



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

tel. 272 185 111, fax 271 732 377, e-mail: posta@sukl.cz

V souladu s ustanovením § 39o zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů se veškeré písemnosti v řízení o stanovení, změně nebo zrušení maximální ceny nebo výše a podmínek úhrady v hloubkové nebo zkrácené revizi, v řízení o opravném prostředku nebo v přezkumném řízení doručují pouze veřejnou vyhláškou, a to způsobem umožňujícím dálkový přístup. Písemnost se podle předmětného ustanovení považuje za doručenu pátým dnem po vyvěšení na webových stránkách Ústavu.

Vyvěšeno dne: 8. 8. 2012

Novartis Europharm Limited

03068306

Wimblehurst Road, Horsham, RH12 5AB West Sussex

Spojené království Velké Británie a Severního Irska

Zastoupen:

Novartis, s. r. o.

IČ: 64575977

Na Pankráci 1724/129

140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 00 Praha 4

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 – Klánovice

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlůva 1404/4 , 190 00 Praha 9

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

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

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna METAL-ALIANCE

IČ: 48703893

Čermákova 1951, 272 00 Kladno

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162 , 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovičká 967/108 , 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

190 00 Praha 9 – Klánovice

SP. ZN.

sukls80580/2011

VYŘIZUJE/LINKA

Bc. PharmDr. Ivana Minarčíková, Ph.D.

DATUM

8.8.2012

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění účinném do 30.11.2011 včetně, ve spojení s čl. II bod 5 zákona č. 298/2011 Sb., kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony (to vše dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními 39g a 39h zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění platném pro daný úkon v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o

Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

ATC	Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
L04AA27	0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II
L04AA27	0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

podané dne **27.4.2011** společností **Novartis, s.r.o.**, IČ: 64575977, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika, po provedeném správním řízení léčivým přípravkům:

ATC	Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
L04AA27	0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II
L04AA27	0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

držitele rozhodnutí o registraci

Novartis Europharm Limited

03068306

Wimblehurst Road, Horsham, RH12 5AB West Sussex

Spojené království Velké Británie a Severního Irsku

Zastoupen:

Novartis, s. r. o.

IČ: 64575977

Na Pankráci 1724/129

140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

1. stanovuje

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II

maximální cenu ve výši 41.754,29 Kč

2. stanovuje

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivému přípravku

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

maximální cenu ve výši 41.754,29 Kč

3. nezařazuje léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II

na základě ustanovení § 15 odst. 7 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.“),

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. a) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tomuto léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 39.116,66 Kč,**

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 24 odst. 1 a 2 a § 25 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 29 vyhlášky č. 92/2008 Sb., o stanovení seznamu zemí referenčního koše, způsobu hodnocení výše, podmínek a formy úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a náležitostech žádosti o stanovení výše úhrady (dále „vyhláška č. 92/2008 Sb.“) **mu stanovuje tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

SL/NEU

P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně nebo 3 ataky za 2 roky
- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.
- nebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo ještě těžší prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky i při terapii fingolimodem, není léčba nadále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

4. nezařazuje léčivý přípravek

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.,

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. a) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tomuto léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 39.116,66 Kč,**

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 24 odst. 1 a odst. 2 a § 25 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 29 vyhlášky č. 92/2008 Sb. **mu stanovuje tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

SL/NEU

P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně anebo 3 ataky za 2 roky

- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.

- nebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo jestliže prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky i při terapii fingolimodem, není léčba nadále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 předmětného zákona.

Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp.zn.sukls80580/2011, s těmito účastníky řízení:

Novartis Europharm Limited

03068306

Wimblehurst Road, Horsham, RH12 5AB West Sussex

Spojené království Velké Británie a Severního Irsku

Zastoupen:

Novartis, s. r. o.

IČ: 64575977

Na Pankráci 1724/129

140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupen

Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.

Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 00 Praha 4
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 – Klánovice

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4 , 190 00 Praha 9
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

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
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna METAL-ALIANCE
IČ: 48703893
Čermákova 1951, 272 00 Kladno
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162 , 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108 , 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupen
Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice
190 00 Praha 9 – Klánovice

Odůvodnění

Dne **27.4.2011** byla Ústavu doručena žádost společnosti **Novartis, s. r. o.**, IČ: 64575977, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4, Česká republika, (dále „Novartis“), o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

ATC	Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
L04AA27	0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp.zn. sukls80580/2011

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení.

12.8.2011 Ústav obdržel žádost **Novartis** o přerušení řízení do nabytí právní moci rozhodnutí o změně registrace léčivého přípravku. Tuto žádost o přerušení vzal Novartis zpět dne **1.9.2011**.

7.10.2011 Ústav obdržel informaci od **Novartis** o dokončení registračního řízení a s tím související nabytí právní moci rozhodnutí o registraci dalšího typu balení léčivého přípravku a v této souvislosti Novartis žádá o povolení rozšíření obsahu podání o nově registrované balení **GILENYA 0,5 MG, POR CPS DUR 28X0.5MG, kód SÚKL 0168462**, kdy v případě nevyhovění žádosti Novartis vyčíslil újmu na výši cca 55 mil. Kč

25.11.2011 Ústav obdržel od **Novartis** žádost o změnu obsahu podání, ve kterém uvedl nové znění podmínek úhrady, kdy Novartis tuto žádost doplnil dne **28.11.2011** o vyčíslení újmy ve výši 7 mil. Kč, která by mu vznikla nevyhověním žádosti.

9.12.2011 obdržel Ústav žádost, ve které **Novartis** žádá o zpětvzetí žádosti ze dne 25.11.2011 a jejího doplnění ze dne 28.11.2011. **Novartis** zároveň požádal o změnu obsahu podání v části, která se týká **znění podmínek úhrady**, kdy Novartis uvádí, že tento zpřesňující návrh vznikl na základě diskuse **s odborníky z České neurologické společnosti ČLS JEP a zástupci pojišťoven**, kdy Novartis žádá o podmínky úhrady ve znění, jak je uvedeno v části „Podmínky úhrady“.

29.12.2012 Ústav obdržel doplnění žádosti ze dne 7.10.2011, ve které Novartis vyčíslil vážnou újmu ve výši 55 mil. Kč, ke které by došlo, kdyby Ústav nevyhověl žádosti o rozšíření obsahu podání ze dne 7.10.2012.

17.1.2012 Ústav usnesením sp.zn. sukls80580/2011, č.j. sukl13191/2012 povolil změnu obsahu podání na základě žádosti ze dne 7.10.2011 ve znění doplnění ze dne 29.12.2011 a zastavil předmětné správní řízení v části o povolení změny obsahu podání ze dne 25.11.2011 ve znění doplnění ze dne 28.11.2011 a povolil změnu žádosti ze dne 9.12.2011.

24.1.2012 byla vydána hodnotící zpráva a Ústav ukončil v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení sp.zn. sukls80580/2011, č.j. sukl20402/2012 ze dne 24.1.2012. Zároveň jim pro tento účel usnesením sp.zn. sukls80580/2011, č.j. sukl20402/2012 určil lhůtu v délce 10 dnů podle ustanovení § 39 odst. 1 správního řádu.

2.2.2012 Ústav obdržel vyjádření **Sekce pro neuroimunologii a likvorologii Neurologické společnosti ČLS JEP** (dále „SNIL“) k hodnotící zprávě, ve kterém jsou následující připomínky:

SNIL nesouhlasí se závěry Ústavu, že fingolimod a natalizumab mají stejnou účinnost, protože nejsou k dispozici head-to-head studie a ve studiích AFFIRM, FREEDOMS a TRANSFORMS došlo k rozdílnému relativnímu snížení relapsů/rok.

K tomu Ústav uvádí, že souhlasí s názorem SNIL, že není k dispozici „head to head“ studie, proto Ústav akceptoval nepřímé porovnání léčivých látek. Při tomto nepřímém porovnání vycházel z absolutních čísel, konkrétně z hodnot udávajících **stav bez relapsu**. Z těchto **absolutních hodnot je patrné, že dosažené výsledky pro natalizumab a fingolimod jsou porovnatelné**. O obdobné klinické využitelnosti svědčí také Klinický standard pro diagnostiku a léčbu RS a neuromyelitis optica odborné společnosti, který uvádí bez výhrad obě léčivé látky pro 2. linii léčby.⁵

Dále SNIL uvádí, že standardní délka registračních klinických studií v léčbě RS je 2 roky, proto lze podle SNIL pro nepřímé srovnání využít pouze studie AFFIRM a FREEDOMS, kde byli pacienti sledováni po dva roky.

K tomu Ústav uvádí, že klinickou studii TRANSFORMS vzal do úvahy, přestože trvala 1 rok, protože tato studie je uvedena také v SPC Gilyena, kdy tato studie potvrzuje signifikantně nižší výskyt počtu relapsů za rok po podání fingolimodu než po podání interferonu (0,16 vs. 0,33, $p < 0,001$) a Ústav považuje použití výsledků z více studií za krok ke svému objektivnějšímu hodnocení. Zároveň si Ústav dovoluje upozornit, že sama SNIL ve svém vyjádření k HZ uvádí výsledky této studie. Závěry o srovnatelné bezpečnosti a účinnosti fingolimodu a natalizumabu lze vyvodit i ze samotných studií FREEDOMS a AFFIRM – jak je blíže uvedeno v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“.

Dále SNIL nesouhlasí s použitím jednoleté TRANSFORMS pro nákladovou efektivitu (CEA) z důvodů nereprezentativnosti a uvádí, že pokud by Ústav použil pouze studie AFFIRM a FREEDOMS, vyšla by jednoznačně vyšší účinnost natalizumabu a při nižších nákladech na terapii by tak byl natalizumab jednoznačně efektivnější strategií, což odpovídá také klinickým zkušenostem odborníků ze SNIL.

K tomu Ústav uvádí, že obdobnou námitku vypořádal dříve, kdy se Ústav domnívá, že účinnost fingolimodu a natalizumabu je porovnatelná a v klinické praxi jsou obě léčivé látky používány srovnatelně, v 2. linii léčby.^{5, 24 - 26} Ústav rovněž podotýká, že nákladová efektivita je vypočtena především na základě výsledků studie AFFIRM a FREEDOMS po dvouletém sledování. Hodnoceným parametrem je podíl pacientů bez relapsu, tedy parametr, který sama odborná společnost považuje za relevantní, a je počítáno se stejnými náklady za jednu obvyklou denní terapeutickou dávku pro natalizumab i pro fingolimod.

Dále SNIL uvádí, že sám Ústav konstatuje, že nákladová stránka byla v případě fingolimodu velmi podhodnocena, kdy SNIL uvádí, že se jedná zejména o MRI vyšetření, které bylo u natalizumabu kalkulováno a o náklady na vstupní a pravidelnou monitoraci nežádoucích účinků.

K tomu Ústav uvádí, že v žádném případě nebyla nákladová stránka fingolimod podhodnocena, protože **s náklady na MRI nebylo v CEA počítáno pro žádnou léčivou látku**, jak Ústav uvádí v části Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Zároveň **nebylo počítáno s náklady na monitoraci nežádoucích účinků žádné léčivé látky**. **Vstupní náklady spojené s prvním podáním fingolimodu hradí Novartis**, proto nejsou do CEA započítány. Nákladová efektivity je Ústavem hodnocena výhradně z pohledu plátce – zdravotních pojišťoven. Ústav rozhodně nesouhlasí s názorem SNIL, že zvýhodnil fingolimod v nákladové stránce, protože **u obou léčivých látek jsou do CEA zahrnuty pouze náklady na samotnou léčivou látku**.

Dále SNIL uvádí, že Ústav nepoužil standardní klinické cíle, zejména roční pokles relapsů, kdy ze studií AFFIRM a FREEDOMS jednoznačně vyplývá účinnost ve prospěch natalizumabu.

K tomu Ústav uvádí, že pro CEA **použil právě absolutní hodnotu pravděpodobnosti bez relapsu**, kterých bylo dosaženo ve studiích AFFIRM a FREEDOMS a vzhledem k výsledkům 0,704 pro fingolimod a 0,72 pro natalizumab se Ústav domnívá, že dosažené výsledky jsou porovnatelné.

Dále SNIL uvádí, že se Ústav vyhnul hodnocení disability v CEA.

K tomu Ústav uvádí, že disability je, v klinické studii FREEDOMS, na kterou se SNIL odvolává, zvolena jako sekundární cíl sledování, klinická studie tedy není na tento endpoint primárně konstruována a disability byla primárním cílem sledování pouze v 2 roce studie AFFIRM. Vzhledem k situaci, kdy nejsou k dispozici přímá srovnání, Ústav musel porovnávat obě léčivé látky nepřímou, a proto zvolil jako **stěžejní takový ukazatel, jehož výsledky byly uvedeny v obou relevantních studiích v absolutních číslech, jež byl zároveň ve všech studiích shodně definován**.

