



Vyvěšeno dne: 16. 6. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39g, § 39h a § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o hloubkové revizi úhrad léčivých přípravků skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab, tj.:

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML

zahájeném z moci úřední dne 18. 4. 2025 podle ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění a vedeném pod sp. zn. SUKLS115719/2025 s těmito účastníky řízení:

Novartis Europharm Limited

IČ: 617523

Vista Building, Elm Park, Merrion Road, D04A9N6 Dublin 4,

Irsko

Zastoupena:

Novartis s.r.o.,

IČ: 64575977

Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4 - Nusle

(dále jen „Novartis“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

1.

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu**

v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab základní úhradu ve výši 3 448,8118 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).

2. léčivý přípravek

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tomuto léčivému přípravku mění úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 193 131,40 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“), **mu nemění podmínky úhrady ze zdravotního pojištění, které zůstávají stanoveny takto:**

S

P: Léčba kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, včetně: a) Muckle-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukované kopřivky.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0149771	ILARIS	150MG INJ PLV SOL 1

Odůvodnění

Dne 18. 4. 2025 Ústav z moci úřední ve smyslu ustanovení § 39l odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení sp. zn. SUKLS115719/2025 o hloubkové revizi úhrad **léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab, tj.:**

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML

Správní řízení bylo zahájeno v souladu s ustanovením § 39g odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle ustanovení § 144 odst. 2 správního řádu uplynutím lhůty v délce 15 dnů stanovené ve veřejné vyhlášce č. j. sukl115803/2025 vyvěšené na úřední desce Ústavu dne 2. 4. 2025 a zároveň tímto Ústav v souladu s ustanovením § 144 odst. 6 správního řádu doručil všem účastníkům řízení oznámení o zahájení tohoto správního řízení.

Správním řízení bylo vedeno v souladu s ustanovením § 39l odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění jako společné pro celou skupinu pro celou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Ústav ve správním řízení po shromáždění veškerých podkladů, shrnul výsledky zjišťování do návrhu hodnotící zprávy, č. j. sukl115779/2025, vydané dne 2. 4. 2025.

Účastníci řízení byli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění oprávněni navrhopvat důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení.

V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 23. 4. 2025 byly do spisu vloženy cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl149806/2025. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 23. 4. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl149842/2025 prodloužil lhůtu stanovenou dle ustanovení § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to pro všechny účastníky řízení do 8. 5. 2025. V uvedené lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 12. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl178893/2025 obdržel podání účastníka Novartis, ve kterém upozorňuje, že cena výrobce léčivého přípravku ILARIS v Dánsku je v podkladech pro vydání rozhodnutí uvedena nesprávně. Účastník Novartis v příloze přikládá potvrzení distributora NOMEKO z Dánska ze dne 6. 5. 2025, kde uvádí výši distribuční marže pro přípravek ILARIS ve výši 0,86 % k datu vyhledání cenových referencí. Toto potvrzení uvádí i cenu výrobce přípravku ILARIS ve výši 62 449,39 DKK. Tato skutečnost je ostatně zřejmá i z toho, že Ústavem zjištěná cena předmětného přípravku v Dánsku (62 991,11 DKK za balení) je totožná jako cena uvedená na přiloženém potvrzení a důvodem nesprávnosti Ústavem uváděné ceny výrobce je pouze skutečnost, že Ústav nesprávně od ceny zjištěné ve Dánsku odečetl marži distributora ve výši 6,5 %, ačkoli takto vysoká marže není uplatňována.

K tomu Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem Novartis posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu, a že doložené důkazy o výši marže distributora posoudil jako průkazné a zohlednil prokázanou výši marže při přepočtu nalezené ceny léčivého přípravku ILARIS 150MG/ML INJ SOL 1X1ML v Dánsku.

Aktualizované cenové reference byly do spisu založeny dne 26. 5. 2025 pod č. j. sukl199038/2025.

Dne 26. 5. 2025 Ústav vložil do spisu finální hodnotící zprávu, č. j. sukl199059/2025, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl199082/2025 ze dne 26. 5. 2025. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení.

V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Ústav při rozhodování vycházel zejména z následujících podkladů:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [13. 3. 2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Rozhodnutí ve společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem kanakinumabu vedeném pod sp. zn. SUKLS267925/2017 ze dne 20. 2. 2020, které nabylo právní moci dne 12. 3. 2020.
3. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení výše a podmínek úhrady LP ILARIS vedeném pod sp. zn. SUKLS117567/2013 ze dne 2. 12. 2013, které nabylo právní moci dne 24. 12. 2013.

