) bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiné odbornosti.

#### ***Indikační omezení:***

Ústav stanovil úhradu posuzovanému přípravku dle návrhu žadatele pro pacienty s CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty s ohledem na výsledky studií fáze III programu PINNACLE.<sup>9,10,11</sup> Stanovené podmínky úhrady jsou v souladu s českými i

zahraničními doporučenými postupy<sup>3,4,5</sup> a odbornou literaturou<sup>6,8</sup> a nejsou méně omezující než podmínky úhrady monokomponent glykopyrronia a formoterolu.<sup>13,15</sup> Ústav v souladu s návrhem žadatele stanovil úhradu pro pacienta nekuřáka i pacienta spolupracujícího na zanechání kouření (definovaného dle stanoviska České pneumologické a ftizeologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně)<sup>16</sup> ve shodném znění, jak bylo stanoveno LP s obsahem glykopyrronia v monokomponentě (SEEBRI BREEZHALER) ve správním řízení sp. zn. SUKLS268306/2012.<sup>15</sup> Základní postupy (ask-advise-assess-assist-arrange) k řešení problematiky strategie odvykání kouření jsou uvedeny v doporučených postupech<sup>3,7</sup> a z vyjádření ČPFS k této otázce plyne, že každý pneumolog je k podpoře pacienta v jeho snaze o zanechání kouření plně kvalifikován.<sup>16</sup>

#### K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil léčivému přípravku:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

**maximální cenu ve výši 1 044,84 Kč.**

Do cenového srovnání byly zahrnuty přípravky s ohledem na držitele registračního rozhodnutí, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž odchylka ve velikosti balení není větší než 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ve Švédsku (SEK) byla nalezena cena výrobce.

Od velkoobchodní ceny nalezené ve Finsku (EUR) byla odečtena marže distributora 4,00 %.

Od velkoobchodní ceny nalezené v Dánsku (DKK) byla odečtena marže distributora 6,50 %.

Přehled přepočtů zahraničních cen na ceny výrobce a informační zdroje jsou součástí spisové dokumentace tohoto správního řízení.

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 2. čtvrtletí 2019.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše. Země s nejnižší zjištěnou cenou výrobce přepočtenou na velikost balení posuzovaného přípravku jsou v pořadí od nejnižší ceny následující: Švédsko (955,02 Kč), Finsko (1052,14 Kč), Dánsko (1127,35 Kč). Při stanovení maximální ceny nebyl aplikován postup pro vysoce inovativní léčivé přípravky dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Nejnižší cena výrobce posuzovaného přípravku zjištěná v zemi referenčního koše není nižší o více než 20 % než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce tohoto přípravku v ostatních zemích referenčního koše.

Cena vypočtená dle průměru cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	<i>návrh žadatele</i>
0238301	BEVESPI AEROSPHERE 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV	<b>1 044,84 Kč</b>	1 400,00 Kč

Ústavem stanovená výše maximální ceny léčivého přípravku BEVESPI AEROSPHERE, 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV, kód SÚKL 0238301 (1 044,84 Kč) je nižší než návrh žadatele (1 400,00 Kč) a pro výši maximální ceny tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

## K výroku 2.

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238301	BEVESPI AEROSPHERE	7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV

do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

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 neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 384/2007 Sb., a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39b odst. 12 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 942,92 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 BEVESPI AEROSPHERE 7,2MCG/5MCG INH SUS PSS 1X120DÁV, kód SÚKL 0238301 (942,92 Kč) je ve stejné výši jako návrh žadatele (942,92 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

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

#### **E/PNE**

**P:** Fixní kombinace léčivých látek glykopyrronium/formoterol je hrazena symptomatickým pacientům s diagnózou CHOPN od kategorie B s postbronchodilatační hodnotou FEV1 dosahující méně než 80 % náležité hodnoty.

Podmínkou úhrady je dobrá spolupráce pacienta nekuřáka či kuřáka spolupracujícího na zanechání kouření, definovaného jako kuřáka, který je plně adherentní, tj. dodržuje léčebný/pohybový režim, užívá správně všechny předepsané léky a minimálně jednou u něho byla provedena a zdokumentována cílená intervence v rámci léčby závislosti na tabáku.

#### Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

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

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním. Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3

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

### **Poučení o odvolání**

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

Otisk úředního razítka

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

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

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 30. 7. 2022 v části týkající se výroku č. 1.  
Vyhотовeno dne 4.8.2022

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová