



Vyvěšeno dne: 18. 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 zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory, tj.:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňek názvu
0186952	PRALUENT	150MG INJ SOL PEP 2X1ML I
0249869	PRALUENT	300MG INJ SOL PEP 1X2ML II
0186946	PRALUENT	75MG INJ SOL PEP 2X1ML I
0210922	REPATHA	140MG INJ SOL PEP 2X1ML

zahájeném z moci úřední dne 17. 8. 2022 podle ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění a vedeném pod sp. zn. SUKLS159618/2022 s těmito účastníky řízení:

Sanofi Winthrop Industrie

IČ: 775662257

82 avenue Raspail, 94250 Gentilly,
Francouzská republika

Zastoupena:

Sanofi s.r.o.

IČ: 44848200

Generála Píky 430/26, 16000 Praha 6 – Dejvice
(dále jen „Sanofi“)

Amgen Europe B.V.,

20080576

Minervum 7061, 4817ZK Breda,

Zastoupena:

Amgen s.r.o.,

IČ: 27117804

Pod dráhou 1637/2, Holešovice, 170 00 Praha 7

(dále jen „Amgen“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

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: 63830515

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: 63830515

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: 63830515

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: 63830515

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: 63830515

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

(dále jen „VZP“)

1.

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) a v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory základní úhradu ve výši 267,8266 Kč za obvyklou denní terapeutickou dávku (dále jen „ODTD“).**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem ke všem dalším výrokům uvedeným v tomto rozhodnutí, tj. k výrokům č. 2, 3, 4 a 5, které jsou ve vztahu k tomuto výroku výroky navazujícími.

2.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **léčivý přípravek:**

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplněk názvu
0186952	PRALUENT	150MG INJ SOL PEP 2X1ML I

zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory

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 7 499,13 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 a § 34 odst. 1 písm. a) až c) a odst. 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: Alirokumab 150 mg/300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba

dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

kteří mají, i přes stávající hypolipidemickou léčbu maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci více než 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří, i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu, stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg/300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) nebo 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

3.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **léčivý přípravek:**

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňek názvu
0249869	PRALUENT	300MG INJ SOL PEP 1X2ML II

zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory

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 7 499,13 Kč**

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

S

P: Alirokumab 150 mg/300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

kteří mají, i přes stávající hypolipidemickou léčbu maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci více než 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří, i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu, stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg/300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) nebo 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

4.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **léčivý přípravek:**

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňk názvu
0186946	PRALUENT	75MG INJ SOL PEP 2X1ML I

zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory

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 7 499,20 Kč**

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

S

P: Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny). Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

5.

Na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **léčivý přípravek:**

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňk názvu
0210922	REPATHA	140MG INJ SOL PEP 2X1ML

zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory

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 7 499,14 Kč**

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

S

P: Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Tato kritéria LDL cholesterolu platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na maximálně tolerované statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – cholesterolu je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.

Odůvodnění

Dne 17. 8. 2022 Ústav z moci úřední ve smyslu ustanovení § 39l odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení sp. zn. SUKLS159618/2022 o hloubkové revizi úhrad **léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory**, tj.:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňk názvu
0186952	PRALUENT	150MG INJ SOL PEP 2X1ML I
0249869	PRALUENT	300MG INJ SOL PEP 1X2ML II
0186946	PRALUENT	75MG INJ SOL PEP 2X1ML I
0210922	REPATHA	140MG INJ SOL PEP 2X1ML

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.

sukl159753/2022 vyvěšené na úřední desce Ústavu dne 1. 8. 2025 a zároveň tímto Ústav v souladu s ustanovením § 144 odst. 6 správního řádu doručil všem účastníkům řízení oznámení o zahájení tohoto správního řízení.

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

Průběh správního řízení v 1. kole projednání:

Podrobnější informace o prvním projednání předmětného revizního řízení jsou uvedeny v rozhodnutí sp. zn. SUKLS159618/2022 vydaném dne 13. 11. 2023, č. j. suk1273117/2023.

Dne 1. 8. 2022 Ústav vložil do spisu návrh hodnotící zprávy.

Dne 21. 4. 2023 Ústav vložil do spisu první finální hodnotící zprávu.

Dne 6. 10. 2023 Ústav vložil do spisu druhou finální hodnotící zprávu.

Dne 13. 11. 2023 Ústav vydal rozhodnutí č. j. suk1273117/2023, proti kterému podali účastníci Svaz a VZP dne 5. 12. 2023 odvolání.

Dne 4. 1. 2024 Ústav předložil odvolání a stanovisko k odvolání Ministerstvu zdravotnictví České republiky (MZ).

Dne 8. 3. 2024 vydalo MZ rozhodnutí č. j. MZDR 871/2024-2/OLZP, sp. zn. L2/2024, kterým rozhodnutí Ústavu č. j. suk1273117/2023 zrušilo a věc vrátilo Ústavu k novému projednání. Rozhodnutí MZ nabylo právní moci dnem 13. 3. 2024.

Odvolací orgán shledal následující námitky odvolatelů Svaz a VZP jako důvodné.

Odvolatelé Svaz a VZP namítali zrušení preskripčního omezení „S“, tedy uvolnění preskripce ze specializovaných center se zvláštní smlouvou se zdravotní pojišťovnou na další lékařské odbornosti. Ústav podle odvolatelů rozšířil podmínky úhrady v rozporu s § 15 odst. 6 písm. d) a navazujícím odst. 7 a odst. 8 téhož ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť neposoudil nákladovou efektivitu navrhované změny podmínek úhrady ani dopad do rozpočtu a neprovedl srovnání nákladů a přínosů vůči hrazenému relevantnímu komparátoru.

Odvolací orgán nesouhlasil s tvrzením Ústavu, že pokud dochází k nějaké změně podmínek úhrady současně u všech přípravků ze stejné referenční skupiny, tak tuto změnu není třeba podkládat hodnocením nákladové efektivity či hodnocením dopadu do rozpočtu. Hodnocení nákladové efektivity a analýzy dopadu do rozpočtu zdravotního pojištění je podle § 15 odst. 9 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění vyžadováno tehdy, je-li navrhováno odlišné znění preskripčního nebo indikačního omezení od stávajícího stavu (tj. od stavu platného v době vydání rozhodnutí Ústavu) a vykazuje-li předpokládaný dopad do rozpočtu spojený s úhradou přípravku po provedení navrhované změny podmínek úhrady zvýšení výdajů ze systému zdravotního pojištění. Je přitom zcela nerozhodné, zda dochází ke změně podmínek úhrady pouze u některých nebo u všech v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků.

Dále odvolací orgán uvedl, že díky odstranění symbolu „S“ z podmínek úhrady již není **úhrada dále podmíněna používáním na specializovaném pracovišti**. Celkový počet pracovišť, kterých se hrazená péče s předmětnými přípravky týká, se tím zvýší. Stanovení preskripčního omezení pro konkrétní odbornosti indikujících lékařů, navíc včetně umožnění přenosu hrazené preskripce na lékaře jiných odborností, také představuje určité uvolnění podmínek úhrady předmětných přípravků. **Celkový počet ambulantních pracovišť takových lékařů je výrazně vyšší, než je celkový počet specializovaných pracovišť. Navíc, přípravky se symbolem „S“ zdravotní pojišťovna hradí**

pouze poskytovateli, se kterým má za účelem hospodárného užití takového přípravku uzavřenu zvláštní smlouvu, přičemž na přípravky bez symbolu „S“ v jejich podmínkách úhrady se zákonná povinnost uzavírání takových zvláštních smluv nevztahuje, proto se dá při užívání stejného přípravku spíše obecně předpokládat navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění při přechodu na stav bez takové zvláštní smlouvy. Obecně má odvolací orgán za to, že k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění v takovém případě (tj. při zrušení symbolu „S“ v podmínkách úhrady léčivého přípravku) spíše dojde, a to i kdyby se v souvislosti s takovou změnou podmínek úhrady vůbec nezměnil počet léčených pacientů.

K tomu Ústav uvádí, že v souvislosti se změnou preskripčního omezení a předpokládaným nárůstem dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění vyzval dne 30. 5. 2024 účastníky řízení k předložení smluv uzavřených mezi pojišťovnami a držiteli rozhodnutí o registraci posuzovaných léčivých přípravků, jež prokazují, že v případě změny preskripčního omezení s vykazovacím symbolem „S“ na „L: KAR, INT, DIA, END, NEU, GER, NEF, GIT, J9“ nedojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V případě nepředložení smluv Ústav alternativně žádal o doložení následujícího:

- *předložení komparativního srovnání účinnosti a bezpečnosti hodnocené intervence oproti léčbě inkulisiranem*
- *hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet pro cílovou skupinu pacientů. Za relevantní komparátor považuje Ústav LP LEQVIO (LL inclisiran).*

Odvolatel VZP uvedl, že dle recentního sdělení expertů v oblasti kardiologie lze při změně preskripčního omezení předpokládat rozšíření počtu pacientů o minimálně dalších 30 tis. vhodných pacientů. Na základě této skutečnosti lze očekávat navýšení nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění o další cca 3 mld. Kč., přičemž ve vztahu k onomu sdělení expertů odvolatel VZP uvedl pod čarou referenci „Konference Hospicon BIO 2023 19. - 20.10. 2023, www.hospicon-bio.cz“. Odvolací orgán k tomu poznamenal, že z odvolatelem VZP odkazovaných internetových stránek není možné bez placené registrace shlédnout jednotlivé prezentace z této konference, a tvrzení odvolatele VZP se tak jeví jako nepodložené. Odvolací orgán však přesto nesouhlasí s postupem Ústavu, který tvrzení odvolatele o předpokládaném navýšení počtu pacientů odmítl jako nepodložené a dále považoval skutkový stav za spolehlivě zjištěný. Dle MZ nelze skutkový stav považovat za spolehlivě zjištěný a Ústav tak měl vyvinout další aktivitu ke zjištění skutkového stavu, o němž nejsou důvodné pochybnosti. Ústav měl konkrétně vyzvat odvolatele VZP k doložení tvrzených skutečností a rovněž se obrátit na odbornou společnost pro stanovisko ke zjištěné diskrepanci ohledně údajů o počtu léčených pacientů.

K tomu Ústav uvádí, že dne 19. 4. 2024 vyzval účastníka VZP k předložení originálu dokumentu z konference českých nemocnic Hospicon BIO 2023, viz. níže.

Průběh správního řízení ve 2. kole projednání:

Dne 18. 3. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl67565/2024 stanovil lhůtu pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to 10 dní od doručení tohoto usnesení.

Dne 4. 4. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl83849/2024 vyjádření účastníka Amgen, ve kterém souhlasí s rozhodnutím Ústavu ze dne 13. 11. 2023. Účastník Amgen se dále vyjadřuje k doplnění textu indikačního omezení, který navrhl již v předchozím průběhu správního řízení. Doplnění textu mělo pouze vyjasnit a upřesnit již stanovené indikační omezení a vycházelo z podnětů odborné veřejnosti, která ve své praxi nenacházela shodu ve výkladu (zejména v argumentaci s revizními lékaři). Tyto změny v žádném případě neznamenají rozšíření indikačního omezení, ale slouží pouze k vyjasnění jeho interpretace. Pokud by i nadále měly být chápány jako rozšíření podmínek úhrady, a nikoliv jen jako jejich upřesnění, navrhuje účastník Amgen ustoupit od této změny a ponechat původní znění textu indikačního omezení.

K tomu Ústav uvádí, že navrhované změny jsou v souladu se společným stanoviskem odborných společností k předepisování PCSK9i na základě kterého, jsou LP s obsahem PCSK9i již dnes předepisovány, a proto Ústav navrhované změny zohlednil se závěrem, že změna textu indikačního omezení nebude mít vliv na rozšíření cílové skupiny pacientů pro úhradu (35,41,42,53).

Dále se účastník Amgen vyjádřil ke změně preskripčního omezení, konkrétně k přechodu z centrové do ambulantní péče a detailněji diskutuje důvody, které podporují potřebnost změny. Mezi ně patří zejména nerovnoměrné rozložení center pro aplikaci léčivých přípravků ve srovnání s incidencí kardiovaskulárních onemocnění a neměnnost hrazené populace oproti stavu před předmětnou revizí. Skutečnou penetraci je možné ověřit na reálných datech PCSK9i (2018 – doposud). Ke zmíněnému potenciálnímu navýšení hrazené populace až na 30 000 pacientů, které avizuje účastník VZP, nemá společnost podklady.

K tomu Ústav uvádí, že s ohledem na rozhodnutí MZ v tomto správním řízení je nutné změnu preskripčního omezení (přesun ze specializovaných center do odborných ambulancí, resp. ambulancí praktických lékařů) podložit analýzou nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Jak je uvedeno níže, Ústav vyzval účastníky řízení k předložení uzavřených cenových ujednání, jež prokazují, že v případě změny preskripčního omezení nedojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebo alternativně k předložení farmakoekonomických hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Účastníci řízení však požadované podklady nepředložili, proto Ústav na požadovanou změnu preskripčního omezení nepřistoupil.

Dne 19. 4. 2024 vyzval Ústav účastníka VZP k součinnosti poskytování informací spočívající v předložení originálu dokumentu z konference českých nemocnic Hospicon BIO 2023, který se týkal nárůstu počtu pacientů při rozvolnění preskripčního omezení u NOACs a potvrdil tak výše tvrzené skutečnosti a usnesením č. j. sukl98214/2024 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 6. 5. 2024 Ústav pod č. j. sukl112414/2024 obdržel reakci účastníka VZP na výše uvedenou výzvu k součinnosti, ve které odkazuje na podání účastníka Sanofi ze dne 3. 12. 2015 ve správním řízení sp. zn. SUKLS217185/2015 a zde předloženou analýzu dopadu na rozpočet, ze které vyplývá, že vstupní velikost patientské populace se pohybuje v řádech stovek tisíc pacientů. Dále účastník VZP odkazuje na správní řízení sp. zn. SUKLS161525/2015 a údaje uvedené v databázi MedPed a zde odhadnutý počet pacientů.

K tomu Ústav uvádí, že Česká společnost pro aterosklerózu ČLS JEP (ČSAT) v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS161525/2015 k odhadu počtu pacientů vhodných pro léčbu PCSK9i uvedla:

*„Vhodným komparátorem pro porovnání rychlosti penetrace do skupiny pacientů s HeFH je uvedení přípravku ezetimib na trh v České republice. Dle dostupných dat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv lze spočítat, že se dnes tímto přípravkem léčí přibližně 30 000 pacientů. **Nelze přesně zjistit, kolik z těchto pacientů je léčeno s diagnózou familiární hypercholesterolemie, ale lze mít za to, že právě vysoce riziková pacientů (s manifestním kardiovaskulárním onemocněním nebo ve velmi vysokém riziku) byli a jsou kandidáty pro tento léčivý přípravek.***

Z tohoto stanoviska nelze vyvozovat, že PCSK9i bude léčeno 30 000 pacientů, odborná společnost ani toto netvrdila, jen upozornila, že mezi těmito pacienty budou ti, kteří budou vhodní pro léčbu PCSK9i. V souladu s návrhem žadatele ve správním řízení SUKLS161525/2015 pak Ústav akceptoval odhadovaný počet pacientů vhodných pro léčbu PCSK9i na 845-4143 v horizontu 5 let (2015–2020). Dle vyjádření odborníků prezentovaných v odborném tisku, v Česku bylo PCSK9i na sklonku roku 2023 léčeno necelých 3 500 pacientů (54).

Nadto Ústav uvádí, že na požadovanou změnu preskripčního omezení nepřistoupil, a proto se odhadem počtu léčených pacientů dále nezabývá, neboť to považuje za zbytečné.

Dne 13. 5. 2024 vložil Ústav do spisu pod č. j. sukl117653/2024 aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 22. 5. 2024 Ústav pod č. j. sukl126864/2024 obdržel vyjádření odborných společností Česká kardiologická společnost ČLS JEP (ČKS), Česká internistická společnost ČLS JEP (ČIS) a ČSAT, ve kterém souhlasí s rozvolněním preskripčního omezení na ambulantní specialisty s možností delegace preskripce na lékaře primární péče. Léčbu PCSK9 inhibitory považují za bezpečnou a účinnou bez nutnosti zvláštní monitorace, což je potvrzeno i klinickou praxí v ČR. Odborné společnosti také upozorňují na skutečnost, že odhady počtu pacientů z doby před rokem 2018 se nenaplnily a skutečné počty léčených pacientů byly přibližně třetinové z původně odhadovaných 10 000 v následujících pěti letech.

Ústav vzal společné odborné stanovisko na vědomí. Ústav k uvolnění předepisování PCSK9i nemohl přistoupit, protože účastníci řízení nepředložili požadované farmakoekonomické podklady.

Dne 30. 5. 2024 Ústav vyzval účastníky řízení k předložení uzavřených cenových ujednání, jež prokazují, že v případě změny preskripčního omezení nedojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění nebo alternativně k předložení farmakoekonomických hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet a komparativního srovnání účinnosti a bezpečnosti hodnocené intervence oproti léčbě inkisiranem. K tomu Ústav účastníkům řízení usnesením č. j. sukl134371/2024 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 12. 6. 2024 Ústav pod č. j. sukl146243/2024 obdržel vyjádření účastníka Sanofi k cenovým referencím léčivých přípravků PRALUENT, kde namítá nesprávnou cenu výrobce ve Švédsku a Rumunsku. Na podporu svých tvrzení přikládá příslušné faktury.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem Sanofi posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Švédsko

Ústav konstatuje, že účastníkem Sanofi předložená faktura, která je datována ke dni 20. 5. 2024 prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku PRALUENT 75MG INJ SOL PEP 2X1ML I ve výši 3 605,97 SEK ve Švédsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 2. 4. 2024. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 3 605,97 SEK prokázanou účastníkem Sanofi.

Rumunsko

K tomu Ústav uvádí, že důkazy předložené účastníkem Sanofi prokazují cenu výrobce léčivého přípravku PRALUENT 75MG INJ SOL PEP 2X1ML I ve výši 1 746,11 RON ke dni zjištění cen Ústavem 2. 4. 2024. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav cenu výrobce prokázanou účastníkem Sanofi.

Dne 13. 6. 2024 obdržel Ústav pod č. j. sukl147083/2024 vyjádření účastníka Sanofi do 2. kola projednání v předmětném správním řízení. Účastník Sanofi trvá na své žádosti z 1. kola projednání spočívající v požadované změně indikačního omezení pouze s tím rozdílem, že nově nepožaduje snížení prahových hodnot LDL-C pro zahájení léčby léčivými přípravky PRALUENT. Účastník Sanofi trvá na tom, že požadovaná změna indikačního omezení (tj. pouze upřesnění textace indikačního omezení bez změny úhradových hladin LDL-C) nebude mít vliv na počet pacientů indikovaných k léčbě. Účastník Sanofi dále sdělil, že vstoupil do jednání se zdravotními pojišťovnami k uzavření Ústavem požadovaných smluv pro změnu preskripčního omezení a požádal Ústav o stanovení lhůty k doložení smluvních ujednání.

Ústav vzal podání účastníka Sanofi na vědomí. Ústav v souladu s návrhem účastníka řízení ponechává text indikačního omezení ve stejném znění jako v odvolaném rozhodnutí ze dne 13. 11. 2023, protože vyhodnotil, že

požadované změny pouze upřesňují cílovou skupinu pacientů v souladu s již nastaveným výkladem textu indikačního omezení aplikovaným v klinické praxi (30,31,41,42,53).

Dne 13. 6. 2024 Ústav pod č. j. sukl147513/2024 obdržel reakci účastníka VZP na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 30. 5. 2024, ve které informuje o skutečnosti, že v současné době nejsou uzavřeny smlouvy, které by zajišťovaly, že v případě zrušení vykazovacího symbolu „S“ nedojde k navýšení nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dále uvádí, že nedisponuje ve výzvě požadovanými klinickými ani farmakoekonomickými podklady.

Ústav vzal podání účastníka VZP na vědomí.

Dne 14. 6. 2024 Ústav pod č. j. sukl148201/2024 obdržel reakci účastníka Amgen ze dne 13. 6. 2024 na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 30. 5. 2024. Účastník Amgen doplňuje podklady ke komparativní účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivitě a dopadu na rozpočet posuzovaného léčivého přípravku REPATHA.

Ústav se k těmto podkladům vyjadřuje v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“. Ústav dále konstatuje, že účastník Amgen nepředložil požadované farmakoekonomické analýzy konstruované v souvislosti se změnou preskripčního omezení (přesun ze specializovaných center do odborných ambulancí), ani uzavřené finanční ujednání, jež by prokazovala, že v případě změny preskripčního omezení nedojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Pouze se odkázal na zhodnocené farmakoekonomické analýzy v již proběhlých správních řízeních vedených pod sp. zn. SUKLS161525/2015 a sp. zn. SUKLS29290/2019. Ústav konstatuje, že k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění nemusí dojít pouze z důvodu zvýšení počtu léčených pacientů, ale i z důvodu jiných nově vzniklých nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Může např. dojít ke vzniku nákladů na započitatelné doplatky za částečně hrazené léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely vydávané pacientovi na recept (u přípravků, které se nevzdávají pacientovi v lékárně se započitatelné doplatky neuplatňují), které by vznikly zdravotním pojišťovnám při překročení ročního ochranného limitu nebo v případě jakékoliv změny v podmínkách úhrady se na nové podmínky úhrady dříve uzavřená finanční ujednání bez dalšího nemusí uplatňovat.

Účastník Amgen uvádí, že inkisiran podle jeho přesvědčení není vhodným komparátorem pro studii nákladové efektivity evolokumabu, hlavním důvodem je klinicky významný rozdíl v účinnosti. Dalším důvodem je skutečnost, že v průběhu správního řízení Ústav opakovaně odmítl námitky plátců, aby se inkisiran stal komparátorem pro studii nákladové efektivity. Ústav výslovně v rozhodnutí uvedl: „...hodnocené léčivé přípravky PRALUENT a REPATHA jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky PCSK9 inhibitorů. Nepředmětný léčivý přípravek LEQVIO nenáleží do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků a zároveň nebyl vyhodnocen jako srovnatelně účinný ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.“.

K tomu Ústav uvádí, že v případě hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet v souvislosti s uvolněním preskripčního omezení PCSK9i je v současné době INC relevantním komparátorem, protože se jedná o léčebnou intervenci, která je v klinické praxi používána pro podobnou skupinu pacientů jako PCSK9i (při zohlednění vstupních hladin LDL-C). V minulém kole projednávání tohoto revizního řízení byla zohledněna skutečnost, že LP LEQVIO vstoupil do systému úhrad k 1. 4. 2023 a při uvažované velikosti cílové populace okolo 10 tis. pacientů nebylo na základě spotřeb (2. čtvrtletí 2023 ve výši 934 balení), prokázáno, že se jedná o obvyklý terapeutický postup. V současné době je již LP LEQVIO v klinické praxi plně etablován (spotřeby za 4. čtvrtletí 2024 ve výši 3 109 balení) a proto je možné jej označit jako relevantní komparátor.

Účastník Amgen se domnívá, že nedojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dále doplňuje, že zahájil jednání s plátcí zdravotní péče, přičemž účelem tohoto vyjednávání je uzavření/prodloužení příslušných cenových ujednání. Účastník Amgen požádal Ústav, aby přerušil správní řízení na dobu 3 měsíců, tj. od 15. 6. 2024 do 15. 9. 2024 nebo do doby, kdy bude cenové ujednání uzavřeno, respektive podle toho, která z uvedených možností nastane dříve.

Dne 19. 6. 2024 Ústav pod č. j. sukl151633/2024 vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 27. 6. 2024 Ústav vyrozuměl účastníka Amgen, že jeho žádosti o přerušení správního řízení nevyhovuje (č. j. sukl159849/2024).

Dne 28. 6. 2024 Ústav pod č. j. sukl162072/2024 obdržel podání účastníka Sanofi, který požádal o přerušení předmětného správního řízení z důvodu časové náročnosti vyjednávání k uzavření cenových ujednání se zdravotními pojišťovnami, a to na dobu 3 měsíců nebo do doby předložení cenových ujednání podle toho, která skutečnost nastane dříve.

Dne 1. 7. 2024 Ústav pod č. j. sukl163129/2024 obdržel opakovanou žádost účastníka Amgen o přerušení předmětného správního řízení z důvodu časové náročnosti vyjednávání k uzavření cenových ujednání se zdravotními pojišťovnami, a to na dobu 3 měsíců nebo do doby předložení cenových ujednání podle toho, která skutečnost nastane dříve.

Dne 3. 7. 2024 Ústav pod č. j. sukl165125/2024 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém sděluje, že souhlasí s přerušením předmětného správního řízení, o které zažádali účastníci Amgen a Sanofi.

Dne 3. 7. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl165609/2024 podání účastníka VZP, ve kterém informuje, že mezi ním a účastníky Amgen a Sanofi probíhají jednání o uzavření cenových ujednání a souhlasí s přerušením předmětného správního řízení dle výše uvedených návrhů.

Dne 9. 7. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl169632/2024 předmětné správní řízení v souladu s návrhem účastníků řízení přerušil do dne 27. 9. 2024.

Dne 27. 9. 2024 Ústav pod č. j. sukl247663/2024 obdržel sdělení účastníka Svaz, aby po ukončení přerušení výše uvedeného správního řízení provedl zhodnocení dostupných podkladů. Teprve až na základě hodnocení je možné uzavřít smluvní ujednání.

Dne 27. 9. 2024 Ústav pod č. j. sukl248923/2024 obdržel podání účastníka Amgen, ve kterém reaguje na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 30. 8. 2024 a informuje o absolvování jednání s plátcí zdravotní péče. Účastník Amgen vyzývá Ústav k vydání další finální hodnotící zprávy, na jejímž základě bude možné jednání dokončit. Účastník Amgen souhlasí se závěry rozhodnutí ze dne 13. 11. 2023 a doplňuje vypořádání námitek odvolacího správního orgánu k zhodnocení neutrálního dopadu na rozpočet.

Dne 27. 9. 2024 Ústav pod č. j. sukl248912/2024 obdržel podání účastníka Sanofi, ve kterém reaguje na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 30. 5. 2024. Účastník Sanofi uvádí, že ze vzájemných jednání s plátcí péče vyplynulo, že plátcí nadále požadují zhodnocení Ústavu a vyjasnění terapeutické zaměnitelnosti předmětných přípravků a inkisiranu. Po tomto zhodnocení Ústavem lze případně pokračovat ve vzájemných jednáních, na základě požadavku uvedeném v bodě A předmětné výzvy. Účastník Sanofi trvá na svých předchozích vyjádřeních a

nesouhlasí s tím, aby byl inkisiran považován za relevantní komparátor pro farmakoekonomické hodnocení pro léčivé přípravky s obsahem PCSK9i.

Ústav vzal výše uvedená vyjádření na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 1. 10. 2024 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 28. 9. 2024 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 11. 10. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl262693/2024 podání účastníka Amgen, ve kterém žádá o změnu referenční indikace v následujícím znění: „Léčba pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním ke snížení kardiovaskulárního rizika.“ Účastník Amgen uvádí, že na základě výsledků studií s klinickými endpointy PCSK9-i protilátek schválila EMA indikaci „snížení kardiovaskulárního rizika u prokázaného aterosklerotického onemocnění“. Tuto indikaci považuje účastník Amgen za klinicky významnější, podloženou robustními daty z klinických studií a typickou pro referenční skupinu PCSK9i. Snížení klinických outcomes při užívání evolokumabu prokázala studie Fourier (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), která zahrnovala celkem 27 564 pacientů. Obdobně, snížení klinických outcomes při užívání alirokumabu prokázala studie ODYSSEY Outcomes, která zahrnovala 18 924 pacientů. Celkem bylo v klinickém hodnocení pro navrhovanou indikaci zahrnuto více než 45 000 pacientů, což je násobně více než pro ostatní indikace. Z výše uvedených důvodů účastník Amgen žádá Ústav, aby s ohledem na velikost a váhu evidence a na klinickou významnost změnil referenční indikaci.

K tomu Ústav uvádí, že nepřistoupil na návrh změny referenční indikace, protože stávající referenční indikace lépe odráží postavení PCSK9i v klinické praxi a zahrnuje celou populaci pacientů, pro které je vymezena úhrada. Stávající podmínky úhrady vymezují úhradu pro skupinu pacientů s hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, kteří nemají dostatečnou odpověď na předchozí intenzivní hypolipidemickou léčbu. Referenční indikace proto zůstává stanovena v původním znění:

„léčba pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximálně intenzivní hypolipidemickou terapií.“

Ústav nezpochybňuje klinický přínos PCSK9i na snížení kardiovaskulárního rizika u pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním, ale tito pacienti tvoří jen část populace, pro kterou je indikačním omezením vymezena úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dne 10. 1. 2025 založil Ústav pod č. j. sukl13814/2025 do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady.

Dne 31. 3. 2025 Ústav vložil do spisu třetí finální hodnotící zprávu (3.FHZ), č. j. sukl112265/2025, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl112274/2025 ze dne 31. 3. 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 obdržel níže uvedená podání.

Dne 9. 4. 2025 Ústav pod č. j. sukl124976/2025 obdržel odborné stanovisko Všeobecné fakultní nemocnice v Praze (VFN), ve kterém uvádí, že vázat PCSK9 inhibitory do center představuje významnou bariéru dostupnosti těchto léčiv. VFN nevidí žádný medicínský důvod, proč by to tak mělo být: podání léčiv nevyžaduje žádný specifický režim, jejich bezpečnost a tolerance je výjimečně dobrá a ani monitorace léčby nevyžaduje žádné speciální postupy.

K tomu Ústav uvádí, že s ohledem na rozhodnutí MZ v tomto správním řízení je nutné změnu preskripčního omezení (přesun ze specializovaných center do odborných ambulancí, resp. ambulancí praktických lékařů) podložit analýzou

nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Tyto podklady v předmětném správním řízení předloženy nebyly, proto nelze na požadované uvolnění ze specializovaných center přistoupit.

Dne 16. 4. 2025 Ústav pod č. j. sukl140424/2025 obdržel vyjádření účastníka Amgen ke 3.FHZ. Účastník Amgen trvá na svém původním požadavku na změnu preskripčního omezení (uvolnění PCSK9i z center „S“), protože si je vědom potřeby zlepšit přístup k léčbě vysoké hladiny LDL cholesterolu u nejvíce rizikové skupiny pacientů, zejména v kontextu adaptace Národního kardiovaskulárního plánu. Zároveň podporuje výše zmíněnou připomínku VFN, stejně jako obdobný názor Ústavu, který byl patrný z prvního napadeného rozhodnutí ze dne 13. 11. 2023.

K tomu Ústav uvádí, že z klinického hlediska nerozporuje potřebu uvolnění preskripce PCSK9i mimo specializovaná centra. Medicínské důvody pro koncentraci předepisování do specializovaných center v současné době nejsou, což potvrdily i zainteresované odborné společnosti. Postup Ústavu je však vázán rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví ze dne 8. 3. 2025, které uvedlo, že při zrušení preskripčního omezení „S“ dojde k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění, a proto je k provedení této změny nutné uzavření smluv mezi držiteli rozhodnutí o registraci předmětných LP a plátcí, které zajistí, že k navýšení výdajů z prostředků veřejného zdravotního pojištění nedojde, nebo prokázání nákladové efektivity předmětných LP oproti relevantnímu komparátoru a zhodnocení dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění. Vzhledem k tomu, že v dosavadním průběhu správního řízení nedošlo k naplnění ani jedné z výše uvedených podmínek, Ústav nemohl přistoupit na uvolnění PCSK9i mimo specializovaná centra.

Dne 16. 4. 2025 Ústav pod č. j. sukl140415/2025 obdržel vyjádření účastníka Sanofi ke 3.FHZ. Toto podání bylo doručeno bez platné plné moci k zastupování účastníka Sanofi Winthrop. Účastník Sanofi souhlasí s posouzením Ústavu, že alirokumab, respektive oba PCSK9 inhibitory, nevykazují obdobnou či blízkou účinnost ve srovnání s inklisiranem, a tudíž tyto přípravky nejsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné. Naopak, PCSK9 inhibitory jsou významně účinnější ve srovnání inklisiranem, a to jak ve snižování hladin cholesterolu, tak ve snižování kardiovaskulárního rizika a snížení morbidita a mortality, pro což inklisiranu chybí důkazy. Ústav ve 3.FHZ poukazuje na zřejmé limitace meta-analýz, s čímž účastník Sanofi souhlasí. Účastník Sanofi je toho názoru, že meta-analýza Imran 2023 obsahuje závažné chyby a nemělo by k ní být dále přihlíženo. Účastník Sanofi rovněž navrhuje Ústavu zařadit do spisu další nový důkaz dokládající superioritu alirokumabu oproti inklisiranu: recentní meta-analýzu Saad Cleto et al. 2024.

K tomu Ústav uvádí, že meta-analýza Saad Cleto et al., 2024 nebyla v dosavadním průběhu správního řízení předložena v plném znění, a proto se k ní Ústav nemohl vyjádřit. V abstraktu dostupném on-line je v závěru uvedeno, že ALI prokázal superioritu vůči INC při snížení hladin LDL-C, celkového cholesterolu a triglyceridů. Závěry této metaanalýzy podporují závěry Ústavu uvedené v 3.FHZ, že PCSK9i a INC nelze v současné době vyhodnotit jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné.

Účastník Sanofi dále polemizuje se stanoviskem Ústavu uvedeným ve 3.FHZ, že postavení inklisiranu v klinické praxi je obdobné jako PCSK9 inhibitorů. Je jistě diskutabilní význam výrazu „obdobné“: zde lze přistoupit na jistou podobnost patientských populací. Účastník Sanofi se domnívá, že praktické využívání se zásadně odlišuje, a to především v zacházení s jednotlivými přípravky a způsoby jejich aplikace. Mezi samoaplikací pacientem (PCSK9i) a nutností aplikace zdravotníkem (inklisiran) je v praxi velký rozdíl, jak pro zdravotnická zařízení a jeho pracovníky, tak i pro pacienty samotné.

Druhým argumentem je rozdíl v podmínkách úhrady: mezi limitací na specializovaná pracoviště se zvláštními smlouvami a preskripčním omezením na ambulantní specialisty (se způsobem vykazování jako ZULP) existuje řada odlišností. Tyto rozdíly účastník Sanofi považuje za pádný důvod pro konstatování, že postavení v praxi není obdobné.

Závěrem účastník Sanofi vyjadřuje souhlas s názorem Ústavu a s vyjádřením odborné společnosti ČSAT, že neexistují odborné důvody pro limitaci PCSK9 inhibitorů výhradně na specializovaná pracoviště.

K tomu Ústav uvádí, že považuje klinické využití PCSK9i a INC za obdobné z pohledu cílové populace pacientů. Pokud držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem PCSK9i požadují jejich uvolnění mimo specializovaná centra, pak cílová skupina pacientů pro PCSK9i je obdobná cílové skupině pacientů indikovaných k léčbě INC, a proto je v případě hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet INC relevantním komparátorem. Případné rozdíly ve způsobu aplikace by mohly být zohledněny při zhodnocení dopadu na rozpočet.

Dne 17. 4. 2025 Ústav vyzval účastníka Sanofi Winthrop k doložení platné plné moci k zastupování pro Sanofi s. r. o. (č. j. sukl140804/2025).

Dne 22. 4. 2025 Ústav pod č. j. sukl147683/2025 předmětnou platnou plnou moc obdržel a nedostatek podání ze dne 16. 4. 2025 tak byl zhojen.

Ústav při rozhodování vycházel zejména z následujících podkladů:

1. SPC posuzovaných léčivých přípravků, dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Visseren FLJ et al., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice, European Heart Journal, 2021, dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false>
3. Freiburger T et al., Souhrn konsenzu panelu expertů International Atherosclerosis Society k problematice definice, diagnostiky a léčby těžké formy familiární hypercholesterolemie, Hypertenze & kardiovaskulární prevence, 2016, dostupné z: <https://athero.cz/odborna-doporuceni/doporuceni-a-stanoviska-csat/>
4. Vráblík M. et al., Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019, Atheroreview, 2019, dostupné z: <https://athero.cz/odborna-doporuceni/doporuceni-a-stanoviska-csat/>
5. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, European Heart Journal, 2020, dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353>
6. Karásek D et al., Smíšená dyslipidemie – současné možnosti léčby, Interní medicína pro praxi, 2011, dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2011/01/02.pdf>
7. Vráblík M., Strategie kardiovaskulární prevence: to je oč tu běží!, AtheroRev, 2019, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2019-3-14/strategie-kardiovaskularni-prevence-to-je-oc-tu-bezi-115541/download?hl=cs>
8. De Backer G et al., Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries, Atherosclerosis, 2019, dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31054483/>
9. Landmesser U et al., 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia, European Heart Journal, 2018, dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/14/1131/4554775?login=false>
10. European Medicine Agency, Assessment Report REPATHA, 2015, dostupné z: [Repatha, INN-evolocumab \(europa.eu\)](http://Repatha.INN-evolocumab.europa.eu)
11. Rozhodnutí ve správním řízení SUKLS161525/2015 REPATHA, které nabylo právní moci dne 15. 5. 2018
12. Rozhodnutí ve správním řízení SUKLS29290/2019 REPATHA, které nabylo právní moci dne 12. 1. 2021
13. Sabatine MS et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease, The New England Journal of Medicine, 2017, dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664>

14. Santos RD et al., Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, The New England Journal of Medicine, 2020, dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2019910>
15. Santos RD et al., Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: results from the HAUSER OPEN-LABEL EXTENSION STUDY, 2022, poster, dostupné: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/S0735-1097%2822%2902467-6>
16. European Medicine Agency, CHMP group of variations including an extension of indication assessment report REPATHA, 2021, dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/repatha>
17. European Medicine Agency, Assessment Report PRALUENT, 2015, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/praluent-epar-public-assessment-report_en.pdf
18. Schwartz GG et al., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome, The New England Journal of Medicine, 2018, dostupné z: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1801174?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
19. Guedeney P et al., Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, European Heart Journal, 2022, dostupné z: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/7/e17/5527995?login=false>
20. Wang X et al., PCSK9 inhibitors for secondary prevention in patients with cardiovascular diseases: a bayesian network meta-analysis, Cardiovascular diabetology, 2022, dostupné z: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01542-4>
21. Huang YT et al., Efficacy and Safety of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitors as Adjuvant Treatments for Patients with Hypercholesterolemia Treated with Statin: A Systematic Review and Network Meta-analysis, Frontiers in Pharmacology, 2022, dostupné z: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.832614/full>
22. Společné stanovisko zástupců ČKS, ČIS a ČSAT zaslaného v rámci správního řízení SUKLS85942/2019
23. Odborné stanovisko ČAS zaslaného v rámci správního řízení SUKLS85942/2019
24. Rozhodnutí ve správním řízení SUKLS217180/2015 PRALUENT 75 MG, které nabylo právní moci dne 15. 5. 2018
25. Opravné rozhodnutí ve správním řízení SUKLS85942/2019 PRALUENT 75 MG, které nabylo právní moci dne 15. 10. 2020
26. WHO ATC/DDD index 2024, evolocumab, dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
27. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP LEQVIO, vedené pod sp. zn. SUKLS123881/2023, které nabylo právní moci dne 1. 11. 2023
28. Rozhodnutí ve správním řízení SUKLS217185/2015 PRALUENT 150 MG, které nabylo právní moci dne 15. 5. 2018
29. Rozhodnutí ve správním řízení SUKLS85942/2019 PRALUENT 75 MG, které nabylo právní moci dne 10. 9. 2020
30. Společné stanovisko odborných společností k předepisování inhibitorů PCSK9, dostupné z: https://www.kardio-cz.cz/data/upload/stanoviska/2018/Spolecne_stanovisko_odbornych_spolecnosti_k_pedepisovani_inhibitor_PCSK9.pdf
31. Stanovisko odborných společností ČKS, ČIS a ČSAT k indikačnímu omezení přípravků REPATHA, 2017
32. CCT Collaborator, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials, Lancet, 2010, dostupné z: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(10\)61350-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(10)61350-5/fulltext)
33. Ference AB et al., Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease A Mendelian Randomization Analysis, Journal of the

American College of Cardiology, 2012, dostupné z:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109712047730>

34. Silverman MG et al., Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA, 2016, dostupné z: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2556125>
35. Václavová M et al., Familiární hypercholesterolemie: aktuality, AtheroReview, 2021, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2021-3-23/familiarni-hypercholesterolemie-aktuality-128524/download?hl=cs>
36. Vráblík M et al., Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi 2021, Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností, Cor et Vasa, 2022, dostupné z: <https://e-coretvasa.cz/pdfs/cor/2022/02/02.pdf>
37. Vyjádření odborných společností k hodnotící zprávě na přípravek LEQVIO (inklisiran), SUKLS231417/2021
38. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, Dyslipidemie, novelizace 2021, dostupné z: <https://www.svl.cz/files/files/Doporucene-postupy/2020/DP-Dyslipidemie.pdf>
39. Guedeney P et al., Indirect comparison of the efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and network meta-analysis, European Heart Journal, 2021, dostupné z: <https://academic.oup.com/ehjcvp/article/7/3/225/5818873?login=false>
40. Altschmiedová T et al., PCSK9 Inhibitors in Real-world Practice: Analysis of Data from 314 Patients and 2 Years of Experience in a Center of Preventive Cardiology, Current Atherosclerosis Reports, 2022, dostupné z: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s11883-022-01008-8.pdf>
41. ČIS, Návrh na řešení hraničních situací při předepisování PCSK9-inhibitorů Společné stanovisko revizních lékařů a odborných společností ČIS ČLS JEP, ČKS a ČSAT k předepisování PCSK9-inhibitorů, založeno ve spise s podklady žadatele pod č. j. sukl185152/2022
42. Soška V, Dyslipidemie a PCSK9 inhibitory – update indikačních a úhradových kritérií zaměřený prakticky, Vnitřní lékařství, 2022, dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2022/03/09.pdf>
43. Vaclová M et al., Projekt MedPed – pacienti s familiární hypercholesterolemií ve středu pozornosti, Kardiologická revue, 2016, dostupné z: <https://www.kardiologickarevue.cz/casopisy/kardiologicka-revue/2016-3/projekt-medped-pacienti-s-familiarni-hypercholesterolemii-ve-stredu-pozornosti-59048/download?hl=cs>
44. Cheeley MK et al., NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient, Journal of clinical Lipidology, 2022, dostupné z: <https://www.lipidjournal.com/action/showPdf?pii=S1933-2874%2822%2900167-2>
45. Pella D et al., Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu, 2016, dostupné z: <https://athero.cz/wp-content/uploads/2020/02/klinicke-doporuceni-Slovenskej-a-soci%C3%A1cie-ateroskler%C3%B3zy-a-%C4%8Cesk%C3%A9-spole%C4%8Dnosti-pro-ateroskler%C3%B3zu.pdf>
46. Rozhodnutí ve správním řízení LEQVIO sp. zn. SUKLS231417/2021, které nabylo právní moci dne 15. 3. 2023
47. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, Journal of the American College of Cardiology, dostupné z: https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2022_acc_hypocholesterolmians_hors_statines_jacc.pdf
48. Rozhodnutí ve správním řízení PRALUENT sp. zn. SUKLS282592/2020, které nabylo právní moci dne 29. 12. 2020
49. Cenové reference pro stanovení výše úhrady vložené do spisu dne 10. 1. 2025 pod č. j. sukl13814/2025

50. Brandts J et al., A meta-analysis of medications directed against PCSK9 in familial hypercholesterolemia, Atherosclerosis, 2021
51. Albosta MS et al., Inclisiran: A New Strategy for LDL-C Lowering and Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Vascular Health and Risk Management, 2023, dostupné z: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=90992>
52. Vyjádření ČKS a ČIS ve správním řízení LEQVIO SUKLS123881/2023 ze dne 23.8.2023
53. Memorandum k předepisování PCSK9 inhibitorů, Společné stanovisko VZP ČR a odborných společností ČIS ČLS JEP, ČKS a ČSAT v oblasti preskripce PCSK9 inhibitorů, 2023, dostupné z: <https://www.cisweb.cz/files/memorandum-k-predepisovani-pcsk9.pdf>
54. Vráblík M., PCSK9-inhibitory (přechodně) v široké praxi ambulantních specialistů: krátká pozitivní zkušenost, AtheroRev, 2024, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/casopisy/athero-review/2024-1-23/pcsk9-inhibitory-prechodne-v-siroke-praxi-ambulantnich-specialistu-kratka-pozitivni-zkusenost-137668>
55. Obrová J et al., Co je nového v doporučeních ESC 2021 pro kardiovaskulární prevenci?, Vnitřní lékařství, 2022, dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2022/05/07.pdf>
56. O'Donoghue LM et al., Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Circulation, 2022, dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
57. Toth PP et al., Network Meta-Analysis of Randomized Trials Evaluating the Comparative Efficacy of Lipid-Lowering Therapies Added to Maximally Tolerated Statins for the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Journal of the American Heart Association, 2022, dostupné z: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9683660/pdf/JAH3-11-e025551.pdf>
58. Imran TF et al., Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors and small interfering RNA therapy for cardiovascular risk reduction: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2023, dostupné z: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0295359>
59. Stanovisko ČSAT ze dne 23. 8. 2023
60. Stanovisko ČIS ze dne 23. 8. 2023
61. Společné stanovisko ČSAT, ČIS a ČKS ze dne 21. 5. 2024
62. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP NILEMDO, vedené pod sp. zn. SUKLS148754/2022, které nabylo právní moci dne 27. 10. 2023
63. Rozhodnutí ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP NUSTENDI, vedené pod sp. zn. SUKLS159316/2022, které nabylo právní moci dne 27. 10. 2023

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

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

Léčivé látky evolokumab (ATC C10AX13) a alirokumab (ATC C10AX14) nejsou uvedeny ve vyhlášce č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů, a nejsou terapeuticky zaměnitelné se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Evolokumab (EVO, LP REPATHA) je lidská monoklonální protilátka IgG2 produkovaná buňkami ovarií čínských křečků (CHO) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Alirokumab (ALI, LP PRALUENT) je IgG1 monoklonální protilátka produkovaná rekombinantní DNA technologií z CHO.

Obě léčivé látky se selektivně váží na PCSK9 („Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9“) a zabraňují cirkulujícím PCSK9 se vázat na receptor pro lipoprotein o nízké hustotě (LDL-R) na povrchu jaterní buňky, a tím zabraňuje degradaci LDL-R zprostředkované PCSK9. Zvýšení hladin LDL-R v játrech má za následek snížení sérového LDL-cholesterolu (LDL-C). PCSK9 je serinová proteáza, která hraje klíčovou roli v LDL-R recyklaci, a proto moduluje cirkulující plazmatické hladiny LDL-C (1).

Registrované indikace léčivého přípravku REPATHA (1):

Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie

= u dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo smíšenou dyslipidemií a u pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s heterozygotní familiární hypercholesterolemií jako přídavek k dietě:

- v kombinaci se statinem nebo statinem a s dalšími hypolipidemiky u pacientů, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu nebo,
- v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími hypolipidemiky u pacientů, kteří netolerují statin nebo u kterých je statin kontraindikován.

Homozygotní familiární hypercholesterolemie

= u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 let a starších s homozygotní familiární hypercholesterolemií v kombinaci s dalšími hypolipidemiky.

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

= u dospělých pacientů s prokázaným aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda nebo periferní arteriální onemocnění, ASKVO) ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C jako přídavek ke korekci dalších rizikových faktorů (v kombinaci nebo monoterapii při nedostatečné účinnosti statinů nebo jejich kontraindikaci - viz výše).

Ústav pro úplnost uvádí, že LP REPATHA není v současnosti hrazen u pediatrických pacientů od 10 let věku, neboť o stanovení úhrady v této indikaci nebylo žádáno.

Registrované indikace léčivého přípravku PRALUENT (1):

Primární hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie

- léčba dospělých pacientů s primární hypercholesterolemií (heterozygotní familiární a nefamiliární) nebo se smíšenou dyslipidemií jako doplněk k dietním opatřením (v kombinaci nebo monoterapii při nedostatečné účinnosti statinů nebo jejich kontraindikaci - viz výše).

Prokázané aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

- léčba dospělých s prokázaným ASKVO ke snížení kardiovaskulárního rizika snížením hladin LDL-C, jako doplněk korigující další rizikové faktory (v kombinaci nebo monoterapii při nedostatečné účinnosti statinů nebo jejich kontraindikaci - viz výše).

Dyslipidemie (DLP) – patří mezi nejvýznamnější kardiovaskulární (KV) rizikové faktory a je charakterizována patologicky zvýšeným množstvím aterogenních lipidů a lipoproteinů v plazmě anebo patologickým snížením množství antiaterogenních lipoproteinů. Klasicky se dělí dle etiologie na (2-4):

- primární (genetického původu, např. familiární hypercholesterolemie)
- sekundární (vyvolány jiným onemocněním nebo patologickým stavem, nejčastější příčinou je diabetes mellitus typu 2, hypotyreóza, alkoholismus, jaterní onemocnění, terapie kortikosteroidy a další).

Hypercholesterolemie a smíšená dyslipidemie jsou podtypy dyslipidemie, které jsou definovány vysokými hladinami LDL-C resp. nižšími hladinami HDL-C.

Smíšená DLP – charakterizována současným zvýšením koncentrací LDL-C a triglyceridů (TG) Z hlediska etiologie i KV rizika představuje tato jednotka heterogenní skupinu onemocnění. Setkáváme se s ní jak v rámci primárních, tak i sekundárních hyperlipoproteinemií/DLP. Na rozdíl od izolované hypercholesterolemie (např. v rámci familiární hypercholesterolemie nebo v případě defektního ApoB-100) nemusejí být u smíšené DLP hodnoty cholesterolu výrazně zvýšené, a přesto mohou mít nemocní vysoké KV riziko. I relativně malé zvýšení hladin celkového, resp. LDL-C a/nebo TG může být provázeno výrazně zvýšenou koncentrací malých denzních LDL, které se podílejí na rozvoji aterosklerózy nejvýznamněji (5,6).

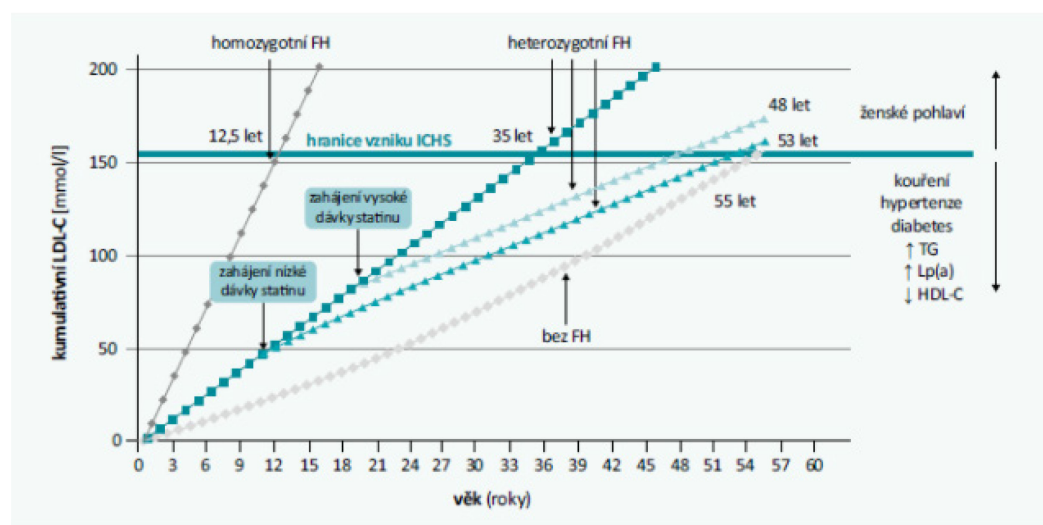
Familiární hypercholesterolémie (FH) je metabolická porucha tukového metabolismu s autozomálně kodominantním typem dědičnosti, charakterizovaná vysokými koncentracemi celkového cholesterolu a LDL-C v séru, sníženým počtem nebo dysfunkcí LDL-R. Důsledkem je předčasná ateroskleróza a v průměru 3-13 x zvýšené riziko předčasné klinické manifestace ischemické choroby srdeční (ICHS) oproti jedincům s normocholesterolémií (3).

Heterozygotní forma (HeFH) je podmíněna mutací na 1 alele genu pro LDL receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB) nebo vzácněji PCSK9, zatímco homozygotní forma (HoFH) spočívá v defektu na obou alelách těchto genů. Heterozygotní forma se vyskytuje s frekvencí v populaci 1:500, homozygotní s prevalencí 1:100 000. U HeFH jsou hodnoty LDL-cholesterolu 2-3x vyšší než je norma, u hoFH až 10x vyšší (3).

Část pacientů s HeFH je v extrémně vysokém riziku pro velmi vysoké hladiny LDL-cholesterolu, které jsou navíc rezistentní ke standardní hypolipidemické léčbě. Takový závažný fenotyp HeFH je indikován hladinou LDL-C >8 mmol/l, a to nezávisle na přítomnosti dalších tradičních rizikových faktorů, jako je kouření, diabetes, hypertenze nebo výskyt předčasné manifestace ICHS v rodině (3).

Četné klinické a epidemiologické studie potvrdily silnou pozitivní korelaci a příčinnou souvislost mezi hladinami LDL-C a rizikem ASKVO. KVO zahrnuje postižení koronárních tepen (stav po infarktu myokardu, chronické formy ICHS, stav po revaskularizaci), cerebrovaskulární příhody a postižení periferních tepen (ischemická choroba dolních končetin, stenozující postižení tepen aortálního oblouku, aterosklerotická stenóza renální arterie, stavy po revaskularizaci periferních tepen). Pro manifestaci velké aterosklerotické cévní komplikace musí být cévní stěna vystavena tzv. kumulativní zátěži LDL-C ve výši 150 mmol/l. Určuje se jako průměrná roční koncentrace LDL-C násobená počtem let, po které působí (2,4,5). Trajektorie, na níž se ke kritické zátěži LDL-C pohybujeme, je individuálně rozdílná: nemocný s FH s průměrnou LDL-cholesterolémií 5 mmol/l se k této manifestaci dostane již ve 4. dekádě života, zatímco osobě s „populační“ průměrnou hladinou okolo 3 mmol/l bude tato cesta trvat o 20 let déle (5,7,8,32-34).

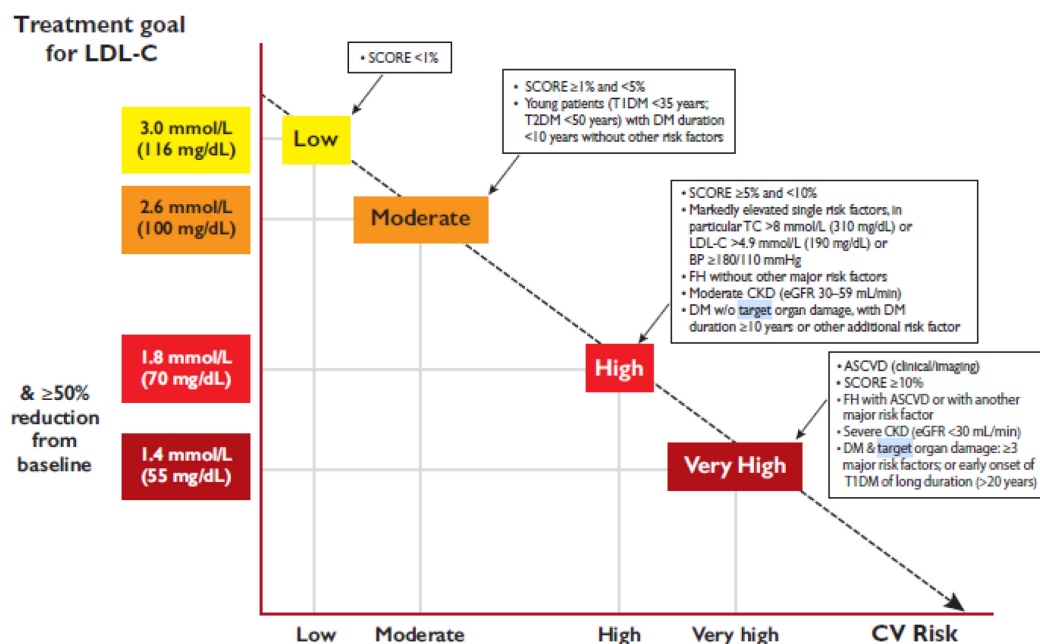
Graf – kumulativní LDL-C a možnosti jeho ovlivnění (7):



LDL-C je nejvýznamnější lipidový rizikový faktor v aterogenezi, protože vstupuje do subendoteliálního prostoru, hromadí se v arteriální stěně a podporuje lokální zánětlivou odpověď. Konzistentní důkazy z RCT potvrzují, že zvýšený LDL-C je spojen s nejvyšším poměrem pravděpodobnosti pro ASKVO mezi všemi modifikovatelnými KV rizikovými faktory, přičemž rizikovost je úměrná jak hladině LDL-C, tak i celkové době expozice. Snížení jeho hladiny je primárním cílem léčby, úspěšné snížení je spojováno s poklesem KV rizika. Zatím nebyl zjištěn práh, pod kterým je snížení LDL-C již nebezpečné, takže neexistuje žádný spodní limit pro dosažitelné hodnoty LDL-C (32-34).

Na začátku výběru optimální léčebné strategie pro konkrétního pacienta je zhodnocení jeho KV rizika a stanovení cílové hodnoty LDL-C. Nejpoužívanějším systémem pro hodnocení rizika je systém SCORE2 („Systematic Coronary Risk Estimation2“). (55)

Nová klinická doporučení pro léčbu DLP zdůrazňují požadavek nejen na dosažení určité cílové koncentrace LDL-C, ale také potřebu minimálně 50 % snížení ve srovnání s hladinou před léčbou (5):



U pacientů v sekundární prevenci (kteří spadají do kategorie velmi vysokého KV rizika) je doporučena cílová hodnota LDL-C <1,4 mmol/l a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou.

V primární prevenci:

- u pacientů s FH s velmi vysokým rizikem (tj. s FH s ASKVO nebo dalším velkým rizikovým faktorem) má být zvážena cílová hodnota LDL-C <1,4 mmol/l a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou,
- u pacientů s vysokým rizikem (do této kategorie spadají pacienti s FH bez dalšího velkého rizikového faktoru) je doporučena cílová hodnota LDL-C <1,8 mmol/l a snížení nejméně o 50 % hodnoty před léčbou (2,4,5).

Navíc u nemocných s rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení LDL-C <1,0 mmol/l (2,5).

Léčba (4,5):

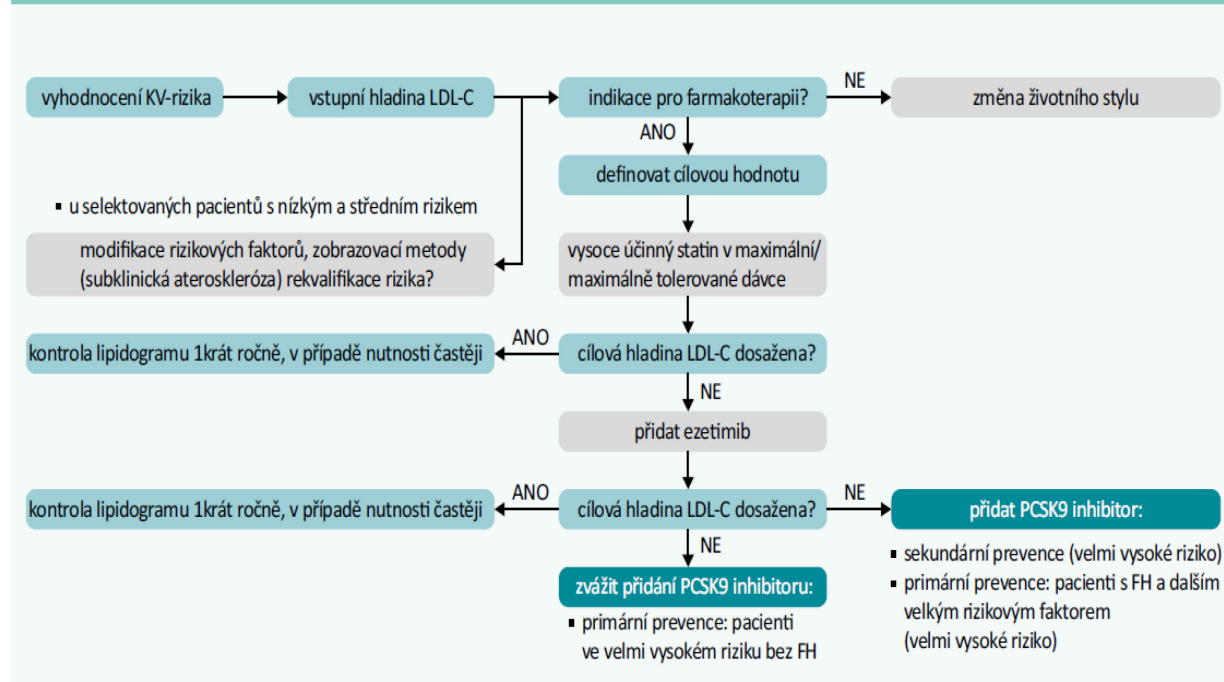
1) Nefarmakologická opatření – optimalizace tělesné hmotnosti, nekuřáctví, dostatečná pohybová aktivita, dieta se sníženým podílem nasycených tuků na <7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými tuky.

2) Farmakologická léčba:

Základem hypolipidemické léčby jsou statiny. Pokud nelze léčbou statiny v maximálních tolerovaných dávkách dosáhnout cílových hodnot LDL-C, přidávají se do kombinace další hypolipidemika. Nejčastěji se v kombinační léčbě uplatňuje ezetimib (další snížení LDL-C o 21-27 %). Údaje z registru EUROASPIRE V (8) ukázaly, že 48 % pacientů na terapii statiny v maximální tolerované dávce nebylo schopno dosáhnout cílových hodnot LDL-C. Ezetimib umožňuje

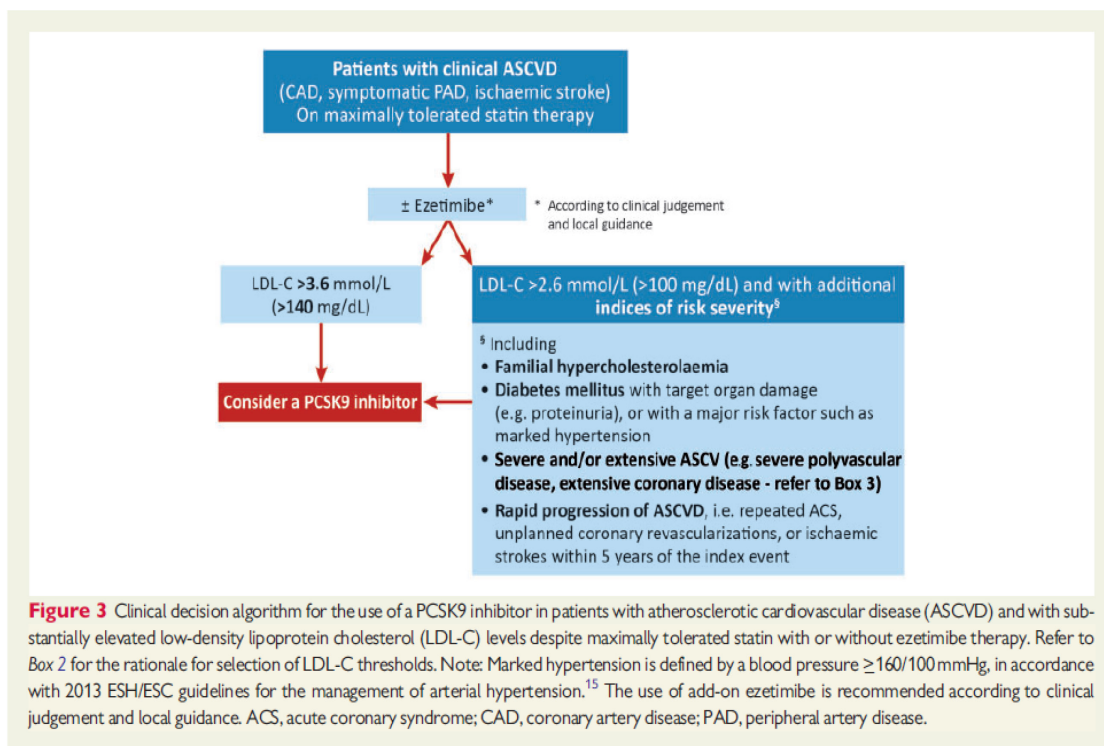
další zlepšení hladin LDL-C u těch pacientů, kteří nedosáhli svého terapeutického cíle navzdory optimální terapii statiny nebo v případě intolerance/kontraindikací statinů.

Schéma 2 | Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-C. Upraveno podle [1]



PCSK9i pak představují další úroveň léčby u těch pacientů, kteří stále nedosahují terapeutických cílů. V klinických studiích ALI a EVO – buď samostatně, nebo v kombinaci se statiny, a/nebo jinou terapií snižující hladinu lipidů – bylo prokázáno, že významně snižují hladiny LDL-C v průměru o 60 %, v závislosti na dávce. V kombinaci s vysoce intenzivními nebo maximálně tolerovanými dávkami (MTD) statinů, PCSK9i snížily LDL-C o 46-73 % více než placebo, a o 30 % více než ezetimib. Mezi pacienty, u kterých statiny nelze použít, PCSK9i významně snížily LDL-C při podání v kombinaci s ezetimibem. RCT rovněž prokázaly, že PCSK9i účinně snižují hladiny LDL-C u pacientů s vysokým KV rizikem, včetně pacientů s DM (5).

Doporučení pracovní skupiny ESC/EAS Task Force (9), které diskutuje výběr populací pacientů, pro které může být použití PCSK9i zváženo, navrhuje výchozí hodnoty LDL – C pro jednotlivé podskupiny následovně:



Intenzifikace hypolipidemické léčby ovlivňující LDL-C dle aktuálních doporučení (2):

Intensity of lipid-lowering treatment	
Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate-intensity statin	≈ 30%
High-intensity statin	≈ 50%
High-intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high-intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

Účinnost a bezpečnost PCSK9i byla hodnocena v rozsáhlých klinických programech.

1) Účinnost a bezpečnost EVO

EVO byl hodnocen v rámci programu **PROFICIO** v 9 klinických studiích fáze 3 jak v monoterapii, tak jako add-on k probíhající hypolipidemické léčbě u populací pacientů s HeFH i HoFH, intolerancí statinů nebo s ASKVO (10):

	Study 20110115 (LAPLACE-2)	Study 20110117 (RUTHERFORD-2)	Study 20110116 (GAUSS-2)	Study 20110114 (MENDEL-2)	Study 20110109 (DESCARTES)	Study 20120138 (OSLER-2)	Study 20110271 (TAUSSIG: severe FH only)	Study 20120348 (THOMAS-1)	Study 20120356 (THOMAS-2)
No. of subjects	1896	329	307	614	901	2928	102	149	164
Duration	12 wks	12 wks	12 wks	12 wks	52 wks	Up to 2 yrs	Up to 5 yrs	8 wks	12 wks
Therapeutic Setting	Statin combination (familial and nonfamilial)	HeFH (familial)	Statin-intolerant (familial and nonfamilial)	Monotherapy (familial and nonfamilial)	Range of CV risk (familial and nonfamilial)	Completed phase 3 parent study ^a (familial and nonfamilial)	Severe FH subjects	Home-use of PFS or Al/pen (familial and nonfamilial)	Home-use of AMD or 3 Al/pens (familial and nonfamilial)
Fasting LDL-C	≥ 80 mg/dL (2.1 mmol/L) ^b	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L)	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) and < 190 mg/dL (4.9 mmol/L)	≥ 75 mg/dL (1.9 mmol/L)	NA	≥ 100 mg/dL (2.6 mmol/L) for non-apheresis subjects	≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L)	≥ 85 mg/dL (2.2 mmol/L)
Evolocumab (SC) dose	140 mg Q2W or 420 mg QM	140 mg Q2W or 420 mg QM	140 mg Q2W or 420 mg QM	140 mg Q2W or 420 mg QM	420 mg QM	140 mg Q2W or 420 mg QM	420 mg Q2W or 420 mg QM	140 mg Q2W	420 mg QM
Background therapy	Statin (± ezetimibe) ^c	Statin (± ezetimibe)	Non-ezetimibe lipid-lowering therapy ^d	None	Diet ± atorvastatin ± ezetimibe ^e	SoC	stable lipid-lowering therapies	Statin (± ezetimibe)	Statin (± ezetimibe)
Control	Placebo SC and ezetimibe PO QD ^{f,g}	Placebo SC	Ezetimibe PO QD ^f	Placebo SC and ezetimibe PO QD ^f	Placebo SC	SoC alone	NA	Active control of EvoMab in Al/pen	Active control of EvoMab in Al/pen
Device /process ^h	Al/pens/ process 2	Al/pens/ process 2	Al/pens/ process 2	Al/pens/ process 2	Vial and syringe/ process 1	Al/pens/ process 2	Al/pens/ process 2	Al/pens and PFS/ process 2	Al/pens and AMD/ process 2

Ve správních řízeních vedených pod sp. zn. SUKLS161525/2015 (11) a SUKLS29290/2019 (12) bylo provedeno podrobné zhodnocení výše uvedených klinických studií se závěrem, že EVO prokázal účinnost ve snížení hodnoty LDL-C a to:

- 60-70 % vyšší účinnost ve srovnání s placebem,
- vyšší účinnost v kombinaci se statiny (i u pacientů užívajících maximální dávky atorvastatinu a rosuvastatinu)
- přibližně 40 % vyšší účinnost oproti ezetimibu v primárních sledovaných parametrech studií, kterými byli střední procentuální změna LDL-C v týdnu 10 a 12 po začátku terapie a změna procenta v LDL-C ve 12 týdnu u pacientů s počáteční hladinou LDL-C mezi 2.8-5.0 mmol/l.

Klinické studie potvrdily dobrý profil bezpečnosti a toleranci, což je důležité z pohledu dlouhodobé léčby. Celkově je poměr přínosů/rizik považován za pozitivní.

Data ohledně účinnosti a bezpečnosti EVO u pacientů s LDL-C nad 1,8 mmol/l a s prokázaným ASKVO (tj. v sekundární prevenci) byla získána primárně ve **studii FOURIER** (13), která prokázala statisticky a klinicky významný vliv léčby EVO nejen na hladinu LDL-C, ale především na **redukci rizika KV události** (primární outcome KV úmrtí, MI, CMP, koronární revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris) **o 15 % ve srovnání s placebem** (HR 0,85; 95 % CI 0,73–0,88, P <0,001). Hladina LDL-C byla redukováno o 59 % (ze základní hladiny 2,4 mmol/l na 0,78 mmol/l).

EVO je nově rovněž registrován pro léčbu FH u dětí ve věku 10 let a starších na základě výsledků klinických studií HAUSER-RCT a HAUSER-OLE.

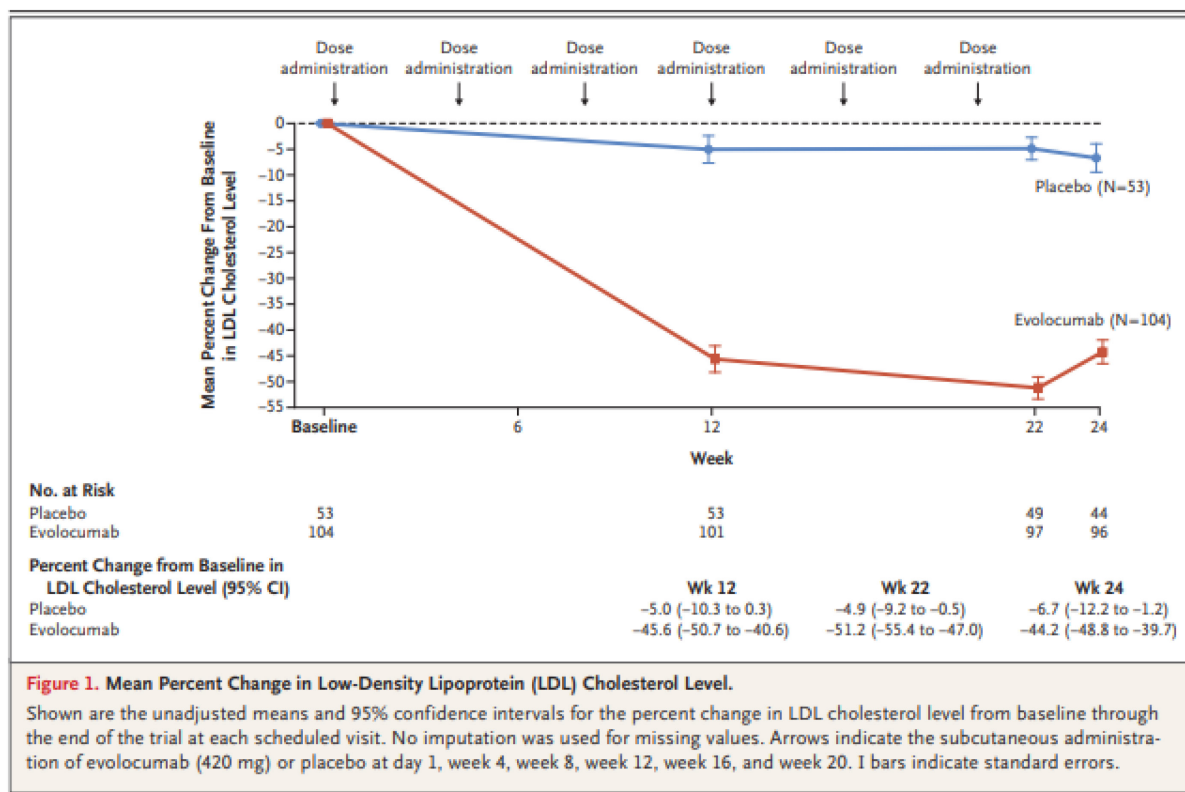
HAUSER-RCT (14): 24týdenní, multicentrická, mezinárodní, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie účinnosti a bezpečnosti EVO u pediatrických pacientů s HeFH.

Cílová skupina: pacienti ve věku 10 až 17 let, kteří dostali stabilní hypolipidemickou léčbu po dobu nejméně 4 týdnů před screeningem, drželi nízkotučnou dietu, hladina LDL-C 3,4 mmol/l nebo více a hladinu triglyceridů 4,5 mmol/l nebo méně (n=157) byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání subkutánních injekcí EVO 1x měsíčně v dávce 420 mg (n=104) nebo k placebu.

Primární parametr: procentuální změna hladiny LDL-C od výchozí hodnoty do 24. týdne.

Analýza bezpečnosti: nežádoucí účinky během léčby

Výsledky: ve 24. týdnu byla průměrná procentní změna oproti výchozí hodnotě LDL-C -44,5 % ve skupině s EVO a -6,2 % ve skupině s placebem, rozdíl tak činil -38,3procentních bodů (P <0,001). Absolutní změna hladiny LDL-C byla -2,0 mmol/l ve skupině EVO a -0,2 mmol/l s placebem (P <0,001).



HAUSER-OLE (15,16): jednoramenné multicentrické 80týdenní klinické hodnocení přípravku REPATHA v prodloužené fázi studie HASER-RCT u 150 pediatrických pacientů ve věku 10–17 let s HeFH a u 13 pediatrických pacientů s HoFH zařazených de novo (studie stále probíhá). Pacienti dodržovali dietu s nízkým obsahem tuků a museli být léčeni základní hypolipidemickou léčbou.

Primární parametr: TEAEs („treatment-related adverse events“) v týdnu 80

Sekundární parametr: procentuální změna LDL-C od baseline do týdne 80, změny v dalších hodnotách lipidového spektra.

Výsledky: medián doby expozice byl 18,4 měsíců

Výskyt TEAE byl nižší u pacientů, kteří dostali EVO (68,3 %) oproti PBO (73,5 %) v RCT. Závažné TEAE se vyskytly u 4 pacientů (2,7 %); žádné nebyly považovány za související s EVO. Žádné TEAE nevedly k přerušení léčby. V 80. týdnu byla průměrná % změna od výchozí hodnoty LDL-C -35,3 (SD=28,0). Ostatní lipidy také vykazovaly zlepšení.

Table. Baseline Characteristics and Outcomes for Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia who Received Evolocumab 420 mg Monthly in the HAUSER-OLE study

	Placebo QM during RCT (N = 49)	Evolocumab 420 mg QM during RCT (N = 101)	Overall* (N = 150)
Baseline Characteristics			
Age in years, mean (SD)	13.8 (2.5)	14.2 (2.4)	14.1 (2.5)
Female, n (%)	24 (49.0)	59 (58.4)	83 (55.3)
Caucasian, n (%)	40 (81.6)	86 (85.1)	126 (84.0)
Any statin use, n (%)	48 (98.0)	101 (100.0)	149 (99.3)
High- or moderate-intensity statin (per ACC/AHA)	38 (77.6)	79 (78.2)	117 (78.0)
Low-intensity statin (per ACC/AHA)	10 (20.4)	21 (20.8)	31 (20.7)
Ezetimibe, n (%)	8 (16.3)	13 (12.9)	21 (14.0)
LDL-C, ^b mean (SD), mmol/L	4.8 (1.3)	4.8 (1.2)	4.8 (1.2)
Non-HDL-C, mean (SD), mmol/L	5.2 (1.3)	5.3 (1.2)	5.2 (1.2)
ApoB, mean (SD), g/L	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)	1.2 (0.3)
Outcomes at wk 80			
TEAEs, ^c n (%)			
All events	36 (73.5)	69 (68.3)	105 (70.0)
CTCAE grade ≥ 2	25 (51.0)	56 (55.4)	81 (54.0)
CTCAE grade ≥ 3	4 (8.2)	2 (2.0)	6 (4.0)
CTCAE grade ≥ 4	0 (0.0)	1 (1.0)	1 (0.7)
Serious adverse events	2 (4.1) ^d	2 (2.0) ^e	4 (2.7)
Leading to discontinuation of investigational product	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lipids, mean % change (SD) from baseline to wk 80			
LDL-C ^b	-36.0 (27.1)	-35.0 (28.6)	-35.3 (28.0)
Non-HDL-C	-32.4 (25.0)	-32.0 (27.1)	-32.1 (26.4)
ApoB	-27.1 (22.0)	-24.2 (27.9)	-25.1 (26.0)

ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; ApoA1, apolipoprotein A1; ApoB, apolipoprotein B;

CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; RCT, randomized, controlled trial; SD, standard deviation; QM, every month.

^aTwelve additional patients with homozygous familial hypercholesterolemia were enrolled; their data will be reported separately.

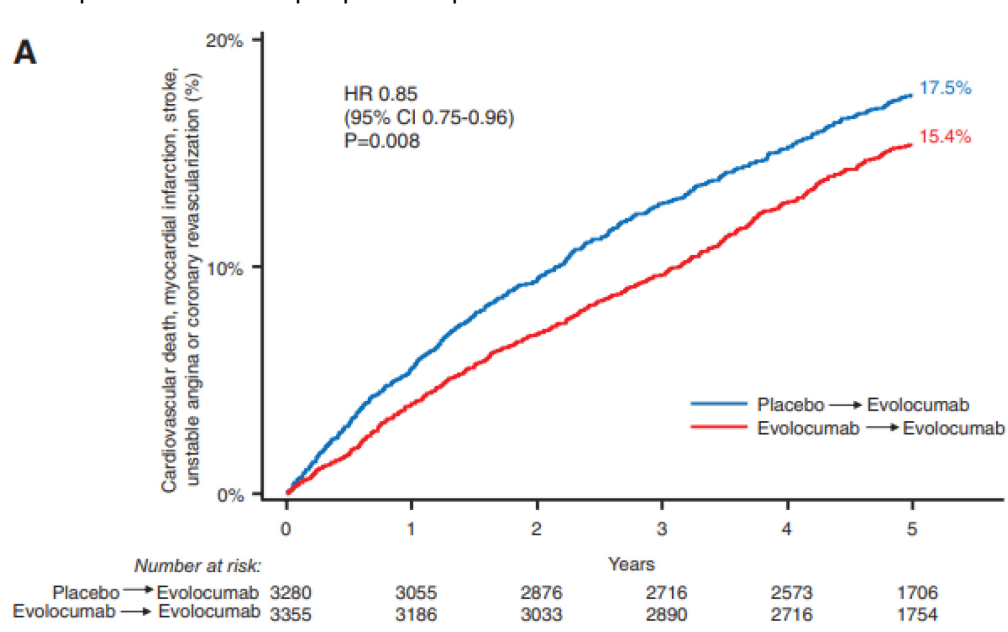
^bWhen the calculated LDL-C was < 40 mg/dL or triglycerides were > 400 mg/dL, calculated LDL-C was replaced with ultracentrifugation LDL-C from the same blood sample, if available. ^cTEAEs were adverse events that occurred between the first dose of investigational product and up to and including 30 days after the last dose of investigational product or the EOS date, whichever was earlier. TEAE terms were coded using MedDRA version 24.0 and severity was graded using CTCAE version 4.0. ^dPreferred terms were perforated appendicitis, wrist fracture, and peritonitis. ^ePreferred terms were anorexia nervosa and headache.

Žádný z nežádoucích účinků neovlivnil růst, pubertální vývoj nebo hormonální stav pacientů. Jednoznačné závěry k ovlivnění těchto parametrů však kvůli omezené velikosti vzorku, délce trvání léčby a skutečnosti, že ve studii byl hodnocen pouze režim 420 mg 1x měsíčně zatím nelze učinit.

Evropská agentura pro léčivé přípravky vyhodnotila celkový poměr benefit/risk EVO u pediatrických pacientů s HeFH ve věku 10–≤17 let a s HoFH 0–≤12 jako pozitivní (16).

Dlouhodobá data z 8leté extenze studie FOURIER OLE (56) dokumentují přetrvávající stabilní efekt na snížení hladin LDL-C. Primárním sledovaným parametrem byl výskyt nežádoucích účinků spojených s léčbou. Do studie bylo zařazeno celkem 6635 pacientů. Medián sledování ve studii FOURIER-OLE byl 5,0 let; maximální expozice EVO byla 8,4 let. Incidence závažných nežádoucích účinků, účinků souvisejících se svaly, nově vzniklého diabetu, hemoragické CMP a neurokognitivních příhod u pacientů léčených EVO dlouhodobě nepřevyšovala incidence u pacientů léčených placebem během mateřské studie a v průběhu času se nezvyšovala. **Pacienti léčení EVO během mateřské studie a následně v OLE měli nižší incidenci primárního parametru sledovaného ve studii FOURIER oproti pacientů původně randomizovaným k placebu:**

Obr. Kaplan-Meier křivka pro primární parametr během OLE



2) Účinnost a bezpečnost ALI

Účinnost a bezpečnost **ALI** byly hodnoceny v rámci rozsáhlého **programu klinických studií fáze 3 ODYSSEY (17)** u pacientů s HeFH nebo u pacientů s non-HeFH ve vysokém a velmi vysokém KV riziku. Ústav se těmito klinickými podklady rozhodnými pro stanovení výše a podmínek úhrady detailně zabýval v rámci správních řízení SUKLS217180/2015 (24) a SUKLS85942/2019 (29). ALI prokázal signifikantní účinnost ve snížení hodnoty LDL-C a to o 58-62% ve srovnání s placebem ve 24. týdnu terapie a o 61 % v 52. týdnu terapie, jako terapie v kombinaci se statiny (i u pacientů užívajících maximální dávky atorvastatinu a rosuvastatinu) a o přibližně 30 % oproti ezetimibu ve 24. týdnu terapie u populace pacientů s HeFH a non-FH včetně pacientů se smíšenou dyslipidemií, přičemž vstupní hodnoty LDL – C byly v rozmezí 2,6 až 5,1 mmol/l. ALI příznivě ovlivnil i další parametry lipidového spektra. Při dávkování každé 2 týdny byl prokázán přijatelný profil bezpečnosti a dobrá tolerance. Celkově byl poměr benefit/rizik vyhodnocen jako pozitivní (17).

Další významné výsledky přinesla dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie **ODYSSEY OUTCOMES (18)**, která testovala hypotézu, že léčba ALI povede ke snížení rizika další ischemické KV-příhody u nemocných po AKS ve vysokém a velmi vysokém riziku, jejichž hladina aterogenních lipoproteinů zůstává zvýšená i přes intenzivní nebo maximální tolerovanou dávku statinu. **ALI významně snížil riziko primárního souhrnného cílového parametru – doby do prvního výskytu velkých nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE plus) sestávajících z úmrtí na ischemickou chorobu srdeční (ICHs), nefatálního infarktu myokardu (IM), fatální a nefatální ischemické cévní mozkové příhody nebo nestabilní anginy pectoris (NAP) vyžadující hospitalizaci** (HR 0,85; 95 % CI: 0,78, 0,93; hodnota p <0,001) při délce podávání průměrně 31 měsíců. Nejvýrazněji byl pozitivní účinek ALI vyjádřen ve skupině pacientů s vyšší vstupním LDL-C hladinou.

Table 2. Composite Primary End Point and Secondary End Points (Intention-to-Treat Population).

End Point	Alirocumab (N = 9462)	Placebo (N = 9462)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
<i>number of patients (percent)</i>				
Primary end point: composite of death from coronary heart disease, nonfatal myocardial infarction, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization	903 (9.5)	1052 (11.1)	0.85 (0.78–0.93)	<0.001
Major secondary end points, in order of hierarchical testing				
Any coronary heart disease event*	1199 (12.7)	1349 (14.3)	0.88 (0.81–0.95)	0.001
Major coronary heart disease event†	793 (8.4)	899 (9.5)	0.88 (0.80–0.96)	0.006
Any cardiovascular event‡	1301 (13.7)	1474 (15.6)	0.87 (0.81–0.94)	<0.001
Composite of death from any cause, nonfatal myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke§	973 (10.3)	1126 (11.9)	0.86 (0.79–0.93)	<0.001
Death from coronary heart disease	205 (2.2)	222 (2.3)	0.92 (0.76–1.11)	0.38¶
Death from cardiovascular causes	240 (2.5)	271 (2.9)	0.88 (0.74–1.05)	
Death from any cause	334 (3.5)	392 (4.1)	0.85 (0.73–0.98)	
Other end points				
Nonfatal myocardial infarction	626 (6.6)	722 (7.6)	0.86 (0.77–0.96)	
Fatal or nonfatal ischemic stroke	111 (1.2)	152 (1.6)	0.73 (0.57–0.93)	
Unstable angina requiring hospitalization	37 (0.4)	60 (0.6)	0.61 (0.41–0.92)	
Ischemia-driven coronary revascularization procedure	731 (7.7)	828 (8.8)	0.88 (0.79–0.97)	
Hospitalization for congestive heart failure	176 (1.9)	179 (1.9)	0.98 (0.79–1.20)	

Bezpečnost léčby souhrnně:

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou lokální reakce v místě aplikace a chřipkové příznaky. Mohou se vyskytnout bolesti svalů, zad a kloubů. Během klinického testování byl potvrzen dobrý bezpečnostní profil a tolerance léčby. Léčba ALI ve srovnání s placebem nevede k rozdílům ve výskytu závažných nežádoucích příhod, vzniku či zhoršení diabetu, srovnatelný byl i výskyt alergických reakcí, neurokognitivních poruch či hemoragických cévních mozkových příhod.

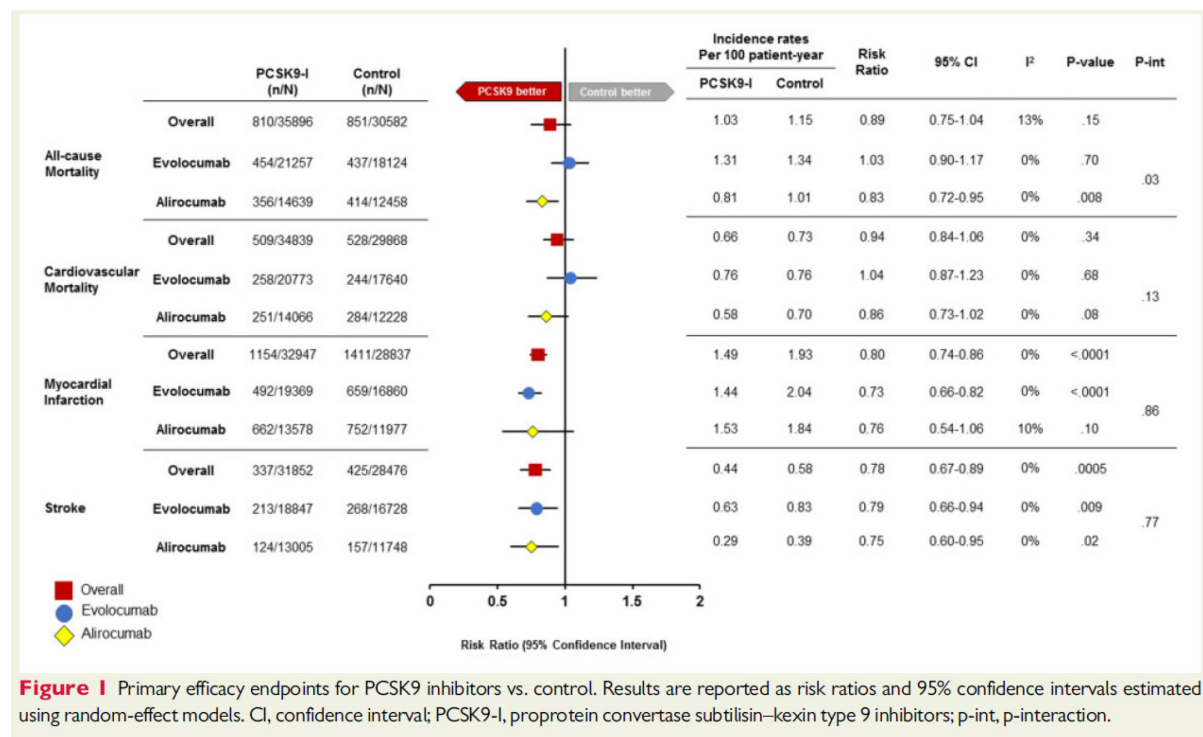
Souborně se hodnocením účinnosti a bezpečnosti PCSK9i zabývalo několik systematických review a metaanalýz:

Guedeney P at al., 2022 (19) - hodnoceno 39 RCT zahrnujících 66 478 pacientů s hyperlipidemií nebo potvrzeným ASKVO, 35 896 dospělých pacientů bylo léčeno PCSK9i (14 639 ALI, 21 257 EVO), kontrolní rameno placebo nebo jiné hypolipidemické přípravky.

Primární parametr účinnosti: úmrtí z jakékoliv příčiny, KV úmrtí, infarkt myokardu (MI) a CMP.

Bezpečnost: přerušení léčby ve spojení s léčbou, neurokognitivní vedlejší účinky, elevace jaterních enzymů a rhabdomyolyza.

Průměrná vážená doba sledování napříč studiemi byla 2,3 let s dobou expozice 150 617 pacient-roků. Výsledky:



Použití PCSK9i bylo spojeno se signifikantně nižším rizikem IM, iCMP a koronární revaskularice ve srovnání s kontrolním ramenem. Výsledky pro úmrtí ze všech příčin a KV úmrtí nebyly statisticky významné, pouze ALI byl spojen se signifikantně nižším rizikem mortality ze všech příčin ve srovnání s kontrolou. Z hlediska bezpečnosti nebylo zjištěno zvýšené riziko neurokognitivních nežádoucích účinků ($P = 0,91$), zvýšení jaterních enzymů ($P = 0,34$), riziko rhabdomyolýzy ($P = 0,58$), nebo nově vzniklý diabetes mellitus ($P = 0,97$).

Komparativní data účinnosti a bezpečnosti PCSK9i a INC

Wang X et al., 2022 (20), Bayesian NMA se zaměřila na hodnocení účinnosti a bezpečnosti PCSK9i (EVO, ALI) a inkliširanu v sekundární prevenci u pacientů ve velmi vysokém KV riziku.

Primární parametr účinnosti: mortalita ze všech příčin během minimálně jednoho roku sledování

Primární parametr bezpečnost: závažné nežádoucí účinky (SAEs).

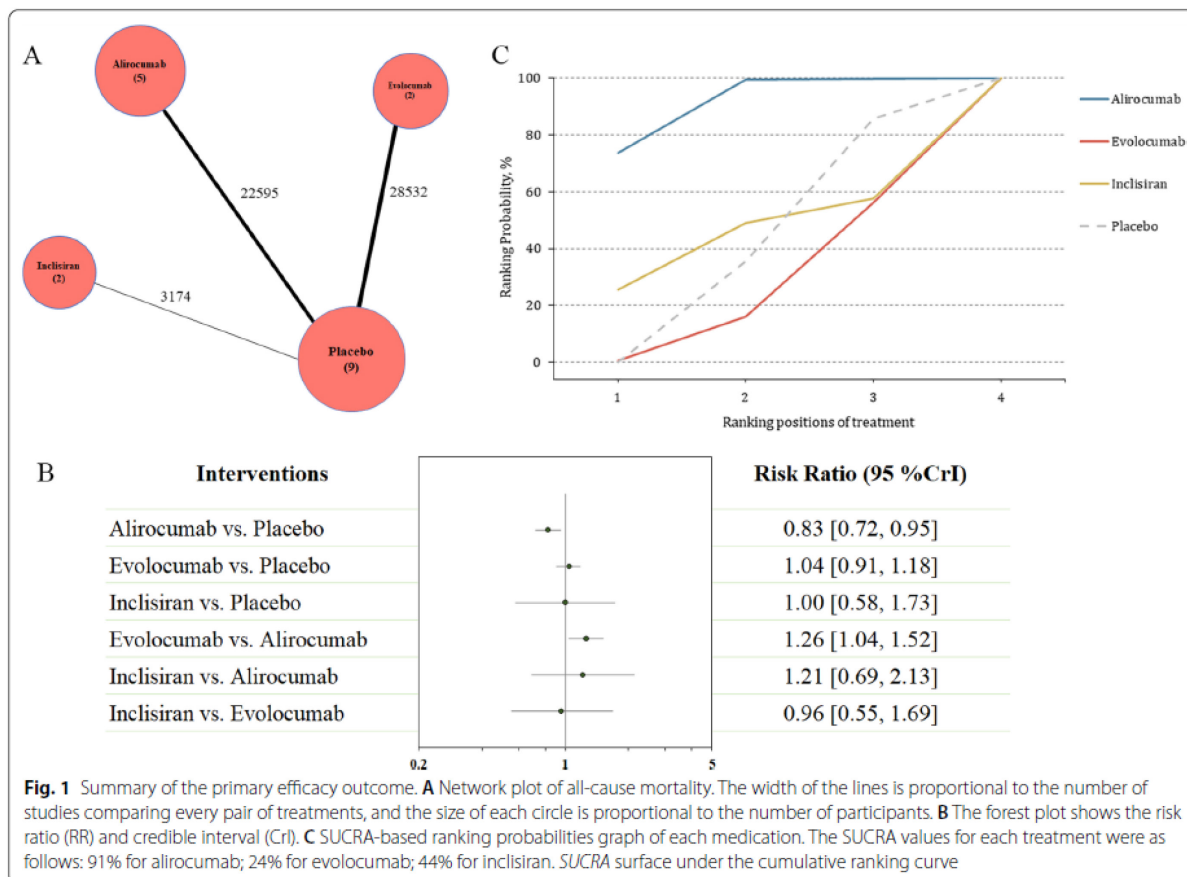
Výsledky:

Celkem bylo hodnoceno 54 301 pacientů (9 RCT), 28 532 pacientů léčených EVO, 22 595 pacientů léčených ALI a 3 174 pacientů léčených INC. Podání ALI bylo spojeno se snížením úmrtnosti ze všech příčin ve srovnání s kontrolou (RR 0,83, 95 % CI 0,72–0,95; obr. 1B). EVO byl spojen se zvýšenou mortalitou ze všech příčin ve srovnání s ALI (RR 1,26, 95 % CI 1,04–1,52).

Dle křivek SUCRA byl ALI identifikován jako nejlepší režim, který vede ke snížení mortality ze všech příčin, s hodnotou SUCRA 0,91. Následovaly INC (SUCRA = 0,44) a EVO (SUCRA = 0,24).

Podání ALI bylo spojeno se snížením závažných nežádoucích účinků ve srovnání s kontrolou (RR 0,94, 95 % CI 0,90–0,99). Z hlediska závažných nežádoucích účinků křivka SUCRA identifikovala inkliširan (SUCRA = 0,83) jako nejvýše hodnocenou intervenci s méně závažnými nežádoucími účinky a následně ALI (SUCRA = 0,77) a EVO (SUCRA = 0,20).

Obr. Výsledky pro primární parametr



Systematické review a NMA Huang YT et al., 2022 (21) porovnávající účinnost různých inhibitorů PCSK9 s různým dávkováním jako přidavnou léčbu ke statinům ke snížení hladiny LDL-C a lipoproteinů. Do hodnocení byly zahrnuty RCT hodnotící ALI v dávkovacím režimu 75 mg nebo 150 mg 1x za 14 dní a 300 mg 1x měsíčně; EVO v dávce 140 mg 1x za 14 dní a 420 mg 1x měsíčně; inklisiran iniciálně 300 mg za 3 měsíce po první dávce a dále každých 6 měsíců. Celkem bylo do hodnocení zařazeno 22 studií (42 786 pacientů), ve 12 byl hodnocen ALI (6 692 pacientů), v 8 EVO (32 434 pacientů) a 2 studie s inklisiranem (3 660 pacientů).

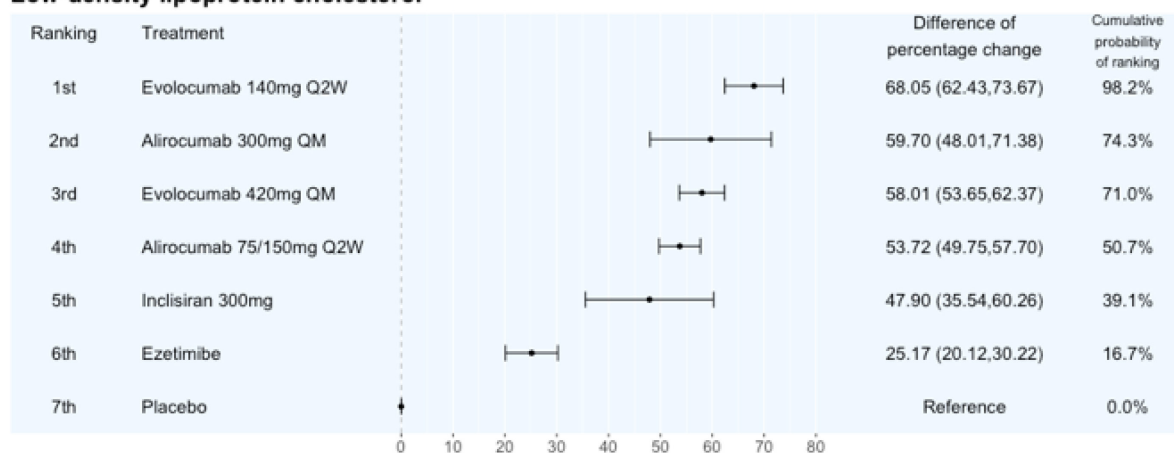
Primární parametr účinnosti: procentuální změna LDL-C, ApoB, Lp(a)

Primární parametr bezpečnosti: počet pacientů s výskytem nežádoucích účinků (nasofaryngitida, reakce v místě vpichu nebo SAEs).

Výsledky: PCSK9i jako adjuvantní léčba při léčbě hypercholesterolemií statiny byly spojeny s vyšším snížením hladiny aterogenních lipidů, včetně LDL-C, ApoB, a Lp(a) oproti INC. EVO v dávce 140 mg 1x za 14 dní vykazoval signifikantně vyšší míru redukce LDL-C, ApoB a Lp(a) než ALI 300 mg 1x měsíčně. Pokud jde o bezpečnost PCSK9i a INC, nebylo zjištěno žádné významné riziko AE, SAE nebo nazofaryngitidy). Pouze inklisiran zvýšil riziko reakce v místě vpichu.

Obr. Výsledky NMA na procentuální změnu LDL-C mezi hodnocenými intervencemi a placebem

Low-density lipoprotein cholesterol



Vzhledem k výše prezentovaným výsledkům NMA Ústav vyhodnotil EVO a ALI jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností, což bylo potvrzeno i vyjádřením odborných společností v rámci předchozích individuálních správních řízení (11,24). Z pohledu klinické praxe je postavení jednotlivých PCSK9i rovnocenné (4,5).

Referenční indikací je léčba pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximálně intenzivní hypolipidemickou terapií.

Tato referenční indikace je stanovena v souladu s registrovanými indikacemi posuzovaných léčivých přípravků (1) a zohledňuje jejich terapeutické vlastnosti a použití v klinické praxi. (2,5)

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

V rámci druhého kola projednání účastníků řízení Amgen předložil následující podklady pro hodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti EVO oproti INC:

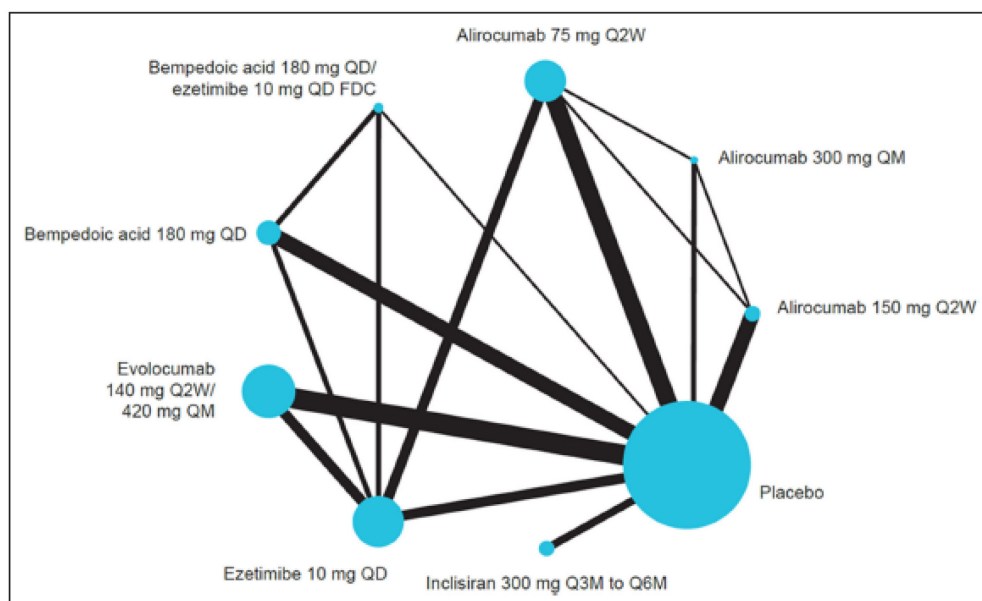
Systematické review a NMA **Toth PP et al., 2022** (57) randomizovaných kontrolovaných klinických studií srovnávající efekt nestatinových hypolipidemik - PCSK9i (EVO, ALI), kyselina bempedoová, ezetimib, INC na snížení hladiny LDL-C, pokud jsou přidány ke statinům v maximálně tolerované dávce, včetně léčby statin intolerantních pacientů.

Primární parametr: snížení hladiny LDL-C ve 12. týdnu.

Sekundární parametry: hladina LDL-C ve 24. týdnu, HDL a apolipoproteinu B ve 12. týdnu.

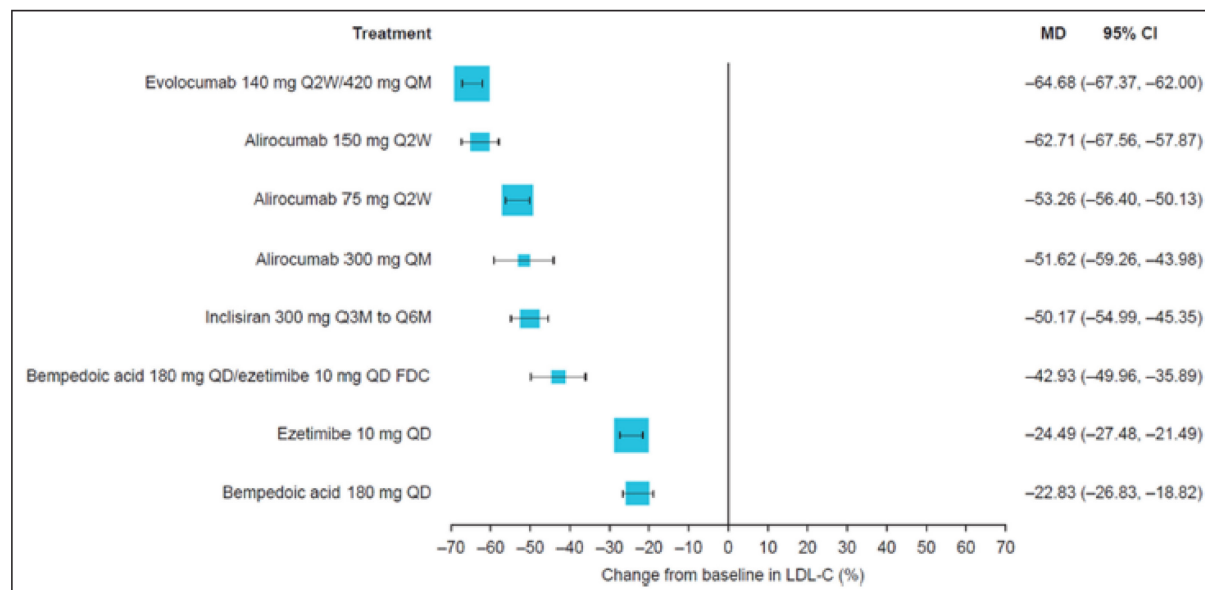
Do primární NMA bylo zahrnuto 48 randomizovaných kontrolovaných studií.

Obr. Primární síť



Výsledky: všechny posuzované léčebné intervence s různým mechanismem účinku signifikantně snížily hladiny LDL-C oproti výchozí hodnotě ve srovnání s placebem. **V týdnu 12 byly nejúčinnější EVO v dávce 140 mg každé 2 týdny nebo v dávce 420 mg jednou měsíčně a ALI v dávce 150 mg každé 2 týdny, následované ALI 75 mg jednou za 2 týdny, ALI 300 mg jednou měsíčně, INC, kombinací kyselinou bempedovou/ezetimibem ve fixní kombinaci a ezetimib a kyselina bempedová užívané jako monoterapie.**

Obr. Průměrná procentuální změna v hladině LDL-C ve 12 týdnu dle různých hypolipidemických terapií



Dále účastníci řízení Amgen upozorňuje na prokázaný signifikantní vliv EVO na redukci KV mortality a KV rizika. Cílem systematické review a MA **Imran TF et al., 2023 (58)** bylo posoudit vliv PCSK9i a INC na výskyt velkých KV nežádoucích událostí (MACE - major adverse cardiac events) a hladinu LDL-C. Kritéria pro analýzu splnilo celkem 54 studií s 87 669 pacienty. Z nich 47 studií (n = 62 634) hodnotilo snížení LDL-C, KV morbidita byla hodnocena v 18 studiích (n = 48 121), z nichž 11 zahrnovalo EVO 140 mg, 5 ALI 75 mg a 2 INC (284 mg a 300 mg). Medián sledování byl 24 týdnů.

Výsledky:

Tab. Procentuální změna LDL-C jednotlivých terapií oproti kontrole:

Table 2. Percent change of LDL-c with PCSK9 inhibitors and siRNA therapy versus control.

Drug	N	Mean Difference	95% CI	P-value
Evolocumab	41361	-61.09	-64.81 to -57.38	<0.001
Alirocumab	11751	-46.35	-51.57 to -41.13	<0.001
Inclisiran	9522	-49.21	-57 to -41.43	<0.001

Výsledky pro KV cílové parametry:

Hlavními nežádoucími KV příhodami hodnocenými ve studiích s EVO a ALI byly KV mortalita, srdeční selhání, infarkt myokardu (IM), revaskularizace a cévní mozková příhoda. V případě INC (284 mg) byly hodnoceny pouze krátkodobá KV mortalita, infarkt myokardu a cévní mozková příhoda.

Výsledky jsou prezentovány po uplynutí mediánu 8 měsíců (IQR 6-15) léčby jako snížení rizika prostřednictvím OR (Odds ratio).

Ve skupině léčené INC nebyly zjištěny žádné signifikantní rozdíly v celkovém snížení rizika závažných nežádoucích KV příhod ve srovnání s kontrolní skupinou ([OR] -0,21, 95 % CI -1,11, až 0,69, $p > 0,05$), ale hodnocený vzorek pacientů byl velice malý.

Tab. Výsledky pro sledované parametry MACE

	Sledované cílové parametry (OR s 95 % CI)					
Hodnocená intervence	IM	KV mortalita	Celková mortalita	Koronární revaskularizace	CMP	Celkové nežádoucí KV příhody
EVO (n=42 637)	0,72 (95 % CI: 0,64, 0,81, $p < 0,01$)	Nesignif.	Nesignif.	0,77 (95 % CI: 0,70, 0,84, $p < 0,01$)	0,79 (95 % CI: 0,66, 0,94, $p = 0,01$)	0,85 (95 % CI: 0,80, 0,89, $p < 0,01$)
ALI (n = 15 760)	OR 0,57 (0,38, 0,86, $p = 0,01$)	OR 0,35 (95 % CI: 0,16, 0,77, $p = 0,01$)	0,60 (95 % CI: 0,43, 0,84, $p < 0,01$)	Nesignif.	Nesignif.	0,35 (0,16, 0,77, $p = 0,01$)
INC (n=)	Nesignif.	Nesignif.	-	-	Nesignif.	-0,21, 95 % CI -1,11, to 0,69, $p > 0,05$)

Závěr:

Výsledky MA potvrzují, že léčba PCSK9i a INC vedla k významnému snížení LDL-C o $>40\%$ ve srovnání s placebem. Dále bylo u EVO a ALI prokázáno významné snížení rizika MACE a ALI signifikantně snížil KV mortalitu a mortalitu ze všech příčin. Při terapii INC nedošlo k významnému snížení rizika MACE, ale to je ovlivněno malým počtem dostupných studií, proto jsou údaje o vlivu INC na MACE v současné době nedostatečné. Tyto výsledky podporují významnou účinnost PCSK9i a INC při snižování LDL-C a u PCSK9i i významný vliv na snižování rizika nežádoucích KV příhod.

Závěr Ústavu k hodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti PCSK9i a INC:

Přímá komparativní data pro PCSK9i a INC nejsou k dispozici. Výsledky nepřímých srovnání se liší.

Nicméně, ze systematického review a NMA **Huang YT et al., 2022 (21)**, **Toth PP et al., 2022 (57)** a **Imran TF et al., 2023 (58)** vyplývá vyšší účinnost EVO na snížení LDL-C oproti INC. Dle systematického review a NMA **Toth PP et al., 2022 (57)** je účinnost ALI 150 mg 1x za 14 dní na snížení LDL-C vyšší než účinnost INC. Recentní meta-analýzy, které jsou Ústavu k dispozici, tedy naznačují, že **EVO i ALI lze dosáhnout vyšší účinnosti na snížení LDL-C oproti INC.**

Ústav dále doplňuje, že data o komparativní účinnosti PCSK9i a INC o vlivu na KV mortalitu a morbiditu jsou ze strany INC zatím nedostatečná a výsledky provedené MA je problematické hodnotit.