4. Fingerhutová, Š. Péče o pacienty s autoinflatorními onemocněními: Česko-slovenská adaptace překladu evropských doporučení SHARE. *Čes. Revmatol.* **2018 (26)**, 8–22.
5. Fráňová, J. & Schüller, M. Hereditary periodic fevers from the group of autoinflammatory diseases. *Medicina Praxi* **20**, 10–16 (2023).
6. Fingerhutová, Š. & Doležalová, P. Periodic fever syndrome, autoinflammatory diseases. *Čes.-Slov. Pediatr.* **78**, 199–205 (2023).
7. Romano, M. *et al.* The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol.* **74**, 1102–1121 (2022).
8. Król, P. Recidivující febrilie u dětí. *Pediatr Praxi* **2013**, 221–224.
9. PRINTO, PRÉS, EURO FEVER. S kryopyrinem asociované periodické syndromy (CAPS).
10. Lachmann, H. J. Use of Canakinumab in the Cryopyrin-Associated Periodic Syndrom. *N. Engl. J. Med.* **2009**, 2416–2425.
11. Koné-Paut, I. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res. Ther.* **2011**,.
12. Anton, J. Efficacy and safety of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndromes: results from a Spanish cohort. *Clin Exp Rheumatol* **2015**, S67–S71.
13. Ter Haar, N. M. *et al.* Recommendations for the management of autoinflammatory diseases. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 1636–1644 (2015).
14. Kuemmerle-Deschner, J. B. *et al.* Long-term safety and effectiveness of canakinumab in patients with monogenic autoinflammatory diseases: results from the interim analysis of the RELIANCE registry. *RMD Open* **10**, e003890 (2024).
15. Kuemmerle-Deschner, J. B. & Haug, I. Canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: an update for clinicians. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* **5**, 315–329 (2013).
16. Shu, Z. *et al.* The genetic and clinical characteristics and effects of Canakinumab on cryopyrin-associated periodic syndrome: a large pediatric cohort study from China. *Front. Immunol.* **14**, 1267933 (2023).
17. Kuemmerle-Deschner, J. B. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Res. Ther.* **2013**,.
18. Kuemmerle-Deschner, J. B. *et al.* Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open* **6**, e001227 (2020).
19. Arnold, D. D., Yalmanoglu, A. & Boyman, O. Systematic Review of Safety and Efficacy of IL-1-Targeted Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. *Front. Immunol.* **13**, 888392 (2022).
20. Walker, U. A. *et al.* Long-term safety and effectiveness of canakinumab therapy in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: results from the β -Confident Registry. *RMD Open* **7**, e001663 (2021).
21. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [13. 3. 2025]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/.
22. Cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady vložené do spisu dne 26. 5. 2025 pod č. j. sukl199038/2025.
23. Dokument USP_ZU_kanakinumab_SUKLS115719/2025.pdf založený do spisu dne 26. 5. 2025 pod č. j. sukl199038/2025.

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

Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Léčivá látka kanakinumab (ATC kód L04AC08) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů, a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Kanakinumab je humánní monoklonální protilátka proti lidskému interleukinu-1 beta (IL-1 beta) isotypu IgG1/k. Kanakinumab se s vysokou afinitou specificky váže na lidský IL-1 beta a neutralizuje biologickou aktivitu lidského IL-1 beta bloádou jeho interakce s receptory pro IL-1, čímž zabraňuje IL-1 beta indukované aktivaci genů a tvorbě zánětlivých mediátorů.¹

Trvale hrazené přípravky s obsahem kanakinumabu (léčivé přípravky ILARIS) jsou dle platného SmPC¹ registrovány k léčbě:

1) následujících autoinflamatorních syndromů periodických horeček u dospělých, dospívajících a dětí od 2 let:

- **kryopyrin asociované periodické syndromy (CAPS)** včetně: Muckle-Wellsova syndromu (MWS), multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) / chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA) a těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukovanou kopřivku.

- **periodický syndrom asociovaný s receptorem pro tumor nekrotizující faktor (TRAPS)**

- **syndrom hyperimmunoglobulinemie D (HIDS) / deficit mevalonátkinázy (MKD)**

- **familiární středomořská horečka (FMF)**; je-li to vhodné, doporučuje se podávat Ilaris v kombinaci s kolchicinem.

2) aktivní Stillovy choroby, včetně Stillovy choroby se začátkem v dospělém věku (AOSD, adult-onset Still's disease) a systémové juvenilní idiopatické artritidy (SJIA) u pacientů od 2 let, kteří adekvátně neodpověděli na předchozí léčbu nesteroidními antirevmatiky (NSA) a systémovými kortikosteroidy. Přípravek Ilaris může být podáván v monoterapii nebo v kombinaci s methotrexátem.

3) symptomatické léčbě dospělých pacientů s častými záchvaty dnové artritidy (nejméně 3 záchvaty během předchozích 12 měsíců) u nichž jsou nesteroidní protizánětlivé přípravky (NSA) a kolchicin kontraindikovány, nejsou tolerovány nebo neposkytují odpovídající léčebnou odpověď, a u nichž není vhodné opakované podávání kortikosteroidů.

V současné době jsou léčivé přípravky (LP) ILARIS hrazeny v léčbě kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, včetně: a) Muckle-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukovanou kopřivku.

Hrazená indikace je v souladu s platným SmPC, oproti registrovaným indikacím je stávající indikační omezení užší.

Postavení LP s obsahem kanakinumabu v aktuálních terapeutických doporučeních jsou uvedeny níže (kapitola „II. Doporučené postupy“), účinnost a bezpečnost terapie kanakinumabem v hrazené indikaci je shrnuta níže (kapitola „III. Klinická evidence“) a podrobně byla rozebrána v předešlém individuálním správním řízení a v předchozím revizním správním řízení, na která Ústav tímto odkazuje.^{2,3}

LP ILARIS jsou v současné době hrazeny z veřejných prostředků jako vysoce inovativní léčivý přípravek v rámci trvalé úhrady, která byla stanovena rozhodnutím ve správním řízení vedeným pod sp. zn. SUKLS117567/2013³.

Periodické syndromy asociované s kryopyrinem (cryopyrin associated periodic syndrome, CAPS):

I. Charakteristika onemocnění:

CAPS patří mezi autoinflamatorní onemocnění (autoinflammatory diseases, AID), která jsou typická opakujícími se epizodami horečky doprovázené systémovým zánětem s možným rozvojem závažných komplikací.⁴

CAPS je skupina tří klinických jednotek s různou intenzitou závažnosti. Jedná se o autosomálně dominantně dědičné nemoci se začátkem zpravidla v kojeneckém věku, někdy však i v dospělosti. Příčinou je mutace v genu u NLRP3 kódujícím kryopyrin. Klinický obraz onemocnění CAPS zahrnuje systémový zánět a vyrážku podobnou kopřivce s histologickými rysy neutrofilní dermatózy zahrnující ekrinní žlázy, která je přítomna téměř u všech pacientů.^{5,6,7}

Dle závažnosti onemocnění definujeme tři hlavní fenotypy:^{5,6}

Familiární chladová urtika (FCAS – familial cold autoinflammatory syndrome) odpovídá nejméně závažnému fenotypu - teplotní epizody jsou vyvolávány celkovým chladovým stimulem, ataky horečky jsou provázené generalizovaným kopřivkovitým exantémem, případně konjunktivitidou a bolestmi kloubů. Teplota se manifestuje 6–24 hodin po provokaci chladem, celá zánětlivá epizoda ustupuje v rozmezí 30 minut až 3 dní.^{5,6}

Nejtěžší fenotyp charakterizuje **chronický infantilní neurologický, kožní a kloubní syndrom** (CINCA syndrom – chronic infantile neurologic cutaneous articular syndrome) neboli **multisystémové zánětlivé onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku** (NOMID). Onemocnění se projevuje zpravidla v průběhu prvních dní života a je doprovázeno urtikariální vyrážkou, konjunktivitidou, progresivní deformující artopatií dolních končetin, kostními abnormalitami s přerůstem epifýz a kloubními kontrakturami. K nejtěžšímu postižení při CINCA syndromu dochází manifestací zánětu v centrálním nervovém systému. Pacienti trpí chronickou aseptickou meningitidou se zvýšeným intrakraniálním tlakem, který se manifestuje papiledémem a bolestmi hlavy. Z dalších neurologických příznaků se objevuje mozková atrofie, kognitivní dysfunkce, mentální retardace i sensorineurální ztráta sluchu. Postižení očí je charakterizováno zánětem přední a/nebo zadní části oka a je nezávislé na přítomnosti edému papily na očním pozadí. Oční projevy mohou způsobit významnou poruchu až ztrátu zraku. Nalézáme také lymfadenopatii a hepatosplenomegalii. Onemocnění nevykazuje známky epizodičnosti, zánětlivé postižení je přítomno kontinuálně.^{5,6,8}

Někde uprostřed závažnosti mezi výše zmíněnými jednotkami stojí **Muckleův–Wellsův syndrom**. Jedná se o epizodické vzplanutí zánětu charakterizované febrilními špičkami, únavou, konjunktivitidou, myalgií, artralgií, oligoartritidou a bolestmi hlavy. Komplikací tohoto syndromu bývá progredující ztráta sluchu či vznik amyloidózy.^{5,6} Dlouhodobou komplikací onemocnění CAPS může být amyloidóza vedoucí až k renálnímu selhání. V krvi jsou nespecificky zvýšené parametry akutní fáze zánětu, objevuje se i vysoký SAA (sérový amyloid A). Vyšetření pacientů s CAPS obvykle odhalí široce se překrývající klinické projevy. Pacienti s MWS mohou mít některé charakteristiky FCAS, jako je citlivost na chlad (např. častější ataky v zimě), či projevy mírného postižení CNS, jako jsou časté bolesti hlavy nebo bezpříznakový otok papily zrkového nervu, charakteristické pro CINCA/NOMID. Neurologické postižení se může u pacientů projevit až se stoupajícím věkem. Členové téže rodiny postižení CAPS mohou mít mírně odlišnou závažnost onemocnění. Závažné projevy CINCA/NOMID, jako je přerůstová artopatie či těžké neurologické postižení, nebyly nikdy pozorovány u členů rodin postižených mírnějšími formami CAPS (FCAS nebo mírný MWS).^{8,9}

II. Doporučené postupy:

a) Národní doporučení

Dle česko-slovenské adaptace překladu evropských doporučení SHARE (projekt „Single Hub and Access point for paediatric Rheumatology in Europe“) jsou v současné době k léčbě CAPS užívány tři blokátory interleukinu (IL)-1: kanakinumab, anakinra a rilonacept.⁴

V České republice je v současné době stanovena v této indikaci úhrada pro kanakinumab a anakinru, rilonacept není v Evropě k dispozici.⁴

Tabulka: Přehled blokátorů IL-1 pro léčbu CAPS⁴

	E	Schváleno EMA	Schváleno FDA
CAPS			
canakinumab	1B	Pacienti s CINCA/NOMID, MWS, a těžkým* FCAS ≥ 2 roky věku s hmotností ≥ 7,5 kg	Pacienti s CAPS včetně FCAS a MWS ≥ 4 roky věku
rilonacept	1B	-	Pacienti s FCAS a MWS starší 12 let
anakinra	2A	Pacienti ≥ 8 měsíců věku a hmotností ≥ 10 kg	Pacienti s CINCA/NOMID každého věku

E – úroveň důkazu (evidence), 1B randomizovaná kontrolovaná studie, 2A kontrolovaná studie bez randomizace, 2B quasi-experimentální studie, 3 deskriptivní studie, 4 názor experta.

V případě CAPS nebyla prokázána efektivita chorobu modifikujících protirevmatických léků ani jiných biologik kromě blokátorů IL-1. Některým pacientům symptomaticky pomůže podání nesteroidních antirevmatik (NSAID) a kortikoidů při souběžné léčbě blokátorem IL-1. S ohledem na nedostatek validních údajů o účinnosti a spolehlivosti v prevenci rozvoje komplikací není doporučeno podávat kortikoidy a NSAID izolovaně bez současné léčby blokátorem IL-1. Poškození orgánů jako je ztráta sluchu, neurologické postižení nebo kloubní deformity jsou zdrojem významné morbidit pacientů s CAPS, která může být příznivě ovlivněna blokádou IL-1. Proto je důležité zahájit tuto léčbu co nejdříve, tedy před vlastní manifestací poškození. Pokud již k tomuto nevratnému poškození dojde, měl by komplexní přístup k pacientovi zahrnovat i doplňkovou léčbu včetně fyzioterapie, použití ortotických pomůcek a naslouchadel.⁴

Tabulka: Doporučení pro léčbu CAPS⁴

	E	V	Souhlas (%)
Léčba CAPS			
Blokáda IL-1 je indikována pro celé spektrum CAPS, v každém věku	1B-2A*	A-B	94,4
Dlouhodobá blokáda IL-1 by měla být u pacientů s aktivním onemocněním zahájena co nejdříve jako prevence rozvoje orgánového poškození	2B	B	100
O účinnosti DMARD či jiných biologik než blokátorů IL-1 nejsou důkazy	4	D	94,4
NSAID či kortikoidy mohou být krátkodobě podávány jako symptomatická doplňková léčba*, ale neměly by se používat k základní udržovací terapii**	3* 4**	C* D**	100
Doplňková léčba (fyzioterapie, ortotické pomůcky, naslouchadla) je doporučena dle potřeby	4	D	100

E – viz. výše, V – váha doporučení, A – založená na úrovni důkazu 1, B – založená na úrovni důkazu 2 nebo extrapolace z úrovně 1, C – založená na úrovni důkazu 3 nebo extrapolovaná z úrovně 1 nebo 2, D – založená na úrovni důkazu 4 nebo extrapolovaná z úrovně 3 nebo 4, Souhlas – procento expertů, kteří souhlasili s doporučením během závěrečného hlasování v průběhu tvorby konsenzu, pozn. Ústavu: DMARD - Disease Modifying Anti Rheumatic Drug – chorobu modifikující lék

Základními předpoklady strategie léčby k cíli („treat to target“) je pečlivé sledování projevů onemocnění, stejně jako rozvoje nevratného poškození a posuzování kvality života pacientů. Pravidelné sledování pacientů je nezbytné s ohledem na významnou morbiditu spojenou s nemocí samotnou i s její léčbou. V tomto kontextu má monitorování význam i pro adekvátní úpravu dávkování blokátorů IL-1. Tíže onemocnění je v rámci spektra pacientů velmi variabilní a frekvence kontrol by měla být proto přísně individuální. Standardizované monitorování pacientů s AID vyžaduje použití validovaného skóre aktivity onemocnění. Index aktivity autoinflamatorních onemocnění (Autoinflammatory Diseases Activity Index, AIDAI) je jedním z několika skórovacích systémů pro aktivitu CAPS. Dalším z nich je skóre aktivity onemocnění u MWS (MWS-DAS).⁴

b) Zahraniční doporučení

Podle doporučení EULAR/ACR pro diagnostiku, léčbu a monitoring pacientů s IL-1 mediovanými autoinflatorními onemocněními z roku 2021 ⁷ je cílem léčby rychlá kontrola aktivity onemocnění potlačením systémového a orgánového zánětu. Rychlá kontrola onemocnění pomocí blokátorů IL-1 je rozhodující pro zabránění vzniku nevratného časného poškození orgánů způsobeného zánětem a pro minimalizaci vedlejších účinků při použití jiných léků, které jsou neúčinné a/nebo mají značnou toxicitu.⁷

Současným standardem péče o pacienty s CAPS (a také TRAPS, MKD a DIRA - deficiency of the IL-1 receptor antagonist) je **subkutánní biologická léčba cílená na IL-1**, pokud je k dispozici: anakinra, rilonacept a kanakinumab blokuji účinek IL-1 β na receptor pro IL-1 a navazující signalizaci, což vede ke zlepšení kontroly symptomů a snížení systémového a tkáňového/orgánového zánětu.⁷