Ve studiích FREEDOMS a AFFIRM není hodnocená disability definována stejným způsobem, proto dosažené výsledky nelze vzájemně porovnávat. Z výsledků těchto studií je přesto patrné, že disability, tj. pravděpodobnost progresse byla dosažena **u 17,7% pacientů (0,5mg fingolimod) ve FREEDOMS, u 17% pacientů (natalizumab) ve studii AFFIRM**, jde tedy opět o obdobné výsledky.

Dále SNIL nesouhlasí s omezením indikačních kritérií, především s návrhem podmínek pro ukončení terapie.

K tomu Ústav uvádí, že souhlasí s tím, že jsou omezení indikačních kritérií přísná a při jejich stanovení Ústav vycházel z SPC, z údajů FDA a NICE, z klinických studií a Klinického standardu pro diagnostiku a léčbu RS a neuromyelitis optica. V této souvislosti Ústav dodává, že dne 25.11.2011 v žádosti o změnu obsahu podání, které se týkalo stanovení podmínek úhrady, Novartis uvedl, že zpřesňující návrh indikačního omezení, který podává, vznikl na základě diskuse s odborníky z České neurologické společnosti ČLS JEP a zástupci pojišťoven.

Dále SNIL poukazuje na nejistotu týkající se bezpečnosti fingolimod a navrhuje vyčkat na stanovisko EMA.

K tomu Ústav uvádí, že z důvodu nejistoty ohledně bezpečnosti fingolimodu bylo správné řízení dne 21. 2. 2012 přerušeno do doby rozhodnutí Evropské komise v této otázce, jak je více uvedeno dále.

4.2.2012 Ústav obdržel elektronické vyjádření **Novartis**, které bylo dne 6. 2. 2012 doručeno opětovně v písemné podobě. Novartis uvádí svůj souhlas s odbornou společností, že nelze použít přímé srovnání účinnosti přípravků, pokud neexistuje „head to head“ studie. V opačném případě je nutné použít nepřímé srovnání a při něm porovnat výsledky uvedené v **absolutních číslech**. V této souvislosti Novartis uvádí, že ve studii AFFIRM vyvinuli pacienti léčení natalizumabem po dobu 2 let průměrně 0,23 relapsů za 2 roky, ve studii FREEDOMS pacienti léčení fingolimodem 0,18 relapsů za 2 roky. Účinnost fingolimodu potvrzuje studie TRANSFORMS, ve které je dvakrát účinnější než interferon beta 1a.

K tomu Ústav uvádí, že souhlasí s tvrzením Novartis o nutnosti pracovat při nepřímých srovnáních s absolutními čísly a zároveň se Ústav domnívá, že výsledky dosažené v klinických studiích dokládají porovnatelnou účinnost fingolimodu a natalizumabu.

Dále Novartis uvádí, že hodnocení disability bylo ve studii FREEDOMS a AFFIRM sekundárním cílem sledování, kdy bylo dosaženo v obou studiích 17%. Zároveň Novartis dodává, že fingolimod není dosud hrazen, proto nemohou mít odborníci zkušenosti z reálné klinické praxe v ČR.

K tomu Ústav uvádí, že otázku disability vypořádal v námitce SNIL a Ústav zároveň konstatuje, že nejsou dostupná data o použití fingolimodu v běžné české klinické praxi, nicméně účinnost a bezpečnost lze vyhodnotit na základě dostupných klinických studií. Vzhledem k tomu, že doporučení pro léčbu MS již fingolimod uvádějí, lze také rozhodnout o jeho postavení v klinické praxi a dále o zaměnitelnosti a vhodnosti výběru komparátora pro účely analýzy nákladové efektivity.

Dále Novartis souhlasí s odbornou společností, že indikační omezení týkající se ukončení terapie je přísné, nicméně zároveň dodává, že při definování indikačního omezení Novartis vycházel především z SPC a z konzultací s odborníky ze SNIL, kdy žádost o úhradu co nejvíce přizpůsobil potřebám klinické praxe a došel při definování indikačního kritéria ke shodě s odborníky SNIL. Podle Novartis je nutné přistupovat ke každému

pacientovi individuálně. V této souvislosti Novartis uvádí, že není vhodné preferovat natalizumab, u něhož hrozí riziko rozvoje PML.

K tomu Ústav uvádí, že otázku podmínek úhrady vypořádal v námitce SNIL. Zároveň souhlasí s Novartis, že je nezbytné každého pacienta léčit individuálně s maximálním benefitem z jeho léčby.

Závěrem Novartis vyjadřuje nesouhlas, že by z publikovaných zpráv vyplývala velká nejistota týkající se bezpečnosti léčby fingolimodem, protože všechny nežádoucí účinky fingolimodu jsou průběžně hlášeny všem státním lékovým agenturám a v souvislosti s jediným případem úmrtí pacientky během 24 hodin po podání první dávky se Evropská léková agentura (EMA) rozhodla přezkoumat dalších 10 případů úmrtí, které by mohly mít kardiovaskulární příčinu.

K tomu Ústav uvádí, že šetření EMA přineslo změny v SPC ve formě podmínek nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku, kdy EMA nevyjádřila nejistotu, týkající se podávání fingolimodu.^{1,29,30} Aktualizované SPC bylo vloženo před vydáním druhé hodnotící zprávy do spisu. Ústav dodává, že SPC je závazným dokumentem, jímž by se měl předepisující lékař řídit. Změna SPC byla provedena právě proto, aby byly nežádoucí účinky fingolimodu minimalizovány.

Zároveň Novartis vyjádřil překvapení nad vyjádřením odborné společnosti z 1.2.2012, a to především proto, že **projednávání žádosti o úhradu a zejména definování a případné úpravy indikačního kritéria jsou se stejnými odborníky a s odbornou společností průběžně konzultovány.**

7.2.2012 Ústav obdržel vyjádření Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky (**VZP**), která vznáší námitku (bez uvedení konkrétních nesprávností) vůči hodnotící zprávě, a to mj. i s ohledem na opětovné přehodnocování bezpečnostního profilu přípravku EMA.

K tomu Ústav uvádí, že z důvodu přezkumného šetření bezpečnosti fingolimodu bylo správní řízení dne 21. 2. 2012 usnesením č. j. č.j. sukl47040/2012 přerušeno do doby rozhodnutí Evropské komise v této otázce. Závěry EMA jsou zakomponovány do SPC Gilenya a nevedly k zásadním změnám při posuzování fingolimodu – Ústav stále považuje fingolimod za obdobně účinný se srovnatelným postavením v klinické praxi jako natalizumab. Z důvodu odlišné bezpečnosti ale nelze tyto dvě léčivé látky považovat za v zásadě terapeuticky zaměnitelné.^{1,29,30}

8.2.2012 Ústav obdržel od SNIL zápisy ze zasedání v roce 2011, které se vyjadřují k léčivé látce fingolimod s odkazem na dva dokumenty projednané výborem odborné společnosti, které jsou k dispozici na webových stránkách SNIL (www.imuno.neurologiefnhk.cz), kdy z uvedených dokumentů vyplývá, že výbor odborné společnosti na svých zasedáních a ve svých zápisech projednal a akceptoval zařazení léčivého přípravku fingolimodu (Gilenya) do II. linie léčby roztroušené sklerózy mozkomíšní v České republice.^{24, 25, 26}

K tomu Ústav uvádí, že uvedené zápisy dokumentují správnost úsudku, že fingolimod a natalizumab jsou léčivé látky s obdobným postavením v klinické praxi (2. linie léčby).

8.2.2012 Ústav obdržel vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven České republiky (**SZP**), **ve kterém tento nesouhlasí** se stanovením trvalé úhrady léčivého přípravku bez dostatečně ověřené znalosti o jeho terapeutické bezpečnosti a následně jeho postavení v klinické praxi, v souladu se stanoviskem odborné společnosti a zahájenému přehodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku Gilenya EMA.

K tomu Ústav uvádí, že při posouzení postavení fingolimodu v klinické praxi se řídil také Doporučenými postupy SNIL, které kopírují závěry této odborné společnosti na jejich zasedáních.^{5, 24 – 26}, kdy je fingolimod považován, vedle natalizumabu, za lék druhé volby.

V souvislosti s přezkumem bezpečnosti fingolimodu ze strany EMA Ústav přerušil dne 21.2.2012 správní řízení, jak je uvedeno dále.

Dále SZP považuje předloženou analýzu nákladové efektivity za nedostatečnou z důvodů, že v analýze nejsou zohledněny náklady na povinné monitorování všech pacientů a podle SZP chybí rovněž analýza senzitivity.

K tomu Ústav uvádí, že Novartis se dohodl se SZP i VZP na úhradě nákladů v souvislosti s monitoringem léčby po podání první dávky, jak je uvedeno dále.

K chybějící analýze citlivosti (SA) Ústav uvádí, že tato, i když není uvedena zvlášť, je zahrnuta do rozptylu nákladů v CEA při stanovení úhrady na návrh žadatele, kdy by byl rozptýl nákladů od 705.878 Kč do 771.105 Kč za 1 rok a 1,6 až 1,8mil. za 2 roky. Přestože je výsledná úhrada fingolimodu stanovená ve výši denních nákladů skupiny zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky natalizumab, Ústav dopočítal SA také pro krajní meze účinnosti při takové výši úhrady fingolimodu, jak je uvedeno v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

21.2.2012 Ústav usnesením č.j. sukl47040/2012 přerušil správní řízení pro předběžnou otázku do doby publikace rozhodnutí Evropské komise o doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky ve věci vedené pod sp. zn. EMEA/H/C/002202/A-20/008 o benefitu a riziku přípravku GILENYA v souvislosti s účinkem léčivé látky fingolimod na srdeční činnost po první aplikované dávce.

27.4.2012 Ústav obdržel vyjádření Novartis, ve kterém tento sděluje, že je přesvědčen, že pominuly důvody pro přerušování tohoto správního řízení, neboť odpadla překážka, pro niž bylo řízení přerušeno a v této souvislosti

Novartis uvádí, že je přesvědčen, že je třeba, aby Ústav v souladu s ustanovením § 65 odst. 2 správního řádu pokračoval v řízení.

21.6.2012 Ústav obdržel vyjádření Novartis, ve kterém Ústav informuje, že došlo k dohodě se SZP i VZP o úhradě nákladů na monitoring léčby po podání první dávky léčivého přípravku GILENYA 0,5 MG. Závazek účastníka řízení uhradit výše uvedené náklady bude řešen zvláštní smlouvou mezi účastníkem řízení a zdravotními pojišťovnami. K tomu Ústav uvádí, že chybějící náklady na monitoring nežádoucích účinků po podání první dávky fingolimodu byly vytykány předložené analýze nákladové efektivity účastníkem řízení SZP. Vzhledem k tomu, že tyto náklady nebudou dle vyjádření Novartis hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění, nemusí být v analýze zahrnuty.

25.6.2012 Ústav sdělil vyrozuměním sp.zn. sukls80580/2011 č.j. sukl153554/2012, že přerušení řízení stále trvá, neboť trvají důvody, pro které bylo řízení přerušeno.

29.6.2012 Ústav sdělil vyrozuměním sp.zn. sukls80580/2011 č.j. sukl157475/2012, že odpadla překážka řízení, pro kterou bylo řízení přerušeno a Ústav tak pokračuje v řízení vedeném pod sp. zn. sukls80580/2011 ode dne 26.6.2012.

18.7.2012 byla vydána druhá hodnotící zpráva a Ústav ukončil v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení sp.zn. sukls80580/2011, č.j. sukl168176/2012 ze dne 18.7.2012. Zároveň jim pro tento účel usnesením sp.zn. sukls80580/2011, č.j. sukl168176/2012 určil lhůtu v délce 10 dnů podle ustanovení § 39 odst. 1 správního řádu.

Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí tyto podklady:

- 1) SPC Gilenya [databáze online]. Praha: SÚKL, Informační portál pro veřejnost [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < <http://www.leky.sukl.cz/leky>>.
- 2) Meluzinová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Neurol. Pro praxi* 2010; 11 (5): 307 - 311
- 3) Havrdová E. Roztroušená skleróza v ordinaci praktického lékaře. *Med Pro Praxi* 2010; 7(12): 485 – 488
- 4) Krasulová E. Léčba roztroušené sklerózy – současnost a trendy do budoucna. *Postgraduální medicína*. 01/2011
- 5) Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica (pro veřejnou oponenturu) KKNEU0031, VO 0.03, listopad 2011 [databáze online]. Národní referenční centrum, Česká neurologická společnost ČLS JEP [cit. 2012–01-17]. Dostupné z URL < <http://www.czech-neuro.cz>>.
- 6) Havrdová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Remedia* 2010, 20, 5
- 7) Krasulová E., Havrdová E. Současná léčba relaps – remitentní roztroušené sklerózy a perspektivy do budoucna. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22(1): 23 – 29
- 8) Polman CH, O'Connor PW, Havrdová E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *NEJM* 2006, 354 (9): 899 - 910
- 9) GILENYA. fingolimod [databáze online]. European Medicines Agency, Updated 02/09/2011 [cit. 2011–11-07]. Dostupné z URL < <http://www.ema.europa.eu>>
- 10) Kappos L., Comi G., Montalban X. et al. Oral FTY20 (fingolimod) in relapsing multiple sclerosis: impact on patient-reported depression, as measured by the Beck Depression Inventory II in a 6-month, placebo-controlled study. 59th Annual Meeting of the American Academy of Neurology, Boston, MA, USA, 28th April – 5th May 2007
- 11) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman Ch, et al. A Placebo-Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362; 387 – 401
- 12) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP et al. Oral Fingolimod or Intramuscular Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362;402 – 15
- 13) O'Connor p, Comi G, Montalban X, et al. Oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis : Two-year results of a phase II extension study. [databáze online]. American Academy of Neurology, *Neurology* 2009; 72; 73; Current as of April 7 2011 [cit. 2012–01-17]. Dostupné z URL < <http://www.neurology.org>>.
- 14) Fingolimod. New Drug Evaluation. [databáze online] Regional Drug & Therapeutics Centre NHS. May 2011 [cit. 2012–01-18]. Dostupné z URL < <http://www.nyrdtc.nhs.uk>>
- 15) Aktas O, Kúry P, Kieseier B, et al. Fingolimod is a potential novel therapy for multiple sclerosis. *Neurol.* 6, 373–382 (2010); published online 15 June 2010; doi:10.1038/nrneurol.2010.76
- 16) FDA Drug Safety Podcast for Healthcare Professionals: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). December 20, 2011 [databáze online] The U.S. Food and Drug Administration, Updated: 12/20/2011 [cit. 2012–01-18]. Dostupné z URL < <http://www.fda.gov>>
- 17) FDA Drug Safety Communication: Safety review of a reported death after the first dose of Multiple Sclerosis drug Gilenya (fingolimod). December 20, 2011 [databáze online] The U.S. Food and Drug Administration, Updated: 12/20/2011 [cit. 2012–01-18]. Dostupné z URL < <http://www.fda.gov>>

- 18) European Medicines Agency starts review of Gilenya (fingolimod) [databáze online]. European Medicines Agency [cit. 2012–01–20]. Dostupné z URL < <http://www.ema.europa.eu>>
- 19) ATC/DDD Index [databáze online]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology [cit. 2012–01–18]. Dostupné z URL < <http://www.whocc.no>>
- 20) News [databáze online] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), updated 05 December 2011 [cit. 2012–01–18]. Dostupné z URL < <http://www.nice.org.uk>>.
- 21) Suchopár J. Otázky kolem compliance léků. [databáze online]. PANAX-REMEDIA, Praha [cit. 2012–01–18]. Dostupné z URL < <http://www.pace.cz>>
- 22) Práznovcová L. Compliance pacienta. (dodáno žadatelem, PrintScreen)
- 23) Multiple sclerosis (relapsing-remitting) - fingolimod: appraisal consultation document [databáze online] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012, updated 30 November 2011 [cit. 2012–01–18]. Dostupné z URL < <http://www.nice.org.uk>>.
- 24) Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti ČLS JEP [databáze online]. Zápis výboru, zápis č. 20, 13. května 2011, bod VII [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < www.imuno.neurologiefnhk.cz>. (PrintScreen)
- 25) Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti ČLS JEP [databáze online]. Příloha zápisu výboru, zápis č. 20, 13. května 2011, bod VII [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < www.imuno.neurologiefnhk.cz>. (PrintScreen)
- 26) Sekce neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti ČLS JEP [databáze online]. Zápisu výboru, zápis č. 21, 23. 11. 2011, bod III., [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < www.imuno.neurologiefnhk.cz>. (PrintScreen)
- 27) FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for cardiovascular monitoring and use of multiple sclerosis drug Gilenya (fingolimod) [databáze online] The U.S. Food and Drug Administration, Updated: 05/22/2012 [cit. 2012–07–12]. Dostupné z URL < <http://www.fda.gov>>
- 28) Podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku, které budou splněny členskými státy, příloha prováděcího rozhodnutí komiseK(2011)1889 ze dne 18.6.2012
- 29) Assessment report for GILENYA, Procedure number: EMEA/H/C/2202/A-20/008 [databáze online]. European Medicines Agency, 18 June 2012 [cit. 2012-07-17]. Dostupné z URL < <http://www.ema.europa.eu>>
- 30) EMA doporučila nová opatření týkající se léčby přípravkem Gilenya [databáze online]. Praha: SÚKL, Informační portál pro veřejnost [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < <http://www.sukl.cz>>.
- 31) SPC Tysabri [databáze online]. Praha: SÚKL, Informační portál pro veřejnost [cit. 2012–07–14]. Dostupné z URL < <http://www.leky.sukl.cz/leky>>.

Ústav vycházel v rozhodnutí z následujících skutečností:

Indikace, pro které je navrhována úhrada

- **Návrh žadatele:**

Přípravek Gilenya je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u následujících skupin dospělých pacientů:

U pacientů, kteří mají vysoce aktivní formu onemocnění i přes terapii interferonem beta. Za tyto pacienty mohou být považováni ti, kteří nedostatečně reagovali na plnou a adekvátní léčbu (běžně nejméně jeden rok léčby) interferonem beta. Pacienti by měli mít během léčby nejméně jeden relaps v předchozím roce a minimálně 9 T2-hyperintenzivních lézí v kranálnímu skenu NMR nebo minimálně jednu gadolinium enhancující lézi. Jako „non-respondér“ může být též označen pacient s nezměněným nebo zvýšeným počtem relapsů nebo s probíhajícími závažnými relapsy ve srovnání s předchozím rokem.

nebo

Pacienti s rychle progredující závažnou relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy definovanou 2 nebo více těžkými relapsy během jednoho roku a s 1 nebo více gadolinium enhancující lézí na NMR mozku nebo s významně zvýšeným výskytem T2 lézí ve srovnání s předchozím vyšetřením NMR.

- **Stanovisko Ústavu:**

Navrhovaná indikace odpovídá znění indikace v SPC přípravku GILENYA ¹

Posouzení terapeutické zaměřitelnosti

Léčivý přípravek GILENYA obsahuje léčivou látku fingolimod podávanou perorálně u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy (RR – RS)

Skleróza multiplex (MS) je obvykle diagnostikována mezi 20 a 40 rokem života a častěji postihuje ženy, v poměru 1:2. Prevalence této choroby v ČR je 100–170 nemocných na 100 000 obyvatel.

V patogenezi nemoci se uplatňují jak neuroimunologické, tak neurodegenerativní děje. Jde o chronické autoimunitní onemocnění mozku a míchy, při kterém dochází k zánětu, který vede již od počátku choroby k

poškození centrálního myelinu (demyelinizaci) a také k destrukci axonů. Axony jsou v centrálním nervovém systému nositeli funkce a jejich ztráta je podkladem trvalé neurologické invalidity. Charakteristickým projevem onemocnění je ataka, která je definována vznikem nových nebo zhoršením stávajících příznaků, které trvají déle než 24 hodin. Zpočátku se objevují ataky, které většinou úplně odezní. V této fázi onemocnění (relabující - remitentní, RR-RS) hraje hlavní roli aktivovaný imunitní systém. Choroba postupně přechází do stádia sekundárně-progredientního (SP-RS), kde zánětlivé změny jsou již méně výrazné, převládají mechanismy degenerativní a průběh choroby již nelze ovlivnit účinnými protizánětlivými léčivými přípravky.³⁻⁶

Míra poškození axonů je individuální, nedá se předpovědět a nelze spoléhat na to, že nebude velká. Jen včasné zahájení imunomodulační léčby může vést k oddálení invalidizace pacienta, zlepšení kvality jeho života a také k farmakoekonomické efektivitě podávané léčby, neboť pozdní stádia invalidity (EDSS 7,5–9,5) jsou zatížena až trojnásobnými náklady pro společnost.⁵ Proto je nutné zahájit terapii akutní ataky i dlouhodobou terapii co nejdříve. Opakované ataky (více než 3 za dva roky nebo 2 za rok) svědčí o významné aktivitě nemoci a musí vést k zavedení biologické léčby u všech remitentních pacientů. Velké studie prokázaly, že včasná léčba je jedinou metodou, která může oddálit trvalou invaliditu, kdy dlouhodobá léčba vede k omezení zánětlivé aktivity. Tím dochází k omezení počtu a intenzity relapsů a **ke zpomalení progresu choroby**.^{2,3,4}

Lékem první volby jsou léčivé přípravky a ze skupiny imunomodulačních léčiv (Disease Modifying Drugs, DMD), kam se řadí interferon beta a glatiramer acetát, která snižují počet relapsů nemoci asi o 30 % oproti placebo. Pokud nemocný s RR-RS již léčený DMD na léčbu neodpovídá, nesnáší ji a/nebo trpí velmi rychle progredující formou, je nutné léčbu **včas eskalovat** natalizumabem nebo fingolimodem, popř. mitoxantronem, cyklofosfamidem, a to při dodržení přísné farmakovigilance. Mezi léky následné volby patří intravenózní imunoglobuliny, azathioprin a v případě nesnášenlivosti azathioprinu se využívají další imunosupresiva – methotrexát, mykofenolát mofetil nebo cyklosporin A.^{3-5,7}

V případě **nedostatečného efektu interferonu beta** je nutno zjistit, zda pacient proti němu netvoří protilátky a zda probíhá normálně metabolická cesta.⁵

Pokud jsou neutralizační protilátky negativní, lze v případě neúčinnosti IFNB-1a 30ug i. m. přejít na vyšší dávku 22 nebo 44ug s. c. nebo na glatiramer acetát.⁵

Z glatiramer acetátu lze přejít na interferon beta.⁵

Při těžkých atakách lze přejít přímo na eskalační léčbu **natalizumabem nebo fingolimodem**.⁵ Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka, která je namířena proti adhezivní molekule $\alpha 4\beta 1$ integrinu na povrchu lymfocytů. Po navázání na cílovou molekulu brání natalizumab interakci integrinu s molekulou VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) na endotelu cévy, a tím i dostatečně pevnému přilnutí lymfocytu k cévní stěně, které je zásadní pro vstup buňky do místa zánětu (u MS do CNS). Tato léčivá látka je určená k monoterapii vysoce aktivní a rychle se rozvíjející relaps-remitentní formy roztroušené sklerózy, kdy výsledky dvouleté randomizované placebem kontrolované studie AFFIRM zahrnující 942 pacientů ($n = 627$ na natalizumab, 315 na placebo; celkem 91% studií dokončilo), jejichž průměrné základní charakteristiky byly: věk $35,8 \pm 8,7$ let, trvání nemoci 5 až 6 let, počet relapsů v předchozím roce $1,53 \pm 0,91$ a EDSS skóre $2,3 \pm 1,2$, ukázala po dvou letech signifikantní snížení ročního počtu relapsů MS po podání natalizumab ve srovnání s placebem (0,23 vs. 0,73, $P < 0,001$), na MR došlo k snížení počtu lézí a snižovalo se také riziko progresu disability oproti skupině s placebem (11% vs. 23%; 24 – týdenní průkaznost)⁸

Pokud jsou neutralizační protilátky pozitivní, a tedy se prokáže, že není přítomna normální biologická odpověď na interferon, je nutno léčbu změnit na glatiramer acetát, v případě příliš vysoké aktivity nemoci (těžké ataky) je nutno včas přejít na léčbu druhé volby (**natalizumab, fingolimod**).⁵

I v případě natalizumabu může dojít k vývoji protilátek proti tomuto léku, což se projeví ztrátou efektu a lékem volby je pak fingolimod, eventuálně cytostatická léčba.