Ústav proto při stanovení úhrady nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Limitací výše uvedených nepřímých srovnání je především heterogenita vstupních klinických studií:

- počet hodnocených pacientů (u INC se jedná pouze o 4 klinické studie, oproti PCSK9i, kterých bylo více než 10)
- heterogenita v charakteristikách pacientů (věk, předcházející KV příhody)
- metodologická heterogenita podkladových studií (otevřený design, rozdíly v užívání statinů popř. ezetimibu, dávkování statinů)
- různé režimy dávkování (ALI 75 mg vs. 150 mg, PCSK9i se nejčastěji podávají 1x za 14 dnů, INC jednou za půl roku) a délka sledování, což může ovlivnit výsledky KV parametrů v důsledku nastavené doby sledování, výskyt nežádoucích účinků
- rozdílné sledované KV parametry v rámci jednotlivých studií
- různé dávkování statinů na pozadí hodnocených intervencí (maximální tolerované dávky vs. střední dávky ± ezetimib).

Výše uvedené limitace mohou mít vliv na rozdílné výsledky účinnosti PCSK9i a INC co se týká vlivu na KV mortalitu a morbiditu.

Úpravu úhrady oproti základní úhradě včetně stanovení další zvýšené úhrady

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

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

Bonifikace či jedna další zvýšená úhrada nebyly stanoveny ani v předchozích individuálních správních řízeních pro LP REPATHA a PRALUENT.

Charakteristiku léčivých látek nezařazených 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.

Základní hypolipidemika indikovaná ke snížení LDL-C představují dle evropských guidelines statiny, ezetimib a PCSK9i (5).

Statiny

Jsou léčivy volby u pacientů se zvýšeným rizikem ASKVO a zvýšenou koncentrací LDL-C či dalších aterogenních lipoproteinů (4,5).

PCSK9i jsou hrazeny v rámci kombinační léčby se statiny u pacientů, u nichž nelze pomocí MTD statinu + ezetimibu dosáhnout cílové hodnoty LDL-C. Vzhledem k odlišnému klinickému použití tedy nelze považovat PCSK9i za v zásadě terapeuticky zaměnitelný se statiny.

Ezetimib

je doporučen do kombinace u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při maximální/maximálně tolerované dávce statinu (4,5).

PCSK9i jsou hrazeny v rámci kombinační léčby se statiny a ezetimibem/nebo je samotným ezetimibem při intoleranci statinů, u pacientů, u nichž nelze pomocí MTD statinu + ezetimibu/nebo samotným ezetimibem

dosáhnout cílové hodnoty LDL-C. Vzhledem k odlišnému klinickému použití tedy nelze považovat PCSK9i za v zásadě terapeuticky zaměnitelný s ezetimibem.

Inklisiran

Nový léčebný postup u dyslipidemií představuje inklisiran. Pro inklisiran (INC) lze předpokládat identické postavení v terapii jako v případě monoklonálních protilátek. Tento předpoklad je dán mechanismem účinku INC. INC, jakožto siRNA, specificky brání produkci proteinu PCSK9 v játrech, což zvyšuje schopnost jater odstraňovat LDL-C z krevního řečiště, čímž dochází ke snížení plazmatické hladiny LDL-C. Hlavní rozdíl mezi INC a PCSK9i spočívá v tom, že INC působí intracelulárně a reguluje LDL receptory, zatímco PCSK9i působí spíše extracelulárně a vážou a blokují cirkulující protein PCSK9. Byť tedy není mechanismus účinku monoklonálních protilátek a INC identický, je obdobný ve smyslu zaměření na PCSK9. Postavení INC v klinické praxi je obdobné jako u PCSK9i. LP LEQVIO s obsahem INC je v ČR hrazený od 1. 4. 2022, viz rozhodnutí ve správním řízení, sp. zn. SUKLS231417/2021 (37).

Zatím nejsou k dispozici data o přímém srovnání účinnosti a bezpečnosti PCSK9i a INC. Nicméně, jak Ústav detailněji uvádí výše, recentní meta-analýzy naznačují, že **EVO i ALI lze dosáhnout vyšší účinnosti na snížení LDL-C oproti INC.** Dostupné důkazy z nepřímých srovnání o vlivu PCSK9i a INC na zásadní klinické cíle jako je KV mortalita a morbidita nelze jednoznačně interpretovat tak, že PCSK9i a INC mají srovnatelný vliv na tyto parametry. Ústav proto nepovažuje PCSK9i za v zásadě terapeuticky zaměnitelné s INC.

Bempedoová kyselina (BA)

Nový léčebný postup. BA je inhibitor adenosintrifosfát citrát lyázy snižující hladinu LDL-C prostřednictvím inhibice syntézy cholesterolu v játrech. Není s PCSK9i terapeuticky zaměnitelná, protože má nižší účinnost a v algoritmu léčby dyslipidemií se používá před PCSK9i. Úhrada byla stanovena ve správních řízeních SUKLS148754/2022 (62), resp. SUKLS159316/2022 (63) (kombinace BA+ezetimib), úhrada platná od 1. 12. 2023.

Stanovení ODTD

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	Obvyklá denní terapeutická dávka (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO	Doporučené dávkování dle SmPC
PCSK9i	evolokumab	C10AX13	10,0000	intervalově	10 mg	140 mg 1x za 2 týdny nebo 420 mg 1x měsíčně
	alirokumab o síle 75 mg	C10AX14	5,3571	intervalově	5,4 mg	75 mg 1x za 2 týdny
	alirokumab o síle 150 mg a 300 mg	C10AX14	10,7143	intervalově	5,4 mg	150 mg 1x za 2 týdny nebo 300 mg 1x za 4 týdny

ODTD léčivých přípravků ze skupiny PCSK9 inhibitorů (LL evolokumab, alirokumab) byly stanoveny v referenční indikaci léčba pacientů s primární hypercholesterolemií nebo smíšenou dyslipidemií, u kterých není dosaženo cílových hladin LDL-C maximálně intenzivní hypolipidemickou terapií.

ODTD léčivé látky **evolokumab** byla stanovena ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS161525/2015 (11) ve výši 10,0000 mg, frekvence dávkování 1x denně.

Definovaná denní dávka (DDD) léčivé látky EVO byla WHO stanovena ve výši 10,0 mg (26).

Dle SmPC (1) je doporučené dávkování 140 mg 1x za dva týdny, nebo 420 mg 1x měsíčně. Obě dávky jsou klinicky ekvivalentní.

Klinická doporučení (4,5) konkrétní dávkování pro EVO neuvádí. Dávkování 420 mg 1x měsíčně není hrazeno z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ústav při výpočtu ODTD vycházel z dávkování 140 mg 1x za 14 dní, na den terapie pak připadá dávka: $140\text{mg}/14\text{dní}=10,0000\text{ mg}$

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD evolokumabu v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. a) a odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ve výši 10,0000 mg, frekvence dávkování intervalově.

ODTD léčivé látky **alirokumab o síle 75 mg** byla stanovena ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS217180/2015 (24) ve výši 5,3571 mg, frekvence dávkování intervalově.

DDD léčivé látky ALI byla WHO stanovena ve výši 5,4 mg (26).

Dle SmPC (1) je obvyklá počáteční dávka ALI 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL-C cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny (jednou měsíčně) podávaná subkutánně.

Klinická doporučení (4,5) konkrétní dávkování pro ALI neuvádí.

Ústav při výpočtu ODTD vycházel z dávkování 75 mg 1x za 14 dní, na den terapie pak připadá dávka: $75\text{mg}/14\text{dní}=5,3571\text{ mg/den}$.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD alirokumabu o síle 75 mg v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. b) a odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ve výši 5,3571 mg, frekvence dávkování 1x denně.

ODTD léčivé látky **alirokumab o síle 150 mg a 300 mg** byla stanovena ve správních řízeních vedených pod sp. zn.: SUKLS217185/2015 (28) a SUKLS282592/2020 (48) ve výši 10,7143 mg, frekvence dávkování intervalově.

DDD léčivé látky ALI byla WHO stanovena ve výši 5,4 mg (26).

Dle SmPC (1) je obvyklá počáteční dávka ALI 75 mg podaných subkutánně jednou za 2 týdny. U pacientů, u kterých je zapotřebí výraznější snížení LDL-C cholesterolu (> 60 %), může být počáteční dávka 150 mg podávaná jednou za 2 týdny nebo dávka 300 mg jednou za 4 týdny (jednou měsíčně) podávaná subkutánně.

Klinická doporučení (4,5) konkrétní dávkování pro ALI neuvádí.

Počáteční vyšší dávka ALI je určena pro pacienty s velmi vysokými vstupními hodnotami LDL-C a vysokém KV riziku, kdy je nutné dosáhnout maximálního účinku.

Ústav při výpočtu ODTD vycházel z dávkování 150 mg 1x za 14 dní, resp. 300 mg 1x za 4 týdny, na den terapie pak připadá dávka: $150\text{ mg}/14\text{dní}$, resp. $300\text{ mg}/28\text{dní}=10,7143\text{ mg/den}$.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD alirokumabu o síle 150 mg a 300 mg v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. b) a odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ve výši 10,7143 mg, frekvence dávkování intervalově.

Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2

Léčivé látky evolokumab a alirokumab nejsou zařazeny do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že uvedené léčivé látky svým složením, lékovou formou a klinickým použitím neodpovídají žádné skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav je nezařadil do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Maximální cenu

Ústav v tomto řízení neposuzoval změnu maximální ceny.

Podmínky úhrady

a) Stávající podmínky úhrady

Léčivé přípravky s obsahem EVO:

S

P: Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo
 - 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním,
- u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jakéhokoli statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 75 mg:

S

P: Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo
 - 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním,
- u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez rozvinutého kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku v sekundární prevenci.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Effekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 150 mg:

S

P: Alirokumab 150 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolémií nebo smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním, kteří mají i přes stávající vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukcí > 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Effekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 300 mg:

S

P: Alirokumab 300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolémií nebo smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním aterosklerotickým onemocněním, kteří mají i přes stávající vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukcí > 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jiného statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

b) Stanovené podmínky úhrady

Návrh účastníka řízení Amgen (změny oproti současnému stavu jsou zvýrazněny):

Léčivé přípravky s obsahem EVO:

L: KAR, INT, DIA, END, NEU, GER, NEF, GIT, KVM, J9

P: Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (**DLCNS 6 a více bodů nebo „Pravděpodobná diagnóza“ FH dle MedPed kritérií**) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (**ICHs, IM, ICHDK, CMP, TIA, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více**),

u kterých platí, že jejich stávající **maximálně tolerovaná** hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez **rozvinutého** kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém **kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním**. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – C je stále o více jak 20% vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich KV rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení

cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.

Návrh účastníka řízení Sanofi:

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 75 mg:

S

P: Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (**DLCNS 6 a více bodů nebo pravděpodobná diagnóza FH dle MedPed kritérií**) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním **kardiovaskulárním onemocněním (IM, ICHDK, CMP, TIA, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více)**,

u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolémie bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20% vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich KV rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu (**+/- 4 týdny**) terapie. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 150 mg:

S

P: Alirokumab 150 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolémií (**DLCNS 6 a více bodů nebo pravděpodobná diagnóza FH dle MedPed kritérií**) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním **kardiovaskulárním onemocněním (IM, ICHDK, CMP, TIA, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více)**,

kteří mají i přes stávající vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci > 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20% vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich KV rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 150 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu (**+/- 4 týdny**) terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 300 mg:

S

P: Alirokumab 300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (**DLCNS 6 a více bodů nebo pravděpodobná diagnóza FH dle MedPed kritérií**) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním **kardiovaskulárním onemocněním (IM, ICHDK, CMP, TIA, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více)**, kteří mají i přes stávající vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci > 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno. Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání**

ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20% vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich KV rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu **(+/- 4 týdny)** terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Stanovisko Ústavu:

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

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 a § 34 odst. 1 písm. a) až c) a odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil tyto podmínky úhrady (změny oproti stávajícímu stavu jsou uvedeny tučně):

Léčivé přípravky s obsahem EVO:

S

P: Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (**DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií**) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (**infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více**),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba **maximálně tolerovanou** dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez **manifestního** kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém **kardiovaskulárním** riziku **s manifestním kardiovaskulárním onemocněním**. Tato kritéria LDL cholesterolu platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na maximálně tolerované statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – cholesterolu je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie **(+/- 4 týdny)** při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 75 mg:

S

P: Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (**DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií**) nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (**infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více**),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba **maximálně tolerovanou** dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez **manifestního** kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém **kardiovaskulárním** riziku **s manifestním kardiovaskulárním onemocněním**. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie **(+/- 4 týdny)**. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

Léčivé přípravky s obsahem ALI o síle 150 mg a 300 mg:

S

P: Alirokumab 150 mg/300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (**DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií**) nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (**infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická**

choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

kteří mají, i přes stávající hypolipidemickou léčbu **maximálně tolerovanou** dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci více než 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří, i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu, stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. **Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.**

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení **dalšího** statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg/300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie **(+/- 4 týdny)** při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) nebo 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Odůvodnění podmínek úhrady:

Preskripční omezení:

Ústav nepřistoupil na návrh účastníků řízení, tj. na zrušení preskripčního omezení úhrady s omezením na specializovaná pracoviště, protože účastníci řízení nepředložili relevantní farmakoekonomické podklady pro vyhodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet pro cílovou skupinu pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL-C alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez manifestního KV onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém KV riziku s manifestním KV onemocněním.

Odborné důvody:

Na základě odborného hodnocení Ústav neshledal odborné důvody pro koncentraci předepisování PCSK9i pouze do specializovaných center. Uvolnění předepisování mimo specializovaná centra podpořily ve svých stanoviscích i odborné společnosti - ČSAT - stanovisko ze dne 23. 8. 2023 založené do spisu pod č.j. sukl198132/2023, ČIS ve stanovisku z téhož dne založené do spisu pod č. j. sukl203077/2023 a následně ve společném stanovisku ze dne 21. 5. 2024, založené do spisu pod č. j. sukl126864/2024.

Posuzované LP vstoupily do systému úhrad v roce 2018. Jedná se tedy o přípravky, které jsou v současné době již plně etablovány v klinické praxi v ČR, což dokládají aktuální doporučení i stanoviska odborných společností. Klinická doporučení nestanovují žádné limitace, co se týče odbornosti lékaře vedoucího hypolipidemickou terapii (4,7,22,30,36). Aktuálně v rámci předmětného revizního řízení (viz. výše) ČIS, ČKS a ČSAT vyslovily souhlas s rozšířením preskripčního omezení na další lékařské odbornosti. Odborné společnosti potvrdily, že zkušenosti od nás i ze zahraničí potvrdily velmi dobrou účinnost, příznivé ovlivnění celkové mortality a bezpečnost léčby PCSK9i a rozšíření preskripce pomůže zkvalitnit péči o rizikové pacienty.

Na základě vyjádření odborných společností ČKS a ČIS ve správním řízení SUKLS123881/2023, jehož předmětem byla změna preskripčního omezení LP LEQVIO (rozšíření preskripce na další lékařské odbornosti) Ústav nepovažuje za odborně odůvodněné rozšíření preskripčního omezení PCSK9i na odbornost KVM (lékař se zvláštní odbornou způsobilostí v oboru Klinická výživa a intenzivní metabolická péče). Odborné společnosti v rámci správního řízení SUKLS123881/2023 (27) uvedly, že těžiště práce této specializace je v intenzivní péči a v chronické péči o pacienty s malnutricí a jinými poruchami výživy, do jejíž spektra činnosti nepatří ani primární ani sekundární preventivní péče o pacienty s hypercholesterolemií (52).

Dle příbalové informace jsou posuzované přípravky určené pro podávání samotnými pacienty, tzn. není nutné omezení úhrady na podání při výkonu ambulantní péče. SmPC neuvádí žádná omezení, co se týče (specializace) indikujícího lékaře (1).

Lékařské odbornosti vymezené pro navrhované preskripční omezení jsou plně kompetentní k diagnostice a léčbě dyslipidemií, jak dokládají platná odborná doporučení a potvrzují i stanoviska odborných společností (2,4,36,37,59,60,61).

Data z klinické praxe dokládají příznivý bezpečnostní profil a tolerabilitu EVO i ALI, žádná nová bezpečnostní rizika se během sledování v běžné klinické praxi neobjevila (40).

Vzhledem k výše uvedenému Ústav dospěl k závěru, že z odborného hlediska, resp. hlediska bezpečnosti spojené s terapií PCSK9i neexistují důvody pro omezení preskripce pouze na specializovaná pracoviště (symbol „S“).

Indikační omezení:

Ústav přistoupil na návrhy účastníků řízení společnosti Sanofi a Amgen v části indikačních kritérií a upravil text indikačního omezení dle předložených návrhů. Navrhované změny nepovedou k rozšíření cílové skupiny pacientů, ale ke zpřesnění indikačních podmínek a k jejich jednoznačné interpretaci v klinické praxi, tak jak požadovali ve svém memorandu i odborné společnosti (41). Navrhované úpravy vychází z terminologie podložené aktuálními klinickými doporučeními (42). S ohledem na to, že změny v textu indikačního omezení jsou podloženy Společným stanoviskem revizních lékařů a odborných společností ČIS, ČKS a ČSAT k předepisování PCSK-inhibitorů (41), které je v klinické praxi již uplatňováno, stejně tak jako dalšími odbornými stanovisky (30, 42), nebudou mít uvedené změny vliv na počet pacientů indikovaných k léčbě PCSK9 inhibitory. K provedeným změnám Ústav uvádí následující:

a) Diagnóza heterozygotní familiární hypercholesterolémie

Původní text:

„...s heterozygotní familiární hypercholesterolemií nebo...“

Nový text:

„...s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ FH dle MedPed kritérií) ...“

Zpřesnění diagnózy FH. V klinické praxi v ČR se pro co nejpřesnější diagnózu FH používá komplex diagnostických kritérií zahrnující informace z rodinné i osobní anamnézy jedince, jeho fyzikální i laboratorní vyšetření a výsledek DNA analýzy, je-li k dispozici. Dle projektu MedPed (Make early diagnosis to Prevent early deaths), který funguje pod záštitou ČSAT, je v diagnóze FH nejvíce používán skórovací systém pravděpodobnosti onemocnění DLNC (Dutch Lipid Network Criteria). Diagnóza FH je jistá při stavu skóre >8 bodů, pravděpodobná při skóre 6–8 bodů a možná při skóre 3–5 bodů. Skórovací systém DLNC je v klinické praxi při diagnóze FH používán již nyní, uvedená změna tedy nebude mít vliv na počet pacientů indikovaných k léčbě PCSK9i (30,42,43,53). Použití skórovacího systému DLNC pro diagnostiku FH je součástí společného memoranda VZP a odborných společností z roku 2023 a je tedy v klinické praxi již uplatňováno (53).