U všech AID zprostředkovaných IL-1 může být u mladých pacientů nebo u pacientů se závažným onemocněním nutná individuální úprava dávky blokátorů IL-1.⁷

Tabulka: Points to consider for the therapy of CAPS, TRAPS, MKD and DIRA⁷

	LoE	GoR	LoA (0-10) Mean $\pm$ SD
IL-1 blocking therapy has become the treatment of choice and a therapeutic trial with IL-1 blocking treatment may be started when a strong clinical suspicion of a diagnosis of CAPS, TRAPS, MKD or DIRA is entertained	4	C	9.5 $\pm$ 0.9
In the context of viral infections, including COVID-19, IL-1 blocking therapy should not be altered, as stopping treatment may lead to rebound inflammation.	4	C	9.5 $\pm$ 0.8
CAPS Specific			
Treatment with IL-1 blockers is recommended standard of care and currently includes anakinra ¹ , canakinumab ² and rilonacept ³ .	¹ 2 ² 1 ³ 1	A B B	9.9 $\pm$ 0.3
Anakinra may be the most effective anti-IL-1 treatment for CNS disease.	2	B	9.6 $\pm$ 0.8
Higher and more frequent dosing with IL-1 blockers may be required to control disease activity in more severe cases and/or younger children to prevent complications. Less frequent dosing may be appropriate for patients with milder disease.	1	B	9.8 $\pm$ 0.5

Level of evidence (LoE): 1a: systematic review of randomized controlled trials (RCTs); 1b: individual RCT; 2a: systematic review of cohort studies; 2b: individual cohort study (including low-quality RCT); 3a: systematic review of case-control studies; 3b: individual case-control study; 4: case-series (and poor-quality cohort and case-control studies); 5: expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or 'first principles'; Grade of recommendation (GoR): A: based on consistent level 1 studies; B: based on consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies; C: based on level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies; D: based on level 5 studies or on troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level; Level of agreement (LoA). Pozn. Ústavu: DIRA - Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist - deficit antagonistů IL-1Receptoru

Ústavu konstatuje, že kanakinumab je doporučovanou možností léčby pacientů s CAPS.

III. Klinická evidence:

Účinnost kanakinumabu v terapii CAPS byla prokázána mj. ve dvou randomizovaných kontrolovaných klinických studiích u pacientů s různými fenotypy CAPS a s různým stupněm závažnosti choroby a dále ve čtyřech observačních studiích napříč všemi fenotypy CAPS a věkovými kategoriemi.^{1,10,11,12,13}

Bezpečnost: Léčba kanakinumabem je spojena se zvýšenou incidencí závažných infekcí. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni kvůli známkám a příznakům infekcí během a po léčbě kanakinumabem. Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly infekce převážně horních cest dýchacích. U léčivých přípravků inhibujících IL-1, včetně kanakinumabu, byly pozorovány neutropenie a leukopenie. V klinických hodnoceních byly hlášeny přechodné asymptomatické případy elevace sérových transamináz nebo bilirubinu. Během léčby kanakinumabem byly u pacientů hlášeny případy reakcí z přecitlivělosti a oportunní infekce.¹

Shrnutí kapitoly:

Vzhledem k výše uvedenému Ústav neprovedl změny v klinickém posouzení. Použití kanakinumabu v léčbě s kryopyrinem asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let je jasné zakotveno ve znění terapeutických doporučení^{4,7} a je dostatečně podpořeno dostupnou klinickou evidencí^{10,11,14}.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti, zkušenosti s podáváním kanakinumabu i znění českých a zahraničních doporučených postupů^{4,7} a v souladu se zněním platného SmPC¹, volí Ústav referenční indikaci následovně:

Referenční indikací je s kryopyrinem asociovaný periodický syndrom.

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Úprava úhrady oproti základní úhradě včetně stanovení další zvýšené úhrady

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena. Úprava úhrady nebyla provedena v předchozí revizi.

Na základě hodnocení posuzovaných přípravků nebyla nalezena specifická indikace ani/nebo určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. Další zvýšená úhrada nebyla stanovena v předchozí revizi.

Doplnění Ústavu k LP ILARIS v indikaci léčba s kryopyrinem asociovaného periodického syndromu:

LP ILARIS jsou v současné době hrazeny z veřejných prostředků jako vysoce inovativní léčivý přípravek v rámci trvalé úhrady, která byla stanovena rozhodnutím ve správním řízení vedeným pod sp. zn. SUKLS117567/2013³.

S ohledem na současnou legislativu účinnou od 1. 1. 2022, resp. ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění, již nelze LP ILARIS v této indikaci vyhodnotit jako vysoce inovativní léčivé přípravky (stanovení trvalé úhrady a vyhodnocení vysoké inovativnosti LP ILARIS v této indikaci bylo provedeno ve správním řízení dle právních předpisů účinných do 31. 12. 2021).