V případě stabilizace stavu lze použít některý z léků první volby, který nebyl dosud hodnocen jako neúčinný, a pečlivě sledovat aktivitu onemocnění.⁵

Fingolimod je modulatorem receptoru pro sfingosin-1-fosfát. Fingolimod je metabolizován sfingosin kinázou na aktivní metabolit fingolimod fosfát. Fingolimod fosfát se váže v nízkých nanomolárních koncentracích na receptor 1 pro sfingosin-1-fosfát (S1P), umístěný na lymfocytech, a snadno přechází přes hematoencefalickou bariéru, aby se navázal na S1P receptor 1 na nervových buňkách centrálního nervového systému. Zablokováním funkce receptoru s názvem receptor pro sfingosin-1-fosfát, který se nachází na povrchu T-lymfocytů, fingolimod omezuje schopnost T-lymfocytů pohybovat se z lymfatických uzlin směrem do mozku a míchy, snižuje tak jejich podíl na poškození nervové tkáně roztroušenou sklerózou.^{1,9}

Klíčovým farmakodynamickým účinkem přípravku Gilenya je na dávce závislé snížení počtu periferních lymfocytů na 20 - 30 % výchozích hodnot. To je způsobeno reverzibilní sekvestrací lymfocytů v lymfoidních tkáních. Před zahájením léčby přípravkem Gilenya by měl být k dispozici současný kompletní krevní obraz (provedený v průběhu posledních 6 měsíců). Během léčby a v případě známek infekce je doporučeno pravidelně kontrolovat krevní obraz.¹

Fingolimod zvyšuje výskyt infekcí dolních cest dýchacích, v Německu je během léčby léčivým přípravkem GILENYA doporučováno podávání vakcíny proti chřipkovým virům, během léčby přípravkem Gilenya může dojít k vzestupu herpetických infekcí. Pacienti bez anamnézy planých neštovic a bez vakcinace proti viru varicella zoster

(VZV) by měli být vyšetřeni před zahájením terapie přípravkem Gilenya na přítomnost protilátek proti VZV. U pacientů bez protilátek proti VZV je třeba před zahájením léčby přípravkem Gilenya zvážit vakcinaci. Léčba by měla být odložena o 1 měsíc, aby se mohl vyvinout plný účinek vakcinace. Účinky přípravku Gilenya na imunitní systém mohou zvýšit riziko infekcí, zahájení léčby přípravkem Gilenya je třeba u pacientů se závažnou aktivní infekcí odložit až do jejího vyřešení.¹

Zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu. V souvislosti s výskytem nežádoucích účinků tohoto typu vydala dne 19. 4. 2012 EMA stanovisko k otázce bezpečnosti fingolimodu. Doporučení EMA následně vedla ke změně SPC na základě rozhodnutí EK ze dne 18. 6. 2012. Při dodržení bezpečnostních opatření stále převyšuje přínos fingolimodu popsaná rizika. Všichni pacienti musí mít provedeno EKG vyšetření a mít změřen krevní tlak před a 6 hodin po podání první dávky přípravku Gilenya. Všichni pacienti musí být monitorováni po dobu 6 hodin s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie, s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Během těchto 6 hodin je doporučeno kontinuální monitorování EKG (v reálném čase).¹ V klinických studiích roztroušené sklerózy bylo maximum poklesu srdeční frekvence pozorováno 4 - 5 hodin po zahájení léčby, průměrný pokles srdeční frekvence byl 8 tepů/minutu při léčbě přípravkem Gilenya 0,5 mg. Srdeční frekvence se vrátila k normálu během 1 měsíce chronické léčby.¹

Pokud se objeví příznaky bradyarytmie po podání dávky, měla by být zahájena odpovídající léčba dle potřeby a pacient by měl být monitorován do doby, než příznaky odezní. Pokud by pacient během monitorování po první dávce vyžadoval farmakologickou intervenci, je nutné zajistit monitorování přes noc ve zdravotnickém zařízení.¹ Pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nejnižší od podání první dávky (což naznačuje, že se maximální farmakodynamický efekt na srdce nemusel dosud projevit), monitorování je nutné prodloužit nejméně o 2 hodiny a do doby dokud se srdeční frekvence opět nezvýší. Navíc, pokud je po 6 hodinách srdeční frekvence nižší než 45 tepů za minutu nebo pokud EKG ukazuje nový výskyt AV bloku druhého nebo vyššího stupně nebo pokud je QTc interval ≥ 500 ms, je nutné prodloužené monitorování (nejméně monitoring přes noc) do úpravy nálezu. Prodloužené monitorování (nejméně monitoring přes noc) je rovněž nezbytné, pokud se v kteroukoliv dobu objeví AV blok třetího stupně.¹

S ohledem na riziko závažných poruch rytmu nesmí přípravek Gilenya užívat pacienti s atrioventrikulárním blokem druhého stupně typu Mobitz II, AV blokem vyššího stupně, sick-sinus syndromem nebo sino-atriálním srdečním blokem, se symptomatickou bradykardií nebo rekurentní synkopou v anamnéze nebo pacienti s významným prodloužením QT intervalu (QTc >470 ms (ženy) nebo >450 ms (muži)). Protože významná bradykardie může být špatně tolerována u pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční (včetně anginy pectoris), cerebrovaskulární chorobou, infarktem myokardu v anamnéze, městnavou chorobou srdeční, srdeční zástavou v anamnéze, dekompenzovanou hypertenzí nebo závažnou spánkovou apnoe, nesmí tito pacienti přípravek Gilenya užívat.¹

Přípravek Gilenya nebyl hodnocen u pacientů s arytmiemi vyžadujícími léčbu antiarytmiky třídy Ia (např. chinidin, disopyramid) nebo třídy III (např. amiodaron, sotalol). Antiarytmika tříd Ia a III jsou spojena s případy torsade de pointes u pacientů s bradykardií. Protože zahájení léčby přípravkem Gilenya vede k poklesu srdeční frekvence, neměl by být přípravek Gilenya podáván současně s těmito antiarytmiky. Existují pouze omezené zkušenosti s podáváním přípravku Gilenya u pacientů současně léčených betablokatory, blokátory vápníkových kanálů, snižujícími srdeční frekvenci (např. verapamil, diltiazem nebo ivabradin) nebo jinými látkami, které mohou snižovat srdeční frekvenci (např. digoxin, anticholinesterázy nebo pilokarpin). Kvůli možným aditivním účinkům na srdeční frekvenci nesmí být léčba přípravkem Gilenya zahájena u pacientů, kteří jsou již léčeni těmito látkami.¹

Pokud je léčba přerušena na více jak 2 týdny, účinky na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení se mohou znovu objevit při znovuzahájení léčby přípravkem Gilenya a měla by platit stejná opatření jako při zahájení léčby.¹

Během klinických studií se vyskytlo zvýšení hodnot jaterních transamináz na 3násobek horní hranice normálu nebo vyšší u 8 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg ve srovnání s 2 % pacientů užívajících placebo. Většina zvýšení se vyskytla během 3 – 4 měsíců. Hladiny sérových transamináz se vrátily k normálu přibližně během 2 měsíců po přerušení léčby fingolimodem. Před zahájením léčby přípravkem Gilenya by měly být k dispozici současné (tj. během posledních 6 měsíců) hodnoty transamináz a bilirubinu. Pokud se neobjeví klinické příznaky, je doporučeno monitorovat sérové hladiny jaterních transamináz 1., 3. a 6. měsíci terapie a pravidelně poté.¹

Makulární edém se zrakovými příznaky nebo bez nich byl hlášen u 0,4 % pacientů léčených fingolimodem 0,5 mg, objevoval se především v prvních 3 - 4 měsících léčby. Po 3 - 4 měsících od zahájení léčby se proto doporučuje oční vyšetření.¹

Mezi nejběžnější vedlejší účinky přípravku Gilenya (zaznamenané u více než 1 pacienta z 10) patří chřipkové infekce, bolesti hlavy, kašel, průjem, bolesti zad a zvýšení sérových hodnot jaterních enzymů.

Přípravek Gilenya by neměly užívat osoby s možnou alergií na fingolimod nebo na kteroukoli jinou složku přípravku.

Přípravek nesmí být podáván pacientům, kteří jsou z důvodu oslabení imunitního systému ohroženi infekcemi, pacientům se závažným infekčním onemocněním anebo pacientům s dlouhodobě probíhajícím infekčním onemocněním, jako je například hepatitida, a dále pak pacientům s nádorovým onemocněním (s výjimkou druhu kožního nádoru zvaného bazaliom) a pacientům se závažnými jaterními problémy. Pacientky musí během léčby a dva měsíce po jejím ukončení dodržovat spolehlivou antikoncepci, lék by mohl poškodit plod. Je proto nutný i negativní těhotenský test před zahájením léčby.^{5,9}

Výsledky šestiměsíční klinické studie naznačují pozitivní efekt fingolimodu na depresivní symptomy pacientů s RR – SR, kdy byla deprese hlášena u 6,5% pacientů v placebové skupině ve srovnání s 3,2% pacientů, kteří dostávali fingolimod 0,5mg, resp., 1,25mg.¹⁰

Účinnost přípravku Gilenya byla prokázána ve dvou studiích, TRANSFORMS a FREEDOMS, které hodnotily denní užívání fingolimodu 0,5 mg a 1,25 mg u pacientů s relabující-remitentní formou roztroušené sklerózy (RR - RS). Obě studie mají srovnatelný design, účastníci studií mají vyrovnané charakteristiky.^{11,12}

Studie FREEDOMS byla 2letá randomizovaná dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie III. fáze zahrnující 1 272 pacientů (n=425 na 0,5 mg, 429 na 1,25 mg, 418 na placebo). Průměrné hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 37,1 ± 9,3 let, trvání nemoci 8,4 ± 7,0 let, počet relapsů v předchozím roce 1,5 ± 0,8, počet relapsů v předchozích dvou letech 2,1 ± 1,3 a EDSS skóre 2,4 ± 1,4.¹¹

Studii dokončilo 1033 pacientů (81,2%). Po 2 letech trvání studie FREEDOMS se ukázalo signifikantní snížení ročního počtu relapsů MS po podání fingolimodu 0,5mg, popř. fingolimodu 1,25mg ve srovnání s placebem (0,18, popř. 0,16 vs. 0,40, P< 0,001). Na MR došlo k snížení počtu lézí v obou skupinách s fingolimodem oproti skupině s placebem. Riziko progresse disability během studie snižovaly oproti placebo obě dávky fingolimodu.¹¹

Ve studii FREEDOMS byly hlášeny nežádoucí účinky u 94% pacientů u obou větví s fingolimodem a u 93% pacientů v placebové větvi. Ukončení studie kvůli nežádoucím účinkům bylo u 14,2% pacientů, kteří užívali fingolimod 1,25mg a 7,5% pacientů, kteří užívali fingolimod 0,5mg, resp. 7,7% pacientů muselo přerušit studii v placebové větvi. Nežádoucí účinky zahrnovaly bradykardii, atrioventrikulární blok při zahájení léčby fingolimodem, makulární edém, zvýšení jaterních enzymů, mírnou hypertenzi, infekce, kašel, chřipku, bolesti hlavy, průjem, bolesti zad. Přestože se ve studii ve skupině s fingolimodem vyskytl vyšší počet nádorového onemocnění a nedá se soudit na vzájemnou souvislost mezi těmito onemocněními a podáváním fingolimodu, je nezbytné dlouhodobější sledování.¹¹

Studie TRANSFORMS byla jednorocní randomizovaná dvojitě zaslepená dvojitě matoucí studie III. fáze s aktivní kontrolou (interferon beta-1a), která zahrnovala 1 280 pacientů (n=429 na 0,5 mg, 420 na 1,25 mg, 431 na interferonu beta-1a 30 µg podávaných intramuskulární injekcí jednou týdně) s RR – RS. Průměrné hodnoty pro základní charakteristiku byly: věk 36,5 ± 9,1 let, trvání nemoci 7,5 ± 6,2 let, počet relapsů v předchozím roce 1,5 ± 1,2, počet relapsů v předchozích dvou letech 2,3 ± 2,2 a EDSS skóre 2,24 ± 1,34.¹²

Celkem studii dokončilo 1153 pacientů (89%). Po roce trvání studie došlo k signifikantně vyššímu snížení ročního výskytu relapsů v obou skupinách fingolimodu oproti skupině s interferonem 0,20 (95%; 0,16 až 0,26) ve skupině 1,25mg, 0,16 (95%; 0,12 až 0,21) ve skupině 0,5 mg a 0,33 (05%; 0,26 až 0,42) ve skupině placebo; P<0,001 pro obě srovnání. Na MRI došlo k snížení počtu lézí v obou skupinách s fingolimodem oproti skupině na interferonu. Nebyly nalezeny signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami s ohledem na progresi disability.¹²

Ve studii TRANSFORMS byly hlášeny nežádoucí účinky u 86% pacientů užívajících fingolimod 0,5mg, u 91% pacientů užívajících fingolimod 1,25 mg, u 92% pacientů užívajících interferon beta 1-a. Ukončení studie kvůli nežádoucím účinkům bylo u 10% pacientů, kteří užívali fingolimod 1,25mg, u 5,6% pacientů, kteří užívali fingolimod 0,5mg a u 3,7% pacientů užívajících interferon beta 1-a.