Tab. Skórovací systém DLNC (43)

Tab. 3. Dutch Lipid Network Criteria pro diagnózu familiární hypercholesterolémie [11].

Kritérium	Popis	body
rodinná anamnéza	1. st. příbuzný s předčasnou ICHS (m < 55 let, ž < 60 let) nebo vaskulárním onemocněním nebo 1. st. příbuzný s LDL-c > 95. percentilem	1
	1. st. příbuzný se šlachovými xantomy a/nebo arcus lipoides corneae nebo děti pod 18 let s LDL-c > 95. percentilem	2
osobní anamnéza	má předčasnou manifestaci ICHS (m < 55 let, ž < 60 let)	2
	má předčasnou manifestaci cerebrovaskulární nebo periferní aterosklerotické komplikace (m < 55 let, ž < 60 let)	1
fyzikální vyšetření	šlachové xantomy	6
	arcus lipoides corneae ve věku do 45 let	4
laboratorní vyšetření (HDL-c a TG v normě)	LDL-c nad 8,5 mmol/l	8
	LDL-c 6,5–8,4 mmol/l	5
	LDL-c 5,0–6,4 mmol/l	3
	LDL-c 4,0–4,9 mmol/l	1
DNA analýza	prokázaná mutace v genu pro LDL receptor, apolipoprotein B nebo PCSK9	8

V každé z kategorií – rodinná a osobní anamnéza, fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření a DNA analýza je zvolena jen jedna – nejvyšší možná bodová hodnota. Diagnóza FH je jistá při stavu skóre > 8 bodů, pravděpodobná při skóre 6–8 bodů a možná při skóre 3–5 bodů.

ICHS – ischemická choroba srdeční, m – muž, ž – žena, LDL-c – LDL cholesterol, HDL-c – HDL cholesterol, TG – triglyceridy, PCSK9 – proprotein konvertáza subtilizin/kexin typu 9

Samotných 8 bodů může být dosaženo např. při prokázané mutaci v genu pro LDL receptor, apolipoprotein B nebo PCSK9 nebo při hladinách LDL-C nad 8 mmol/l. Ale v souladu s klinickými doporučeními není genetické testování mutace pro potvrzení FH nutné. Výsledek molekulárně genetického vyšetření, ať již pozitivní či negativní, nemá přímý faktický vliv na léčbu pacienta. V tomto případě jsou hlavním vodítkem rodinná anamnéza a laboratorní vyšetření, proto je diagnóza označována jako „pravděpodobná“ (3,4,35).

Skórovací systém MedPed přiřadí každému pacientovi jistou pravděpodobnost, se kterou může být postižen FH (proto termín „pravděpodobná“ diagnóza). Pacienti, v jejichž rodině se již vyskytuje FH, mají odlišné hranice LDL-C rozhodné pro diagnózu FH, a to v závislosti na svém stupni příbuznosti k nemocnému s prokázanou FH a v závislosti na věku ve které byl odběr krve bez léčby proveden (30,41,43). FH je diagnostikována, pokud koncentrace celkového-cholesterolu a LDL-C překročí nastavené cut-off hodnoty (uvedené v tabulce níže). Ústav opět zdůrazňuje, že pacienti s FH, ať již s pravděpodobnou nebo jistou diagnózou, jsou ve velmi vysokém riziku KVO a

oddalování účinné léčby, přispívající ke snížení hladin LDL-C, vede u těchto pacientů k předčasné klinické manifestaci aterosklerózy a úmrtí již v mladém věku (43).

Tab. MedPed kritéria (43)

Tab. 1. MedPed kritéria: koncentrace LDL cholesterolu v mmol/l (a celkového cholesterolu) rozhodné pro stanovení diagnózy FH. Podmínkou je normální triglyceridemie a vyloučená sekundární příčina hypercholesterolemie.

Věk	Stupeň příbuznosti			Obecná populace	100% pravděpodobnost
	první	druhý	třetí		
< 20	4,0 (5,7)	4,3 (5,9)	4,4 (6,2)	5,2 (7,0)	6,2
20–29	4,4 (6,2)	4,7 (6,5)	4,8 (6,7)	5,7 (7,5)	6,7
30–39	4,9 (7,0)	5,2 (7,2)	5,4 (7,5)	6,2 (8,8)	7,2
> 39	5,3 (7,5)	5,6 (7,8)	5,8 (8,0)	6,7 (9,3)	7,8

b) Definice manifestního kardiovaskulárního onemocnění

Původní text:

„..... s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním, ...“

Nový text:

„..... s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více)“

Zpřesnění definice manifestního kardiovaskulárního onemocnění. Jednoznačná definice prokázaného kardiovaskulárního omezení vychází z platných klinických doporučení. Manifestní KVO zahrnuje přesně definované klinické stavy - infarkt myokardu, ischemickou chorobu dolních končetin, cévní mozkovou příhodu, tranzitorní ischemickou ataku, tepennou revaskularizaci, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více, tj. stavy, které predikují vysoké nebo velmi vysoké riziko KV onemocnění. Pojem „manifestní KVO“ je zároveň synonymem pro sekundární prevenci, proto v textu indikačního omezení nahradí pojem sekundární prevence (2,5,30,36).

Definici manifestního KVO poprvé zpřesnilo memorandum z roku 2023 mezi VZP a zástupci odborných společností (53) a je tedy v klinické praxi již uplatňováno.

c) Odstranění definice vysoce intenzivní hypolipidemické terapie

Původní text:

„...u kterých platí, že jejich stávající vysoce intenzivní hypolipidemická léčba nebyla dostatečně účinná...“

„Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jakéhokoliv statinu, v kombinaci s dalším hypolipidemikem jako je ezetimib, v případě statinové intolerance hypolipidemikem v monoterapii, pokud je indikováno.“

Nový text:

„...u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebyla dostatečně účinná ...“

Definici „Vysoce intenzivní hypolipidemická terapie“ navrhuje účastník Amgen vypustit. Ústav s tímto návrhem souhlasí, protože pojem „maximálně tolerovaná hypolipidemická léčba“ v souladu s platnými doporučeními i postupy v klinické praxi v ČR plně definuje stav, kdy je u pacienta možné použít nejen maximálně účinné dávky rosuvastatinu v dávce 20-40 mg nebo atorvastatinu v dávce 40 - 80 mg, ale i jiný statin v maximálně tolerované dávce v kombinaci s ezetimibem. Tento klinický postup je v případě rozhodování o indikaci PCSK9i již aplikován, takže odstraněním definice vysoce intenzivní hypolipidemické terapie z textu indikačního omezení nedojde k nárůstu počtu léčených pacientů (2,5,36,42).

Zároveň tím dochází k sladění s definicí statinové intolerance, která je definována jako intolerance alespoň dvou jakýchkoliv statinů (2).

d) Upřesnění definice statinové intolerance

Dle mezinárodního konsenzu je statinová intolerance definována (44):

„Statin intolerance is defined as one or more adverse effects associated with statin therapy, which resolves or improves with dose reduction or discontinuation, and can be classified as complete inability to tolerate any dose of a statin or partial intolerance, with inability to tolerate the dose necessary to achieve the patient-specific therapeutic objective. To classify a patient as having statin intolerance, a minimum of two statins should have been attempted, including at least one at the lowest approved daily dosage.“

Účastník řízení Sanofi navrhuje do textu definujícího statinovou intoleranci přidat slovní spojení „dalšího statinu“ v původním textu „...a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu.“ Navrhovaná úprava jen upřesňuje stav, že při intoleranci má být prokázána intolerance na 2 různé statiny. Někteří pacienti mohou tolerovat nižší dávky daného statinu nebo alternativní dávkovací schéma, v tomto případě se pak nejedná o statinovou intoleranci (41,42,44,45).

e) Upřesnění nevyužití ezetimibu

Původní text:

„Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů.“

Nový text:

„Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich KV rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být opět relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – C je stále o více jak 20% vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich KV rizika.“

Jedná se o zpřesnění klinického stavu, kdy je možné vynechat z hypolipidemické léčby ezetimib, tak jak je v klinické praxi při předepisování PCSK9i již aplikováno. Noví pacienti s hladinou LDL-C nad 50 % jejich cílové hodnoty v dané kategorii rizika potřebují intenzivní hypolipidemickou terapii pro účinnou redukci hladin LDL-C na cílové hodnoty. U pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem je nezbytné co nejrychlejší snížení expozice aterogenním lipoproteinům pro snížení rizika nežádoucích kardiovaskulárních příhod. Jako první se do léčby nasadí statiny

v maximální tolerované dávce. Pokud však ani tato dávka statinů nevede k dosažení cílových hladin pro danou kategorii rizika, nemají tito pacienti z přidání ezetimibu další prospěch, protože snížení LDL-C o dalších 20 % by bylo stále nedostatečné pro dosažení cílových hodnot LDL-C a jen by se prodlužovala doba, kdy by se pacient nacházel ve vysokých hladinách LDL-C a zvýšeném riziku. To stejné platí i pro pacienty, kteří jsou již na MTD statinů a jejich LDL-C je stále nad 20 % od cílové hladiny. V tomto případě je medicínsky odůvodněné přistoupit okamžitě k terapii PCSK9 inhibitory pro rychlé dosažení terapeutických cílů a v klinické praxi se tak již postupuje (30,35,41,42).

f) Změna doby pro přehodnocení léčby ALI a EVO

Ústav přistoupil na doplnění časového intervalu pro přehodnocení léčby, která dle stávajícího textu indikačního omezení činí 24. týden. Účastník řízení Sanofi požaduje úpravu na dobu „24. týden (+/- 4 týdny)“. Dle doporučených postupů je po započetí hypolipidemické léčby její kontrola doporučena v 8. týdnu s časovým intervalem +/- 4 týdny a reevaluace ve stejném časovém intervalu. Ústav je toho názoru, že požadovaná změna nebude mít dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění, protože někteří pacienti budou objednáni na dřívější kontrolu a jiný podle časových možností na pozdější. Ve výsledku lze tedy předpokládat neutrální dopad. Stanovení určitého intervalu pro přehodnocení léčby přispěje k lepšímu plánování kontrol ze strany ošetřujícího lékaře i pacienta s ohledem na vytíženost lékařů i časové možnosti pacientů. S ohledem na terapeutickou zaměnitelnost LP REPATHA a PRALUENT Ústav tuto změnu provedl nejen u LP PRALUENT s obsahem alirokumabu, ale také u LP REPATHA s obsahem evolokumabu.

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 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory základní úhradu** ve výši 267,8266 Kč za ODTD.

Základní úhrada vychází z referenčního přípravku REPATHA 140MG INJ SOL PEP 2X1ML I.

Léčivé přípravky PCSK9 inhibitory 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 v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků byly zařazeny léčivé přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 4. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků dostupných 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 4. čtvrtletí 2024.

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
--------------	------	----------------------	--------------	-------------------	------

evolokumab	10,0000 mg	REPATHA 140MG INJ SOL PEP 2X1MLI	7 499,14614000 Kč	28,00000000	Maďarsko
------------	-------------------	----------------------------------	--------------------------	--------------------	-----------------

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **evolokumab** (ODTD 10,0000 mg)

Frekvence dávkování: 140 mg 1x za 2 týdny

Interval: od 70 mg do 280 mg

10 mg (ODTD) 267,8266 Kč (7499,14614000 Kč/28,00000000)

140 mg (výchozí pro ODTD) 3749,5724 Kč (267,8266 Kč/10*140)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **alirokumab 75 mg** (ODTD 5,3571 mg)

Frekvence dávkování: 75 mg 1x za 2 týdny

Interval: od 37,5 mg do 150 mg

5,3571 mg (ODTD) 267,8266 Kč

75 mg (výchozí pro ODTD) 3749,6024 Kč (267,8266 Kč/5,3571*75)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **alirokumab 150 mg** (ODTD 10,7143 mg)

Frekvence dávkování: 150 mg 1x za 2 týdny

Interval: od 75 mg do 300 mg

10,7143 mg (ODTD) 267,8266 Kč

150 mg (výchozí pro ODTD) 3749,5674 Kč (267,8266 Kč/10,7143*150)

300 mg 7499,1348 Kč (267,8266 Kč/150*300)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu dle 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 5,12 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných ve Švédsku a Nizozemsku.

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

Žádná z léčivých látek v posuzované skupině není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

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

Kód SÚKL	Název LP	Doplňek názvu LP	Výše úhrady pro konečného spotřebitele za balení (Kč)
0186952	PRALUENT	150MG INJ SOL PEP 2X1ML I	9 471,95
0249869	PRALUENT	300MG INJ SOL PEP 1X2ML II	9 471,95
0186946	PRALUENT	75MG INJ SOL PEP 2X1ML I	9 472,03
0210922	REPATHA	140MG INJ SOL PEP 2X1ML	9 471,96

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno 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 přípravků odhaduje Ústav neutrální dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění. Odhad byl zpracován na základě spotřeb přípravků za rok 2021 a porovnání s úhradou platnou k 1. 1. 2022.

Vzhledem k tomu, že revizi úhrad Ústav zahájil v roce 2022, je jako srovnávací úhrada před začátkem revize brána úhrada uvedená v Seznamu cen a úhrad k 1. 1. 2022. 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 léčivého přípravku	doplňek názvu
0186952	PRALUENT	150MG INJ SOL PEP 2X1ML I

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 PCSK9 inhibitory.**

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 PCSK9 inhibitory, 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 7 499,13 Kč.**

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

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

S

P: Alirokumab 150 mg/300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

kteří mají, i přes stávající hypolipidemickou léčbu maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci více než 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří, i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu, stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg/300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) nebo 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Odůvodnění:

Ústav nezměnil podmínky úhrady uvedeného léčivého přípravku z důvodů, jenž jsou podrobně uvedeny v části „Stanovení podmínek úhrady“.

K výroku 3.

Ústav léčivý přípravek:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňek názvu
0249869	PRALUENT	300MG INJ SOL PEP 1X2ML II

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 PCSK9 inhibitory.**

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. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory, 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 7 499,13 Kč.**

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

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

S

P: Alirokumab 150 mg/300 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

- 1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo
- 2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více), kteří mají, i přes stávající hypolipidemickou léčbu maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, stále výrazně zvýšený LDL cholesterol vyžadující redukci více než 60 %, tudíž dávka alirokumabu 75 mg by nebyla dostatečně účinná nebo kteří, i přes minimálně 3měsíční léčbu pomocí dávky 75 mg alirokumabu, stále nedosahují cílových hodnot LDL dle platných doporučených postupů.

Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti) může být u nových pacientů vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou dle jejich

kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL-C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby.

Úhrada alirokumabu 150 mg/300 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 150 mg 1x za 14 dní nebo 2 subkutánní injekce 150 mg (tzn. jednorázová dávka 300 mg) nebo 1 subkutánní injekce 300 mg 1x za 4 týdny, resp. za měsíc.

Odůvodnění:

Ústav nezměnil podmínky úhrady uvedeného léčivého přípravku z důvodů, jenž jsou podrobně uvedeny v části „Stanovení podmínek úhrady“.

K výroku 4.

Ústav léčivý přípravek:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňk názvu
0186946	PRALUENT	75MG INJ SOL PEP 2X1ML I

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 PCSK9 inhibitory.**

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. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků PCSK9 inhibitory, 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 7 499,20 Kč.**

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

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

S

P: Alirokumab 75 mg je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Tato kritéria LDL platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na intenzivní statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – C je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie alirokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada alirokumabu 75 mg je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedosažení cílových hodnot LDL-C ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny). Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena 1 subkutánní injekce 75 mg 1x za 14 dní.

Odůvodnění:

Ústav nezměnil podmínky úhrady uvedeného léčivého přípravku z důvodů, jenž jsou podrobně uvedeny v části „Stanovení podmínek úhrady“.

K výroku 5.

Ústav léčivý přípravek:

kód SUKL	název léčivého přípravku	doplňk názvu
0210922	REPATHA	140MG INJ SOL PEP 2X1ML

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 PCSK9 inhibitory.**

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. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých

přípravků PCSK9 inhibitory, 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 7 499,14 Kč.**

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

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

S

P: Evolokumab je hrazen u pacientů adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a to:

1) s heterozygotní familiární hypercholesterolemií (DLCNS 6 a více bodů nebo „pravděpodobná diagnóza“ familiární hypercholesterolemie dle MedPed kritérií) nebo

2) s nefamiliární hypercholesterolemií či smíšenou dyslipidemií ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické postižení karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více),

u kterých platí, že jejich stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem, nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL cholesterolu alespoň 3,1 mmol/l v případě heterozygotní familiární hypercholesterolemie bez manifestního kardiovaskulárního onemocnění, nebo alespoň 2,5 mmol/l u pacientů ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku s manifestním kardiovaskulárním onemocněním. Tato kritéria LDL cholesterolu platí i pro úhradu u pacientů, u kterých je léčba statinem prokazatelně kontraindikována či netolerována.

Nevyužití ezetimibu v rámci stávající hypolipidemické terapie musí být medicínsky zdůvodněno ve zdravotnické dokumentaci pacientů. Relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu v kombinaci se statiny (kromě jeho kontraindikace nebo nesnášenlivosti), může být u nových pacientů, vyžadujících vysoce intenzivní hypolipidemickou léčbu, např. počáteční hladina LDL-C více než 50 % nad cílovou hladinou pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika. Pro skupinu pacientů, kteří již jsou na maximálně tolerované statinové léčbě, ale bez kombinace s ezetimibem, i když tento by pro ně mohl být indikován, může být relevantním medicínským důvodem pro nepodání ezetimibu fakt, že stávající dosažená hladina LDL – cholesterolu je stále o více jak 20 % vyšší než cílová hladina pro léčbu dle jejich kardiovaskulárního rizika.

Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení dalšího statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie.

Efekt terapie evolokumabem je pravidelně hodnocen, prvně zaznamenán v klinické dokumentaci nejpozději 12 týdnů po zahájení léčby. Úhrada evolokumabu je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL cholesterolu o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie (+/- 4 týdny) při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-C. Z prostředků veřejného zdravotního pojištění je hrazena maximálně dávka 140 mg 1x za 14 dní.

Odůvodnění:

Ústav nezměnil podmínky úhrady uvedeného léčivého přípravku z důvodů, jenž jsou podrobně uvedeny v části „Stanovení podmínek úhrady“.

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

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

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

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