Proto Ústav v této indikaci při stanovení úhrady postupoval podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

1b) Charakteristika léčivých látek nezařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Nebyla nalezena terapie v zásadě zaměnitelná, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

Pro léčbu CAPS u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, jsou v České republice v současné době hrazeny LP s obsahem kanakinumabu (předmětné LP ILARIS) a LP s obsahem léčivé látky anakinra (LP KINERET), přičemž obě uvedené látky jsou dle českých⁴ i zahraničních⁷ doporučení pro léčbu CAPS doporučeny, kanakinumab oproti anakinře s vyšším stupněm doporučení.

Anakinra je krátkodobě působící kompetitivní inhibitor receptorů typu I pro interleukin-1, aplikuje se denně formou subkutánní injekce. Rychle a účinně ovlivní zánět, vyrážku, horečku, bolest i únavu u všech forem CAPS. Také zlepšuje neurologické projevy. U některých stavů může dokonce zlepšit sluchové postižení a zastavit rozvoj amyloidózy. Bohužel příliš nepůsobí na přerůstovou artropatii.^{1,9} Anakinra může být pro svůj krátký biologický poločas také využita u pacientů bez potvrzené mutace k diagnosticko-terapeutickému pokusu.¹⁵ Oproti tomu maximálních sérových koncentrací kanakinumabu je dosaženo přibližně 7 dní po podání, průměrný terminální poločas je 26 dní, aplikuje se obvykle jednou za 8 týdnů jako jednorázová podkožní injekce.¹ Kanakinumab účinně ovlivňuje zánět, vyrážku, či horečku, u dětských pacientů zlepšil sluchové postižení a přerůst patelly.¹⁶

Ústav nemá k dispozici přímé ani nepřímé srovnání účinnosti a bezpečnosti obou uvedených blokátorů IL-1β. Publikované práce Kuemmerle-Deschner et al., 2013¹⁷; Kuemmerle-Deschner et al., 2020¹⁸ a Arnold et al., 2022¹⁹, analyzují, resp. shrnují výsledky proběhlých studií s oběma léčivými látkami, avšak bez jejich vzájemného srovnání. Z pohledu bezpečnosti se jeví uvedené léčivé látky odlišné – u anakinry byly nejčastěji reportovány reakce v místě injekce (až u 60 % pacientů), dále zejména mírné infekce horních cest dýchacích a přírůstek hmotnosti.^{17,18,19,9} U kanakinumabu byly hlášeny nejčastěji infekce (i závažnější), dále pak bolesti hlavy, vertigo, reakce v místě aplikace se vyskytovaly málo často.^{17,18,19,14,20}

Ústav zejména s ohledem na odlišnou bezpečnost (odlišné spektrum převažujících nežádoucích účinků) anakinry a kanakinumabu nepovažuje uvedené léčivé látky za v zásadě terapeuticky zaměnitelné v terapii CAPS.

1c) Srovnatelně účinná terapie dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena srovnatelně účinná terapie.

2) Přehled léčivých přípravků náležejících do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

Přehled byl vypracován na základě Seznamu cen a úhrad publikovaného na webových stránkách Ústavu (<http://www.sukl.cz/seznam-leciv-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>) ke dni 1. 4. 2025 (SCAU250401).

Léčivé přípravky ve správním řízení zahájeném ex offo:

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML

K totožnosti léčivých přípravků: kód SÚKL 0222003 ILARIS 150MG/ML INJ SOL 1X1ML a kód SÚKL 0149771 ILARIS 150MG INJ PLV SOL 1 uvádí Ústav následující:

Ústav považuje uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností Ministerstva zdravotnictví pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku. Tento princip je vyjádřen ve výsledcích rozhodovací činnosti

Ministerstva zdravotnictví ČR jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí č. j. MZDR39955/2008, sp. zn. SUKLS40298/2008).

3) Stanovení ODTD

Léčivá látka	ATC kód	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ²¹	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
kanakinumab	L04AC08	2,6786 mg	1 x za 8 týdnů	2,7 mg	150 mg u tělesné hmotnosti nad 40 kg, dávka se podává jednou za osm týdnů

V poslední hloubkové revizi úhrad předcházející tomuto správnímu řízení v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, sp. zn. SUKLS267925/2017², byla ODTD léčivé látky kanakinumab stanovena ve výši 2,6786 mg podaných s frekvencí dávkování 1 x za 8 týdnů.

V předchozí hloubkové revizi úhrad, sp. zn. SUKLS267925/2017², byla stanovena referenční indikace ve znění s kryopyrinem asociovaný periodický syndrom. Na základě posouzení shromážděných důkazů uvedeném v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků“ Ústav tuto referenční indikaci zachoval.

Dle ustanovení § 15 odst. 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. se ODTD v rámci revize úhrad změní, je-li ve správním řízení prokázáno, že obvyklé dávkování v běžné klinické praxi je odlišné od ODTD stanovené v předchozí revizi úhrad. Ústav posoudil dávkování v běžné klinické praxi v referenční indikaci a konstatuje, že se od poslední revize úhrad nezměnilo.