Ve skupině s 1,25mg dávkou se objevily dvě fatální infekce (primární varicella zoster a herpes simplex encephalitis). Mezi další nežádoucí účinky patřily nefatální herpes infekce, bradykardie a atrioventrikulární blok, hypertenze, makulární edém, rakovina kůže a zvýšené hladiny jaterních enzymů. Tato klinická studie ukázala u pacientů s RR – RS vyšší účinnost fingolimodu ve srovnání s intramuskulárně podaným interferonem beta 1-a ve výskytu relapsů a ve výsledcích na MRI. Pro ověření klinické účinnosti a bezpečnosti je zapotřebí studií delšího, než ročního trvání.¹²

Výsledky studií FREEDOMS a TRANSFORMS prokázaly klinickou účinnost léčivé látky fingolimod v porovnání s interferonem beta -1a a s placebem, kdy fingolimod statisticky významně snížil roční počet relapsů ve srovnání s komparátory^{11,12}. Klinický účinek a podobné spektrum nežádoucích účinků ukázala také klinická studie zahrnující 250 pacientů (75,6% ukončilo 24 měsíční trvání studie).¹³

Uvedené tři klinické studie dodané žadatelem zahrnovaly pacienty s EDSS do 5,5, resp. 6^{11,12,13}, což nemusí kopírovat reálnou skupinu pacientů, pro které je fingolimod indikován.¹⁴

Bezpečnostní profil fingolimodu se extenzivně studuje, dostupná data založená na 5300 pacientorocích, zahrnující 6let probíhající léčby naznačují, že léčivá látka má relativně dobrý bezpečnostní profil. Příčinný vztah a také možná souvislost mezi velikostí podané dávky léčivé látky fingolimodu a výskytem makulárního edému, rakoviny kůže a reaktivace latentní herpetické infekce jsou potřeba ještě určit a pro ověření bezpečnosti a klinické účinnosti při dlouhodobém podávání je zapotřebí dalších sledování.¹⁵ S ohledem na vliv fingolimodu po jeho prvním podání na srdeční rytmus je prováděna prospektivní kohortová studie hodnotící kardiovaskulární nežádoucí účinky u pacientů s RR – RS po první dávce fingolimodu, jejíž konečné výsledky se očekávají do 15.12.2020.²⁹

Dne 20.12.2011 Food and Drug Administration (FDA) informovala o pacientovi, který zemřel během 24hodin od podání první dávky fingolimodu, kdy FDA uvádí, že nemůže uzavřít, zda úmrtí pacienta je výsledkem podání léčivé látky a FDA je v dobré víře, že fingolimod poskytuje významný zdravotní přínos, pokud je předepisován a užíván ve shodě s doporučením a informacemi z SPC. Zároveň FDA vydala doporučení pro lékaře, FDA kontinuálně hodnotí tento případ úmrtí a bude informovat o nových skutečnostech z tohoto šetření. Obdobnou zprávu dne 20.1.2012 zveřejnila EMA s doporučením striktně dodržovat preskripci v souladu s SPC, pozorovat pacienty po prvním podání fingolimodu a poučit pacienty o nežádoucích účincích v oblasti srdeční. EMA očekává finální přezkoumání úmrtí v souvislosti s podáním fingolimodu v březnu 2012.^{16 - 19}

Dne 14.5.2012 FDA vyhodnotila závěry svého šetření, kdy hodnotila nejen úmrtí pacienta, ale taky klinické studie a údaje o Gilenyi, které jsou k dispozici po jejím uvedení na trh, a která zahrnují úmrtí pacientů z kardiovaskulárních nebo neznámých příčin. FDA nemůže s konečnou platností říci, že Gilenya měla souvislost s některým z úmrtí, avšak z dostupných údajů je patrné, že ke zpomalení srdeční činnosti obvykle dochází během 6 hodin po podání první dávky, u některých pacientů se může tento efekt v maximální míře objevit za 20 a více hodin. Z těchto důvodů FDA nově uvádí, že Gilenya je kontraindikována u pacientů s některým předcházejícím nebo nedávným (během posledních 6 měsíců) onemocněním srdce a mrtvicí nebo u těch pacientů, kteří užívají antiarytmika třídy Ia nebo III.²⁷

Dne 19.4.2012 EMA zveřejnila závěry svého šetření, kdy na základě vyhodnocení výsledků klinických studií a údajů fingolimodu po uvedení na trh, vyhodnotila bezpečnostní riziko fingolimodu a uvedla, že hodnocení aktuálně dostupných údajů zatím neposkytlo jasnou odpověď na to, zda příčinou výše zmíněných úmrtí byla léčba přípravkem Gilenya, kdy EMA zkonstatovala, že **benefit z léčby RR – RS fingolimodem zůstává pozitivní, pokud budou dodržována opatření**, která mají za cíl snížit riziko výskytu kardiálních nežádoucích účinků spojených se zahájením léčby přípravkem Gilenya. Na základě vyhodnocených údajů EMA uvádí, že již v době registrace bylo známo, že existuje riziko přechodné bradykardie po podání první dávky, stejně jako možné ovlivnění atrioventrikulárního převodu a možný výskyt atrioventrikulárního bloku, kdy úvodní dávka fingolimodu má vliv na srdeční činnost, bradykardie může být zároveň špatně tolerována pacienty s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními onemocněními (např. ischemická choroba srdeční, včetně angíny pectoris, infarkt myokardu v anamnéze pacienta, nekontrolovaná hypertenze) a také, vzhledem k bradykardnímu účinku fingolimodu, není vhodné souběžně s ním užívat léčiva, jež ovlivňují srdeční rytmus. Nová doporučení vyplývající ze šetření EMA, která se týkají povinnosti monitorovat každého pacienta po první dávce fingolimodu a omezit preskripci fingolimodu pro definovanou skupinu pacientů, byla zahrnuta do SPC Gilenya.^{1, 29, 30}

Dne 18.6.2012 Evropská komise (EK) rozhodla svým rozhodnutím K (2011)1889 o provádění podmínek nebo omezeních ohledně Gilenya s ohledem na bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku, které budou splněny členskými státy EU. Členské státy, včetně České republiky, zajistí, že během a po uvedení přípravku na trh poskytne držitel rozhodnutí o registraci všem lékařům, kteří budou předepisovat přípravek GILENYA, aktualizovaný balíček informací pro lékaře, obsahující následující součásti:²⁸

- Souhrn údajů o přípravku
- Lékařský kontrolní seznam před předepsáním přípravku GILENYA
- Informace o Registru těhotných vystavených fingolimodu (Fingolimod Pregnancy Exposure Registry)
- Kartu pro pacienta

Uvedené podmínky nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání léčivého přípravku Gilenya jsou zakomponovány v jeho SPC.¹

Gilenya je v Evropské unii registrována od března 2011 a celosvětově bylo tomuto přípravku exponováno již více než 30 000 pacientů. Je určena pro léčbu vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u pacientů, kteří neodpovídají na terapii interferonem beta nebo u pacientů, u kterých je onemocnění závažné a rychle se zhoršuje.³⁰ Spolu s natalizumabem je fingolimod zařazen do 2. linie léčby, kdy tyto dvě léčivé látky nejsou z důvodu odlišné bezpečnosti zaměnitelné, ale mají srovnatelný účinek, jak ukazují klinické studie.^{1, 2,3,4,31}

Je to první chorobu modifikující přípravek dostupný pro perorální podání.

Zařazení do referenční skupiny

- Návrh žadatele:

Neuvádí

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění a konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto přípravek GILENYA 0,5 MG, doplněk názvu POR CPS DUR 28X0.5MG II, kód SUKL 0168056 a GILENYA 0,5 MG, doplněk názvu POR CPS DUR 28X0.5MG I, kód SUKL 0168462 do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Posouzení inovativnosti

- Návrh žadatele:

Inovativní léčivý přípravek

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle dikce vyhlášky č.92/2008 Sb., o stanovení seznamu zemí referenčního koše, způsobu hodnocení výše, podmínek a formy úhrady léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a náležitostech žádosti o stanovení výše úhrady (dále jen „vyhláška č. 92/2008 Sb.“), resp. dle přílohy k této vyhlášce považovány léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě vysoce závažných onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo přípravky představující zásadní zlepšení léčby oproti stávající terapii.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se pro účely stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady dle § 39a odst. 5 a § 39d odst. 1 a 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění dále považují přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, jestliže: přípravky nemají alternativu, pokud je lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti nebo zda přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo jsou přípravky klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

Léčivý přípravek nelze považovat za inovativní, neboť nesplňuje žádné z kritérií uvedených v zákoně o veřejném zdravotním pojištění ani v příloze k vyhlášce č.92/2008 Sb. Na českém farmaceutickém trhu jsou dostupné jiné léčivé látky, které jsou využívány ve stejné linii léčby pacientů s RR – RS a mohou být alternativní léčbou těchto pacientů. Ústav dospěl k závěru, že fingolimod je srovnatelně účinný s natalizumabem, s nímž má rovněž podobné postavení v klinické praxi, jak je odůvodněno výše.

Stanovení ODTD

- Návrh žadatele: 0,5mg

- Stanovisko Ústavu:

Léčivá látka	ATC	Obvyklá denní terapeutická dávka	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SPC (mg)
fingolimod	L04AA27	0,50mg	1 x denně	0,50mg	1x denně 0,50mg

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD) byla stanovena v souladu s ustanovením § 18 odst. 1 vyhlášky č.92/2008 Sb. Pro účely stanovení výše ODTD Ústav vychází z definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO), která stanovuje DDD léčivé látky fingolimod ve výši 0,5mg podanou perorálně.¹⁹ Dávka stanovená WHO je upravena v případě, že se doporučené běžné dávkování přípravku uvedené v souhrnu údajů o přípravku (SPC) nebo obvyklé dávkování v běžné klinické praxi odlišuje. V SPC se uvádí doporučené dávkování přípravku Gilenya na jednu 0,5 mg tobolku podávanou perorálně jednou denně.¹ Na základě uvedeného Ústav stanovil ODTD s přihlédnutím k DDD ve výši **0,50mg s frekvencí dávkování 1 x denně**.

Základní úhrada

- Návrh žadatele: 1.673,55 Kč za ODTD

Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Kód SÚKL	Úhrada/ balení navržená žadatelem
GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II	0168056	46.859,47Kč
GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I	0168462	46.859,47Kč

- Stanovisko Ústavu:

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že přípravky s obsahem předmětné léčivé látky nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky číslo 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Při stanovení základní úhrady léčivé látky postupoval Ústav nejdříve v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Do cenového srovnání v rámci této léčivé látky byly zařazeny všechny přípravky s obsahem léčivé látky fingolimod (ATC kód L04AA27) dostupné v ČR ve smyslu ustanovení § 39c odstavce 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění dále upřesněného v ustanovení § 3 odstavci 1 vyhlášky č. 92/2008 Sb., tedy takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v ČR dosáhl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí (1. čtvrtletí 2012 – Ústav konstatuje, že před vydáním rozhodnutí bude dostupnost přípravků ověřena) alespoň 3 % denních terapeutických dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o spotřebách přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů. Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle definovaných denních dávek (dále jen „DDD“). Vzhledem k tomu, že je přepočten proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako by byl při použití přepočtu přes obvyklé denní terapeutické dávky. Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž ATC skupinu stanoveny různé ODTD např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD. Do cenového srovnání v rámci České republiky byly dále zařazeny i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“) nebo cenou přijatou v cenové soutěži bez ohledu na jejich tržní podíl a dále první až třetí generikum k léčivé látce rovněž bez ohledu na tržní podíl. Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírázky. Takto získané ceny výrobce v národní měně (zaokrouhlené na 2 desetinná místa matematicky) byly přepočítány na CZK průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení v souladu s ustanovením §3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. Průměrný kurz je spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky.

Obvyklé denní terapeutické dávky byly stanoveny způsobem popsaným v části „stanovení ODTD“. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou připadající na obvyklou denní terapeutickou dávku (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je GILENYA 0,5 MG POR CPS DUR 28X0,5MG I obchodovaný ve Španělsku.

K výrobní ceně tohoto přípravku (Kč) byla napočtena maximální obchodní přírážka platná v ČR dle Cenového předpisu Ministerstva zdravotnictví 1/2012/FAR ze dne 12. prosince 2011 (dále jen „cenový předpis“) a 14 % DPH. Výsledná cena pro konečného spotřebitele byla zaokrouhlena na 2 desetinná místa matematicky a je rovna 47102,61 Kč. Základní úhrada vypočtená z nejnižší ceny/ODTD v EU je 1682,2361 Kč/ODTD.

Ústav před vydáním rozhodnutí ověřil, že se cena referenčního přípravku nezměnila, jak dokládá úřední záznam.

Léčivá látka	ODTD	Léčivý přípravek	Síla	Velikost balení	Cena pro konečného spotřebitele *	Počet ODTD/balení
fingolimod	0,5 mg	GILENYA 0,5 MG POR CPS DUR 28X0,5MG I	0,5 mg	28 cps.	47102,61 Kč	28,0000

* cena pro konečného spotřebitele v ČR upravená o rozdíly ve výši daní a obchodních přírážek mezi státem, kde byla zjištěna a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **fingolimod** (ODTD 0,5 mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

0,5 mg (ODTD) 1682,2361 Kč (47102,61 Kč/ 28)

Při stanovení úhrady na základě nejnižší ceny za ODTD zjištěné v EU nebude zajištěna plná úhrada alespoň jednoho přípravku náležejícího do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Ústav posoudil možnost navýšení základní úhrady ve veřejném zájmu s ohledem především na zajištění kvality a dostupnosti poskytování přípravků a shledal, že zákonné podmínky pro navýšení úhrady s ohledem na veřejný zájem (ustanovení § 13 vyhlášky č. 92/2008 Sb.) nejsou splněny.

Ústav porovnal nejnižší cenu v přepočtu na ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé až čtvrté nejnižší ceny téhož léčivého přípravku (referenčního přípravku). Při přepočtu byla zohledněna odlišná velikost balení (ustanovení § 3 odst. 5 téže vyhlášky). Nejnižší cena výrobce zjištěná ve Španělsku je o 4,19 % nižší od průměru tří nejnižších cen výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU.

Podmínka pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení §13 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 92/2008 Sb. nebyla splněna a Ústav nenavýšuje základní úhradu předmětné skupiny. Protože existuje možnost nahrazení srovnatelně účinnou a levnější terapií a zároveň jsou vyrovnané zahraniční cenové reference v zemích EU, Ústav nenavýšil základní úhradu v souladu s ustanovením §13 odst. 1 této vyhlášky.

Základní úhrada: 1682,2361 Kč za ODTD

Základní úhrada vychází z ceny pro konečného spotřebitele přípravku GILENYA 0,5 MG POR CPS DUR 28X0,5MG I (cena pro konečného spotřebitele 47102,61 Kč) obchodovaného ve Španělsku.

Od ceny pro konečného spotřebitele (EUR) nalezené ve Španělsku byla odečtena DPH ve výši 4 %, degresivní obchodní přírážka lékárný a degresivní obchodní přírážka distributora.

Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011 – 03/2011). K takto získané ceně byla napočtena maximální obchodní přírážka platná v ČR dle cenového předpisu (pásmo 8) a 14 % DPH.

Ústav dále našel jinou terapii, která je srovnatelně účinná a nákladově efektivní ve srovnání s posuzovanou léčivou látkou fingolimod. Jedná se o terapii léčivými přípravky s obsahem léčivé látky natalizumab (léčivý přípravek TYSABRI 300 MG INF CNC SOL 1X15ML(20MG/ML). Platná výše úhrady přípravku TYSABRI 300 MG INF CNC SOL 1X15ML(20MG/ML) dle Seznamu hrazených léčivých přípravků k 1. 7. 2012 SCAU120701 je 41 910,71 Kč. Ústav před vydáním rozhodnutí ověřil, že se úhrada tohoto přípravku ke dni vydání rozhodnutí nezměnila. Při stanovení výše úhrady za ODTD natalizumabu Ústav vycházel z obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD) natalizumabu ve výši 10 mg (na základě revize natalizumabu, kterou Ústav vedl pod sp.zn. [sukls206929/2010](#)) a z frekvence dávkování dle SPC, která je 1x za 4 týdny.³¹

Výše úhrady pro konečného spotřebitele přípravku Tysabri přepočtená na ODTD je 1.397,0237 Kč.

Základní úhrada posuzované léčivé látky je tedy stanovena ve výši denních nákladů skupiny zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky natalizumab.

Základní úhrada: 1397,0237 Kč za ODTD

Základní úhrada léčivé látky fingolimod stanovena podle ustanovení §39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění je ve výši 1682,2361 Kč za ODTD.

Úhrada srovnatelně účinné terapie (skupiny zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky natalizumab) je tedy nižší než úhrada léčivé látky fingolimod stanovena postupem podle ustanovení §39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Proto Ústav při stanovení základní úhrady léčivé látky fingolimod postupoval **v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada léčivé látky fingolimod je tedy stanovena ve výši základní úhrady skupiny zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky natalizumab

Při stanovení základní úhrady byla zohledněna potřebná doba terapie obou způsobů léčby.

Základní úhrada za jednotku lékové formy – léčivá látka **fingolimod** (ODTD = 0,5mg)

Frekvence dávkování: 1 x denně

0,5mg (ODTD) 1397,0237 Kč

Léčivá látka fingolimod je zařazena do skupiny číslo 183 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (Imunosupresivní léčiva, p.o.).

V této skupině je zajištěn alespoň jeden plně hrazený přípravek. Jedná se o AZAPRINE 25 MG POR TBL FLM 100X25MG, který je zároveň nejméně nákladný přípravek a není v zásadě terapeuticky zaměnitelný s fingolimodem.

Základní úhrada byla stanovena podle ustanovení § 39c odstavce 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odstavce 2 písm. a) téhož zákona, protože byla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odstavce 2 písm. c) téhož zákona, protože nebyla vypsaná soutěž o nejnižší cenu přípravku s obsahem léčivé látky fingolimod.

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odstavce 2 písm. d) téhož zákona, protože nebyla dohodnuta nejvyšší cena léčivého přípravku s obsahem léčivé látky fingolimod ve veřejném zájmu.

Informativní přepočítání na výši tzv. jádrové úhrady za balení u přípravků, na které je vedeno toto správní řízení je provedeno dle vzorce: „JUHR LP = [UHR LP / DPH - NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] / sazba“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č.j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9.11.2011 takto:

Základní úhrada jádrová: 1.154,0315 Kč za ODTD

Výše tzv. jádrové úhrady za balení u přípravků, na které je vedeno toto správní řízení je Ústavem stanovena v Kč takto:

Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Kód SÚKL	Výše tzv. jádrové úhrady/balení (Kč)
GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II	0168056	32.312,88
GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I	0168462	32.312,88

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Nenavrhuje úpravu úhrady oproti základní úhradě

- Stanovisko Ústavu:

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 92/2008 Sb. nebyla provedena.

Ústav nesnížil úhradu v návaznosti na vhodnost velikosti balení v souladu s ustanovení § 17 odst. vyhlášky 92/2008 Sb..

Předmětné léčivé přípravky jsou určeny k léčbě chronických onemocnění. Přípravky neobsahují méně než 15 denních terapeutických dávek, proto jejich úhrada za balení nebude v souladu s ustanovením § 17 odst. 1 vyhlášky č. 92/2008 Sb. snížena o 15%. Velikost balení odpovídá délce léčby.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje stanovení jedné další zvýšené úhrady.

- Stanovisko Ústavu:

Na základě hodnocení posuzovaných přípravků nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

Žadatel předložil analýzu nákladové efektivity (CEA), ve které posuzoval nákladovou efektivitu léčivé látky fingolimod oproti léčivé látce natalizumab v časovém horizontu 1rok a 2 roky. Na straně nákladů žadatel počítal s náklady na vlastní medikaci (fingolimod) a u léčivé látky natalizumab počítal s náklady na vlastní medikaci, náklady na aplikaci a na 1 MRI vyšetření za rok. Na straně výstupů žadatel počítal s podílem pacientů bez relapsu a podílem pacientů bez rozvoje disability. Protože nejsou k dispozici přímé srovnávací klinické studie mezi těmito dvěma látkami, žadatel provedl nepřímé porovnání výsledků ze studie FREEDOMS a TRANSFORMS oproti výsledkům klinické studie AFFIRM.^{8, 11, 12}

Výsledkem CEA jsou náklady na jednoho pacienta bez relapsu po 1roce trvání léčby léčivou látkou fingolimod 0,5mg 737.498Kč a léčivou látkou natalizumab 666.172Kč, po 2 letech léčby fingolimod 0,5mg 1.730.605Kč a léčivou látkou natalizumab 1.480.383Kč.

Žadatel závěrem CEA konstatuje, že na základě nepřímého porovnání je účinnost fingolimod srovnatelná s natalizumab, kdy je na základě přepočtu studií natalizumab mírně dominantní.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav konstatuje, že žadatel ve své CEA zvolil vhodného komparátora, natalizumab.

Ústav konstatuje, že předloženou CEA Ústav prostudoval a přijal s následujícími výhradami:

- uváděné náklady se týkají pouze výše úhrady za balení fingolimodu bez započítání dalších nákladů, které souvisí s touto konkrétní léčivou látkou (např. 6 hodinová observace pacienta po podání fingolimod, laboratorních vyšetření, lékařská vyšetření (např. oční vyšetření) oproti započítaným nákladům natalizumabu (náklady spojené s aplikací infuze).
Žadatel uvádí, že jde o standardně prováděné výkony, a proto je do nákladů nezapočítává. Zároveň žadatel Ústav informoval, že bude hradit náklady za monitoring léčby po podání první dávky léčivého přípravku GILENYA 0,5 MG. Ústav konstatuje, že uvedené výkony se mezi jednotlivými léčivými látkami liší jejich frekvencí a rozsahem, a že CEA se započítáním výše uvedených nákladů by sice byla přesnější, přesto lze CEA, která započítává pouze náklady na léčivou látku, kdy jsou prováděné výkony podobné a liší se svojí frekvencí a rozsahem, v tomto konkrétním případě přijmout
- u nákladů pro natalizumab žadatel do nákladů počítá také náklady na MRI, protože má vyšetření MRI léčivá látka uvedenu ve svém SPC. Ústav konstatuje, že MRI je standardní vyšetření všech pacientů s MS, bez ohledu na použitou terapii. Ústav upravil na základě žadatelem dodaných údajů CEA, ve které počítal s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI
- do nákladů nejsou žádným způsobem zohledněny nežádoucí účinky, kdy žadatel konstatuje, že tyto náklady nezapočítal, vzhledem k tomu, že nejsou dostupná data o způsobu a náročnosti terapie komplikací. Rozdíly v nežádoucích účincích mohl ale žadatel zohlednit například pomocí odhadu na základě panelu expertů. Další možností by bylo porovnání obou terapií na základě ukazatele kvality života.
- není dodána analýza citlivosti, je pouze žadatelem konstatováno, že tato analýza s modelací mezních hodnot parametrů přináší srovnatelné výsledky jako základní scénář. Tento nedostatek Ústav odstranil doplněním analýzy citlivosti pro krajní meze deklarované účinnosti předložených klinických studií.
- není dodána přírůstková analýza. Ústav ji pro své odpovědnější rozhodnutí zpracoval.
- protože stav „disabilita“ není v klinických studiích shodně definován, nebylo s tímto stavem Ústavem v CEA počítáno. Analýza je ale zpracována pro parametr podíl pacientů bez relapsu, což je rovněž klinicky významný ukazatel úspěšnosti léčby RR – RS.