Definovaná denní dávka léčivé látky kanakinumab podle Světové zdravotnické organizace (WHO) činí 2,7 mg.²¹ Podle platného SmPC¹ posuzovaných léčivých přípravků ILARIS se v referenční indikaci léčby CAPS je **doporučenou počáteční dávkou** u dospělých, dospívajících a dětských pacientů o hmotnosti nad 40 kg **dávka ve výši 150 mg**, která se podává **jednou za osm týdnů** jako jednotlivá podkožní injekce. Pokud není počáteční dávkou dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od zahájení léčby kanakinumabem, je možné zvážit podání druhé dávky 150 mg či 2 mg/kg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, má být udržován intenzifikovaný dávkovací režim 300 mg každých 8 týdnů. Pokud není dosaženo dostačující klinické odpovědi po 7 dnech od tohoto zvýšení dávky, je možné zvážit podání třetí dávky 300 mg. Pokud je následně dosaženo plné terapeutické odpovědi, je nutné zvážit na základě individuálního klinického zhodnocení pokračování v intenzifikovaném dávkovacím režimu 600 mg každých 8 týdnů. Klinické zkušenosti s dávkovacím režimem v intervalu kratším než 4 týdny nebo s dávkami nad 600 mg či 8 mg/kg jsou omezené.¹

Dávkování 150 mg 1 x za 8 týdnů u pacientů s hmotností nad 40 kg je uvedené jako základní (spodní hranice) i v aktuálně platných doporučeních EULAR pro léčbu autoinflamatorních onemocnění⁷. Někteří pacienti s CAPS mohou vyžadovat častější nebo vyšší dávkování blokátorů IL-1, než je schváleno FDA nebo EMA: např. častější dávkování kanakinumabu, než je schválená frekvence každých 8 týdnů, pokud nedosáhli remise. Evropskou lékovou agenturou bylo schváleno stejné dávkování kanakinumabu pro všechny tři fenotypy CAPS, někteří pacienti s MWS však potřebují častější aplikaci, u pacientů s NOMID je kanakinumab obvykle aplikován po 4 týdnech. Proto doporučení EULAR uvádí v léčbě CINCA/NOMID jako doporučovanou frekvenci aplikace 4 týdny. Dávka a/nebo frekvence podávání blokátorů IL-1 by měla být upravena tak, aby byla zajištěna kontrola aktivity onemocnění, normalizace markerů systémového zánětu a přírůstek hmotnosti a přiměřený vývoj rostoucího pacienta.⁷

Kanakinumab byl v proběhlých klinických studiích podáván subkutánně v dávce 2 mg/kg (u dětí) nebo 150 mg (u dospělých) jednou za 8 týdnů, v jedné ze studií vyžadovalo 24 % ze 166 pacientů eskalaci dávky až na 8 mg/kg nebo 600 mg – jednalo se zejména o pediatrické pacienty nebo pacienty se závažnějšími fenotypy CAPS.¹³

Vzhledem k tomu, že dávka 150 mg aplikovaná po 8 týdnech je základní dávkou doporučenou jak v SmPC¹, tak i v platných doporučeních⁷, a k úpravě její výše či frekvence aplikace dochází dále u části pacientů a dle jejich aktuálního stavu, vychází Ústav při kalkulaci výše ODTD z dávkování 150 mg aplikovaných po 8 týdnech:

Ústav proto stanovil ODTD ve výši 2,6786 mg, vycházející z podání 150 mg 1 x za 8 týdnů (tj. 1 x za 56 dnů): $150 \text{ mg} / (8 \times 7 \text{ dnů}) = 2,6786 \text{ mg}$.

Jelikož nebylo prokázáno, že obvyklé dávkování v běžné klinické praxi je odlišné od ODTD stanovené v předchozí revizi úhrad, výše ODTD se v souladu s ustanovením § 15 odst. 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nemění a zůstává stanovena ve výši **2,6786 mg**, která vychází z dávky 150 mg podaných 1x za 8 týdnů. ODTD je stanovena v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. b) a s ustanovením § 15 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

4) Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2

Léčivá látka kanakinumab není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že uvedená léčivá látka svým složením, lékovou formou a klinickým použitím neodpovídá žádné skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění; Ústav ji nezařadil do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav se rovněž zabýval zařazením posuzované léčivé látky kanakinumab do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav došel k názoru, že posuzovaná léčivá látka kanakinumab (ATC L04AC08) svou povahou neodpovídá žádné ze stávajících skupin přílohy 2.

Léčivá látka kanakinumab, monoklonální protilátka proti IL-1 β , neodpovídá definici skupiny č. 125, č. 126 nebo 127 přílohy č. 2, „imunosupresivní léčiva – inhibitory m-TOR, perorální podání“, „imunosupresivní léčiva – inhibitory kalcineurinu, perorální podání“ a „imunosupresivní léčiva, inhibitory TNF alfa“ jelikož mechanismus účinku kanakinumabu neodpovídá žádné z výše uvedených skupin imunosupresiv.

Z výše uvedených důvodů Ústav nezařadil inhibitor IL-1 β kanakinumab (tj. ATC kód L04AC08) do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Maximální cena

Ústav v tomto řízení neposuzoval změnu maximální ceny.

Stanovení podmínek úhrady

a) Stávající podmínky úhrady

Pro léčivé přípravky s obsahem léčivé látky kanakinumab byly podmínky úhrady pravomocně stanovené v předchozí hloubkové revizi sp. zn. SUKLS267925/2017² v následujícím znění:

S

P: Léčba kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, včetně: a) Muckle-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu

(CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukované kopřivky.

b) Stanovené podmínky úhrady

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

S

P: Léčba kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, včetně: a) Muckle-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukované kopřivky.