Analýza nákladové efektivity (na základě CEA a nákladů dodaných žadatelem, počítáno s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI)

	1 rok		2 rok	
	Fingolimod ³⁾	Natalizumab ^{1,4)}	Fingolimod ²⁾	Natalizumab ^{1,4)}
Náklady na terapii (Kč)	609.173	527.886	1.218 346	1.055.772
Pravděpodobnost bez relapsu	0,826 (0,79 – 0,863)	0,800	0,704 (0,66-0,748)	0,72
Nákladová efektivita	737.498 (771.105 – 705.878)	659.857	1.730 605 (1.628.805 - 1.845.979)	1.466.350

¹⁾ = je počítáno s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI

- 2) = studie FREEDOMS
 3) = studie TRANSFORMS
 4) = studie AFFIRM

Přírůstková analýza nákladů (na základě CEA a **nákladů dodaných žadatelem**, počítáno s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI)

	1 rok		2 rok	
	Fingolimod ³⁾	Natalizumab ⁴⁾	Fingolimod ²⁾	Natalizumab ⁴⁾
Pravděpodobnost bez relapsu	0,826	0,800	0,704	0,72
Náklady na terapii	609.173	527.886	1.218.346	1.055.772
Pravděpodobnost bez relapsu fingolimod vs. natalizumab	0.026		- 0,016	
Rozdíl nákladů na 1 pacienta fingolimod vs. natalizumab	81.287		Vzhledem k menšímu účinku fingolimodu než natalizumabu se ICER nepočítal	
ICER (přírůstková analýza nákladů a přínosů fingolimod vs. natalizumab), na jednoho pacienta	3.126.423Kč		Vzhledem k menšímu účinku fingolimodu než natalizumabu se ICER nepočítal	

Ústav vyhodnotil nákladovou efektivitu léčivé látky fingolimod oproti natalizumab na základě CEA, kterou dodal žadatel. Na straně nákladů CEA Ústav počítal s náklady fingolimod, které Ústav vypočetl v tomto předmětném řízení (tj. nejvyšší možná úhrada pro konečného spotřebitele) a náklady na natalizumab odpovídají výši úhrady za 1 balení podle Seznamu hrazených přípravků SCAU120701. Pro potřeby CEA je zvažováno, že za jeden rok je podáno 13 balení přípravku Gilenya a 13 balení přípravku Tysabri.

	1 rok		2 rok	
	Fingolimod ³⁾	Natalizumab ^{1,4)}	Fingolimod ²⁾	Natalizumab ^{1,4)}
Náklady na terapii (Kč)	508.516	544.839	1.017.033	1.089.678
Pravděpodobnost bez relapsu	0,826 (0,79 – 0,863)	0,800	0,704 (0,66-0,748)	0,72
Nákladová efektivita	615.636 (589.342 - 643.691)	681.038	1.444.649 (1.359.967 - 1.540.959)	1.513.442

- ¹⁾ = je počítáno s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI
²⁾ = studie FREEDOMS
³⁾ = studie TRANSFORMS, která není pro porovnání s natalizumabem zásadní
⁴⁾ = studie AFFIRM

Na základě Ústavem spočítané nákladové efektivity a přírůstkové analýzy **Ústav došel ke stejnému závěru jako žadatel, že při žadatelem navrhované výši úhrady je fingolimod nákladově neefektivní.** ¹⁹ Z toho důvodu Ústav hledal terapii se srovnatelným účinkem. Z posouzení žadatelem dodaných klinických výsledků Ústav konstatuje, že fingolimod a natalizumab mají obdobnou klinickou účinnost a Ústav se domnívá, že nalezený rozdíl nemá pro lékařskou praxi klinický význam. Tento závěr Ústav učinil vzhledem ke skutečnosti, že se nejedná o klinické studie přímo srovnávající aplikaci natalizumab a podání fingolimod, které v současné době nejsou k dispozici.

Při žadatelem navržené výši úhrady je fingolimod nákladově neefektivní oproti zvolenému komparátoru – natalizumabu. Vzhledem k tomu, že Ústav našel srovnatelně účinnou terapii a úhradu fingolimodu stanovil podle nákladů na terapii natalizumabem, při následném vyhodnocení nákladové efektivity s úhradou stanovenou dle Ústavu, lze fingolimod považovat za nákladově efektivní, což také dokládá Ústavem přepočítaná CEA.

Analýza citlivosti při doložené účinnosti studie TRANSFORMS po 1 roce podávání fingolimodu dokládá pro krajní meze sledovaného účinku rozptyl nákladů 589.342 Kč - 643.691 Kč na jednoho pacienta za rok, u studie FREEDOMS jde při doložené účinnosti o rozptyl nákladů na jednoho pacienta bez relapsu pro krajní meze účinnosti ve výši 1.359.967Kč - 1.540.959Kč. V případě nejzazšího špatného výsledku podle studie FREEDOMS je fingolimod nákladově neefektivní oproti natalizumabu o 27.517Kč za 2 roky, což ovšem představuje částku nižší, než je úhrada za jedno balení fingolimodu. Ústav je toho názoru, že jde o zanedbatelnou částku, kdy se dá předpokládat, že pokud by studie AFFIRM (natalizumab) uváděla rozptyl výsledků, jistě by se tento rozptyl výsledků týkal alespoň jednoho pacienta a nákladová efektivita fingolimodu by zůstala zachována.

Analýza dopadu na rozpočet:

Fingolimod je perorální přípravek podávaný jedenkrát denně, kdy se obecně u dávkování jedné dávky denně uvádí compliance 73%. Perorální podání s sebou nese nejen compliance, ale také non – compliance, kdy prosté zapomenutí užít lék je příčinou non-compliance u necelých 6 % případů. Non – compliance závisí na řadě faktorů, které souvisí s vlastnostmi léků a s charakterem onemocnění, kdy k nejvýznamnějším faktorům vlivu na compliance patří např. délka terapie (compliance u dlouhodobé, chronické terapie postupně klesá, uvádí se, že po dvou letech léčby dosahuje 65 % původní hodnoty a po třech letech dále klesá na pouhých 35 %; nemocní užívající antiepileptika si až ve 42% sami upravovali dávkování), účinná látka a její profil nežádoucích účinků (compliance při především dlouhodobém podávání prudce klesá u léků, které mají nepříznivé nežádoucí účinky).
21, 22

Žadatel nedodal žádné přímé srovnání parenterálního a perorálního podávání u chronického onemocnění, které by ukázalo, že i po delší době užívání pacienti stále dodržují předepsaný léčebný režim spíše u perorální než u parenterální lékové formy, a které by zároveň ukázalo, zda je a jak je vysoký farmakoeconomický přínos perorální oproti parenterální lékové formě u chronicky nemocných pacientů po dlouhodobém podávání.

Ve svém dopadu na rozpočet žadatel odhadl přibližně 400 nově diagnostikovaných pacientů ročně, z toho 85% s RR – RS, tj. 340 nově diagnostikovaných pacientů za rok. Žadatel odhaduje míru ročního přerušení na 10% z důvodů neúčinnosti interferonu, popř. glatimer acetátu. Zároveň předpokládá roční podíl přerušení pro fingolimod na úrovni 15% za rok. Pro užívání fingolimodu žadatel odhaduje podíl pacientů ve druhé linii v rozmezí 28% v prvním roce do 60% v pátém roce. Kdy si je žadatel vědom, že absolutní počet pacientů bude regulován smlouvami zdravotních pojišťoven s jednotlivými zdravotnickými zařízeními.

Při předpokladu 100% compliance u léčivé látky natalizumab i fingolimod žadatel odhaduje dopad na rozpočet pro fingolimod při své navrhované úhradě ve výši cca 7mil.Kč 1rok (91 pacientů), 13,3mil. 2rok (175 pacientů), 20,6mil. 3rok (271 pacientů), 27mil 4rok (354 pacientů) a 31,3 mil. 5rok (410 pacientů). Ústav spočítal výši odhadovaného dopadu na rozpočet podle odhadu žadatele za situace, kdy se počítá s náklady na natalizumab bez nákladů na MRI a došel k dopadu na rozpočet pro fingolimod při stejných počtech pacientů ve výši cca 7,6mil.Kč 1rok, 14,1mil. 2rok, 21,8mil. 3rok, 28,8mil 4rok a 33,3mil. 5rok.

Protože Ústav snížil výši úhrady fingolimodu, kterou žadatel navrhoval, odhadovaný dopad na rozpočet bude nižší.

Podmínky úhrady

- Návrh žadatele:

Žadatel požaduje podmínky úhrady (na základě žádosti o změnu podání ze dne 9. 12. 2011) v následujícím znění:

L/NEU

„P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně anebo 3 ataky za 2 roky

- anebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávacích lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.

- anebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo jestliže prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky, léčba fingolimodem nadále není hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.“

- Stanovisko Ústavu:

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku GILENYA 0,5 MG, doplněk názvu POR CPS DUR 28X0.5MG I, kód SUKL 0168056 v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 5 písm c) téhož zákona, a proto mu Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

SL/NEU

P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známky nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně anebo 3 ataky za 2 roky

- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.

- nebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo jestliže prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky i při terapii fingolimodem, není léčba nadále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ústav stanovuje podmínky úhrady symbol „S“, protože roztroušená skleróza se v České republice léčí ve specializovaných centrech. Limitací „S“ je omezena rovněž úhrada natalizumabu, který je s fingolimodem srovnatelně účinný a má s ním podobné postavení v klinické praxi. V dalším stanovení podmínek úhrady Ústav přistoupil na návrh žadatele.

Ústav konstatuje, že vzhledem k údajům o léčivé látce fingolimod, které vychází z jedno až dvouletých klinických studií, kdy klinické studie obecně a zároveň vstupní kritéria předložených klinických studií nekopírují zcela skupinu pacientů, kteří budou předmětným přípravkem v reálné klinické praxi léčení, vzhledem k dosud krátkodobým zkušenostem s podáváním posuzovaného léčivého přípravku a vzhledem k faktu, že jde o nákladnou terapii, Ústav přistoupil na žadatelem navržené podmínky úhrady. Uvedené podmínky úhrady jsou obdobné jako u srovnatelné terapie natalizumabem, která je nákladově efektivní a zároveň je výchozí pro stanovení úhrady předmětného přípravku. Zároveň indikační omezení uvádí omezení terapie z důvodu kontraindikací nebo nedostatečné odpovědi na léčbu. Fingolimod je první perorální léčivý přípravek určený pro pacienty s RR – RS, je tedy vhodný zejména pro pacienty, kde parenterální podání není vhodné. Ústav posoudil účinnost a bezpečnost a také nákladovou efektivitu terapie posuzovaným léčivým přípravkem, kdy žadatel předložil klinické studie dokládající klinický účinek a ukazující bezpečnostní profil fingolimod a stanovil úhradu v úrovni obdobně účinné terapie. Zároveň Ústav dodává, že **při preskripci i užívání léčivé látky fingolimod musí být striktně dodržována doporučení uvedená v SPC, včetně podmínek nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání Gilenya**, které vyžaduje Evropská komise po všech členských zemích EU svým rozhodnutím K(2011)1889 ze dne 18.6.2012, a které byly do SPC zakomponovány. Zároveň Ústav předpokládá, že do budoucna je nezbytné další sledování klinické účinnosti i bezpečnostních parametrů léčby fingolimodem.^{1, 9, 11, 12, 14, 16 - 18, 20, 23}

K výroku 1.

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II

Stanovil maximální cenu ve výši **41.754,29 Kč** na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Maximální cena byla stanovena jako průměr výrobních cen posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše stanovených vyhláškou č. 92/2008 Sb. Ceny předmětného přípravku byly nalezeny ve Španělsku, ve Francii a v Itálii. Ke stanovení maximální ceny *nebyla* použita cena výrobce nejlevnějšího generika, protože žadatel o použití ceny nejlevnějšího generika *nepožádal*.

Do cenového srovnání byly vybírány přípravky, na které je vedeno správní řízení pod sp. zn. *Sukls80580/2011*, s ohledem na *držitele registračního rozhodnutí*, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž velikosti balení se neliší o více než 10 % od posuzovaného přípravku (pravidlo č. 1 Metodiky stanovení maximální ceny posuzovaného léčivého přípravku/potraviny pro zvláštní lékařské účely).

Cena výrobce zjištěná ve Francii (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Od ceny pro koncového spotřebitele (EUR) nalezené v Itálii byla odečtena DPH ve výši 10,00 %, marže lékárny 30,35 % a marže distributora 3,00 %. Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Od ceny pro koncového spotřebitele (EUR) nalezené ve Španělsku byla odečtena DPH ve výši 4,00 %, degresivní obchodní přírážka lékárny a degresivní obchodní přírážka distributora. Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Průměrný kurz byl spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky. Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy a následně byla spočítána průměrná cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

Přepočty i informační zdroje jsou součástí spisu *sukls80580/2011*.

Kód	název	Maximální cena	návrh žadatele
0168056	GILENYA POR CPS DUR 28X0,5MG II	41.754,29 Kč	45.161,56 Kč

Maximální cena zjištěná Ústavem je nižší než návrh žadatele, proto je rozhodující zjištění Ústavu.

K výroku 2.

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

Stanovil maximální cenu ve výši **41.754,29 Kč** na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Maximální cena byla stanovena jako průměr výrobních cen posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše stanovených vyhláškou č. 92/2008 Sb. Ceny předmětného přípravku byly nalezeny ve Španělsku, ve Francii a v Itálii. Ke stanovení maximální ceny *nebyla* použita cena výrobce nejlevnějšího generika, protože žadatel o použití ceny nejlevnějšího generika *nepožádal*.

Do cenového srovnání byly vybírány přípravky, na které je vedeno správní řízení pod sp. zn. *Sukls80580/2011*, s ohledem na *držitele registračního rozhodnutí*, které obsahují stejnou léčivou látku v téže lékové formě a síle a jejichž velikosti balení se neliší o více než 10 % od posuzovaného přípravku (pravidlo č. 1 Metodiky stanovení maximální ceny posuzovaného léčivého přípravku/potraviny pro zvláštní lékařské účely).

Cena výrobce zjištěná ve Francii (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Od ceny pro koncového spotřebitele (EUR) nalezené v Itálii byla odečtena DPH ve výši 10,00 %, marže lékárny 30,35 % a marže distributora 3,00 %. Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Od ceny pro koncového spotřebitele (EUR) nalezené ve Španělsku byla odečtena DPH ve výši 4,00 %, degresivní obchodní přírážka lékárny a degresivní obchodní přírážka distributora. Výsledná cena výrobce (EUR) byla přepočtena na Kč v souladu s ustanovením §3 odst. 3 vyhlášky č. 92/2008 Sb. průměrným kurzem zveřejněným Českou národní bankou za poslední tři kalendářní měsíce předcházející měsíci, ve kterém bylo zahájeno správní řízení (01/2011–03/2011).

Průměrný kurz byl spočítán jako průměr jednotlivých denních kurzů zaokrouhlený na 3 desetinná místa matematicky. Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy a následně byla spočítána průměrná cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

Přepočty i informační zdroje jsou součástí spisu *sukls80580/2011*.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	<i>návrh žadatele</i>
0168462	GILENYA POR CPS DUR 28X0,5MG I	41.754,29 Kč	45.161,56 Kč

Maximální cena zjištěná Ústavem je nižší než návrh žadatele, proto je rozhodující zjištění Ústavu.

K výroku 3.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168056	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG II

nezařadil na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část týkající se charakteristiky posuzovaných léčivých látek) 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 Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Stanovil mu na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. a) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 39.116,66 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. Ústavem stanovená výše úhrady předmětného léčivého přípravku (39.116,66 Kč) je nižší než návrh žadatele, který činí 46.859,47 Kč, a proto je rozhodné stanovení Ústavu.

Stanovil mu na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 24 odst. 1 a 2 a § 25 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 29 vyhlášky č. 92/2008 Sb. **tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

SL/NEU

P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známky nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně nebo 3 ataky za 2 roky

- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.

- nebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo jestliže prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky i při terapii fingolimodem, není léčba nadále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ústav stanovuje podmínky úhrady symbol „S“, protože roztroušená skleróza se v České republice léčí ve specializovaných centrech. Limitací „S“ je omezena rovněž úhrada natalizumabu, který je s fingolimodem srovnatelně účinný a má s ním podobné postavení v klinické praxi. V dalším stanovení podmínek úhrady Ústav přistoupil na návrh žadatele.

Ústav konstatuje, že vzhledem k údajům o léčivé látce fingolimod, které vychází z jedno až dvouletých klinických studií, kdy klinické studie obecně a zároveň vstupní kritéria předložených klinických studií nekopírují zcela skupinu pacientů, kteří budou předmětným přípravkem v reálné klinické praxi léčeni, vzhledem k dosud krátkodobým zkušenostem s podáváním posuzovaného léčivého přípravku a vzhledem k faktu, že jde o nákladnou terapii, Ústav přistoupil na žadatelem navržené podmínky úhrady. Uvedené podmínky úhrady jsou obdobné jako u srovnatelné terapie natalizumabem, která je nákladově efektivní a zároveň je výchozí pro stanovení úhrady předmětného přípravku. Zároveň indikační omezení uvádí omezení terapie z důvodu kontraindikací nebo nedostatečné odpovědi na léčbu. Fingolimod je první perorální léčivý přípravek určený pro pacienty s RR – RS, je tedy vhodný zejména pro pacienty, kde parenterální podání není vhodné. Ústav posoudil účinnost a bezpečnost a také nákladovou efektivitu terapie posuzovaným léčivým přípravkem, kdy žadatel předložil klinické studie dokládající klinický účinek a ukazující bezpečnostní profil fingolimod a stanovil úhradu v úrovni obdobně účinné terapie. Zároveň Ústav dodává, že při preskripci i užívání léčivé látky fingolimod musí být striktně dodržována doporučení uvedená v SPC, včetně podmínek nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání Gilenya, které vyžaduje Evropská komise po všech členských zemích EU svým rozhodnutím K(2011)1889 ze dne 18.6.2012, a které byly do SPC zakomponovány. Zároveň Ústav předpokládá, že do budoucna je nezbytné další sledování klinické účinnosti i bezpečnostních parametrů léčby fingolimodem.^{1, 9, 11, 12, 14, 16 - 18, 20, 23}

K výroku 4.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0168462	GILENYA 0,5 MG	POR CPS DUR 28X0.5MG I

nezařadil na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do žádné referenční skupiny** dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část týkající se charakteristiky posuzovaných léčivých látek) 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 Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto uvedený přípravek do žádné referenční skupiny nezařazuje.

Stanovil mu na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. a) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši: 39.116,66 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. Ústavem stanovená výše úhrady předmětného léčivého přípravku (39.116,66 Kč) je nižší než návrh žadatele, který činí 46.859,47 Kč, a proto je rozhodné stanovení Ústavu.

Stanovil mu na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 5 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 24 odst. 1 a odst. 2 a § 25 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a § 29 vyhlášky č. 92/2008 Sb. **tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

SL/NEU

P: Fingolimod je hrazen u pacientů s relabující-remitentní RS (RRRS)

- se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých nedošlo navzdory léčbě interferonem beta nebo glatiramer acetátem k poklesu počtu relapsů pod 2 ataky ročně anebo 3 ataky za 2 roky
- nebo u pacientů s rychle progredující závažnou formou RRRS, kteří prodělali nejméně dva relapsy v jednom roce a současně vykazují jednu nebo více gadolinium vychytávajících lézí na MRI mozku nebo zvýšení objemu T2 lézí ve srovnání s předchozí MRI.
- nebo u pacientů s intolerancí injekční léčby léky modifikujícími onemocnění

Pro léčbu fingolimodem nejsou indikováni pacienti:

S absolutní hraniční hodnotou EDSS skóre 5,5, kdy tato terapie, nebude hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jelikož očekávaný klinický benefit je v tomto stadiu onemocnění malý. Se známým syndromem imunodeficiency, se zvýšeným rizikem oportunních infekcí, se sníženou imunitou, se závažnými aktivními chronickými infekcemi (hepatitida, tuberkulóza), pacienti s maligním onemocněním s výjimkou pacientů s bazocelulárním karcinomem. Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C) a pacienti s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku.

Léčba fingolimodem je ukončena:

Při těhotenství, dále při výskytu makulárního edému, závažných infekcí až do okamžiku vyřešení těchto infekcí. Při opakovaném průkazu hodnot jaterních transamináz nad 5násobek ULN by měla být přerušena terapie přípravkem Gilenya. Znovuzahájení terapie by mělo následovat až po normalizaci hladin jaterních transamináz.

Pokud pacient neodpovídá na léčbu, například trvalou progresí v Expanded Disability Status Scale (zvýšení EDSS o 1 stupeň během 12 měsíců) nebo jestliže prodělal 2 těžké ataky za rok či 3 ataky za 2 roky i při terapii fingolimodem, není léčba nadále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ústav stanovuje podmínky úhrady symbol „S“, protože roztroušená skleróza se v České republice léčí ve specializovaných centrech. Limitací „S“ je omezena rovněž úhrada natalizumabu, který je s fingolimodem srovnatelně účinný a má s ním podobné postavení v klinické praxi. V dalším stanovení podmínek úhrady Ústav přistoupil na návrh žadatele.

Ústav konstatuje, že vzhledem k údajům o léčivé látce fingolimod, které vychází z jedno až dvouletých klinických studií, kdy klinické studie obecně a zároveň vstupní kritéria předložených klinických studií nekopírují zcela skupinu pacientů, kteří budou předmětným přípravkem v reálné klinické praxi léčeni, vzhledem k dosud krátkodobým zkušenostem s podáváním posuzovaného léčivého přípravku a vzhledem k faktu, že jde o nákladnou terapii, Ústav přistoupil na žadatelem navržené podmínky úhrady. Uvedené podmínky úhrady jsou obdobné jako u srovnatelné terapie natalizumabem, která je nákladově efektivní a zároveň je výchozí pro stanovení úhrady předmětného přípravku. Zároveň indikační omezení uvádí omezení terapie z důvodu kontraindikací nebo nedostatečné odpovědi na léčbu. Fingolimod je první perorální léčivý přípravek určený pro pacienty s RR – RS, je tedy vhodný zejména pro pacienty, kde parenterální podání není vhodné. Ústav posoudil účinnost a bezpečnost a také nákladovou efektivitu terapie posuzovaným léčivým přípravkem, kdy žadatel předložil klinické studie dokládající klinický účinek a ukazující bezpečnostní profil fingolimod a stanovil úhradu u úrovni obdobně účinné terapie. Zároveň Ústav dodává, že při preskripci i užívání léčivé látky fingolimod musí být striktně dodržována doporučení uvedená v SPC, včetně podmínek nebo omezení s ohledem na bezpečné a účinné používání Gilenya, které vyžaduje Evropská komise po všech členských zemích EU svým rozhodnutím K(2011)1889 ze dne 18.6.2012, a které byly do SPC zakomponovány. Zároveň Ústav předpokládá, že do budoucna je nezbytné další sledování klinické účinnosti i bezpečnostních parametrů léčby fingolimodem.^{1, 9, 11, 12, 14, 16 - 18, 20, 23}

Ústav dále v rámci předmětného správního řízení posuzoval, zda v tomto případě nejsou splněny podmínky pro vyloučení odkladného účinku podaných odvolání ve smyslu ustanovení § 85 odst. 2 správního řádu. Podmínkami stanovenými předmětným ustanovením pro vyloučení odkladného účinku podaného odvolání je naléhavý veřejný zájem, vážná újma účastníka, popř. žádost účastníka, pokud tím nevznikne újma jiným účastníkům a nebrání tomu veřejný zájem.

V tomto případě se z důkazů obsažených ve správním spise nepodává, že by vyloučení odkladného účinku naléhavě vyžadoval veřejný zájem, nebo že by některému z účastníků hrozila vážná újma. Ústav při zvážení možnosti vyloučit odkladný účinek vycházel zejména z následujících skutečností. V případě vyloučení odkladného účinku by nastala předběžná vykonatelnost rozhodnutí Ústavu a subjekty práva by se jím, jakožto předběžně vykonatelným byli nuceni řídit. Předběžná vykonatelnost rozhodnutí způsobená vyloučením odkladného účinku odvolání však současně znamená, že toto rozhodnutí je stále možno napadnout řádným odvoláním a domáhat se zrušení a nového rozhodnutí. V případě zrušení rozhodnutí, které by obsahovalo výrok o vyloučení odkladného účinku, a bylo by tedy předběžně vykonatelné, v odvolacím řízení by se Ústav tímto postupem vystavoval značnému riziku žalob na náhradu škody způsobenou nesprávným úředním postupem od účastníků řízení, kteří se předběžně vykonatelným rozhodnutím řídili, a v důsledku toho jim vznikla škoda.

Ústav současně bere v úvahu zájem pacientů, kdy v případě předběžně vykonatelnosti předmětného rozhodnutí by byli v značné nejistotě ohledně délky hrazené terapie. Kdy z pohledu jak pacientů tak potažmo i z důvodu efektivního nakládání s prostředky zdravotního pojištění není ve veřejném zájmu, aby byla zahájena terapie hrazená z veřejného zdravotního pojištění na základě vyloučení odkladného účinku odvolání a posléze na základě vydání případného zrušujícího rozhodnutí nadřízeného orgánu toto hrazení bylo dále pozastaveno. Je zřejmé, že přerušeni nebo předčasné ukončení terapie by nemělo odpovídající efekt na zdravotní stav, nevedlo by k očekávanému výsledku farmakoterapie a v konečném důsledku by se jednalo o neúčelné vynakládání prostředků z veřejných rozpočtů, neboť prostředky vynaložené na částečnou terapii by nepřinesly očekávaný efekt.

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

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

Mgr. Helena Katzerová v.r.
Vedoucí oddělení statistiky a analýz
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 16.8.2012.
Vyhотовeno dne 17.8.2012

Za správnost : Lenka Vtípilová