Odůvodnění:

Vykazovací limit:

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

Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení je v souladu s platným SmPC¹ léčivých přípravků ILARIS i s doporučenými postupy pro léčbu autoinflamatorních onemocnění^{7,4}.

K výroku 1.

Ústav stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab základní úhradu** ve výši 3 448,8118 Kč za ODTD.

Tato úhrada vychází z referenčního přípravku ILARIS 150MG/ML INJ SOL 1X1ML.

Léčivé přípravky s obsahem léčivé látky kanakinumab jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 1. čtvrtletí 2025 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 1. čtvrtletí 2025.

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

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
kanakinumab	2,6786 mg	ILARIS 150MG/ML INJ SOL 1X1ML	193131,40000000 Kč	55,99940267	Francie

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **kanakinumab** (ODTD 2,6786 mg)

Frekvence dávkování: 150 mg 1x za 8 týdnů

Interval: od 75 mg do 300 mg

2,6786 mg (ODTD) 3448,8118 Kč (193131,40000000 Kč/55,99940267)

150 mg (výchozí pro ODTD) 193131,4007 Kč (3448,8118 Kč/2,6786*150)

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

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

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

Nejnižší cena výrobce je o 13,04 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Dánsku a na Kypru.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

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

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

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

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

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

Informativní přepočet na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu	JUHR (Kč)	UHR ve SCAU (Kč)
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML	193 131,40	221 594,27

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

Odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění

Na základě výše úhrady předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora úhrady cca 17,5 mil. Kč ročně. Odhad byl zpracován na základě spotřeb přípravků za rok 2024 a porovnání s úhradou platnou k 1. 1. 2025.²³

Vzhledem k tomu, že revize úhrad Ústav zahájil v roce 2025, je jako srovnávací úhrada před začátkem revize brána úhrada uvedená v Seznamu cen a úhrad k 1. 1. 2025. Tento postup Ústav uplatňuje konzistentně na všechna správní řízení a tím je zajištěna vzájemná porovnatelnost výstupů Ústavu.

Ústav při posouzení dopadu změny úhrady na prostředky veřejného zdravotního pojištění zohledňuje situaci, kdy je cena pro konečného spotřebitele (MFC) nižší než úhrada. Pro situaci, kdy je přípravek reálně obchodován za cenu nižší, než je jeho úhrada, počítá Ústav s tím, že pojišťovna takový přípravek reálně uhradí pouze do výše jeho reálné ceny pro konečného spotřebitele.

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek

kód SÚKL	název	doplňk názvu
0222003	ILARIS	150MG/ML INJ SOL 1X1ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab.**

Ústav v probíhající správní řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kanakinumab, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **výše uvedenému léčivému přípravku změnil úhradu ze zdravotního pojištění tak, že nově činí 193 131,40 Kč.**

Jak je uvedeno ve výroku č. 1 tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto výroku, byla změněna 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.

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

S

P: Léčba kryopyrin asociovaného periodického syndromu (CAPS) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let, včetně: a) Muckle-Wellsova syndromu (MWS); b) multisystémového zánětlivého onemocnění se začátkem v novorozeneckém věku (NOMID) neboli chronického infantilního neurologického kožního a kloubního syndromu (CINCA); c) těžkých forem familiárního chladového autozánětlivého syndromu (FCAS) / familiární chladové kopřivky (FCU) projevující se dalšími známkami a příznaky mimo chladem indukované kopřivky.

Odůvodnění:

Stanovené indikační omezení je v souladu s platným SmPC léčivých přípravků ILARIS i s doporučenými postupy pro léčbu autoinflatorních onemocnění.

K totožnosti léčivých přípravků:

kód SÚKL	název	doplňek názvu
0149771	ILARIS	150MG INJ PLV SOL 1

Ústav uvádí následující:

Jestliže změny v registraci výše uvedených léčivých přípravků nastaly do 1. 12. 2011, považuje Ústav uvedené léčivé přípravky v souladu s rozhodovací činností Ministerstva zdravotnictví pro rozhodování dle zákona o veřejném zdravotním pojištění za totožné, neboť jde o přípravky se stejnou silou, velikostí balení, cestou podání a lékovou formou. U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku. Tento princip je vyjádřen ve výsledcích rozhodovací činnosti Ministerstva zdravotnictví ČR jako odvolacího orgánu (např. v rozhodnutí čj. MZDR39955/2008, sp. zn. SÚKLS40298/2008).

V případě, že změna rozhodnutí o registraci nebo převod registrace léčivého přípravku nabyly právní moci po 1. 12. 2011, nemá dle ustanovení § 39b odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění taková změna nebo převod vliv na stanovenou maximální cenu nebo výši a podmínky úhrady registrovaného léčivého přípravku, pokud se změnou registrace nebo převodem registrace nedošlo i ke změně, která může mít přímý vliv na maximální cenu nebo výši nebo podmínky úhrady.

U uvedených kódů tak zůstává z hlediska zásad pro změnu maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku zachována totožnost léčivého přípravku.

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

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

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj.

od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním. V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě zrušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová

pověřena vedením Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv