



Vyvěšeno dne: 30. 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 § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl. 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 stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272413	ALTUVOCT	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272414	ALTUVOCT	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272415	ALTUVOCT	750IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272416	ALTUVOCT	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272417	ALTUVOCT	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272418	ALTUVOCT	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272419	ALTUVOCT	4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

zahájeném dne 21. 8. 2024 na základě žádosti společnosti:

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ),

IČ: 556038-9321

SE-112 76 Stockholm,

Švédské království

Zastoupena:

Intl. Pharma Consulting, s.r.o.,

IČ: 27888177

Konviktská 297/12, 110 00 Praha 1 – Staré Město

(dále jen „žadatel“ nebo „Swedish Orphan“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS211494/2024, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

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 3

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 3

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 3

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 3

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 3

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 3

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 41197518

a provedeném dle ustanovení § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272413	ALTUVOCT	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 6 239,50 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 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 **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

2. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272414	ALTUVOCT	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 12 479,00 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

3. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272415	ALTUVOCT	750IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 18 718,50 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

4. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272416	ALTUVOCT	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 24 958,00 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

5. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272417	ALTUVOCT	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 49 916,00 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

6. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272418	ALTUVOCT	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 74 874,00 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

7. léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272419	ALTUVOCT	4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 99 832,00 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění

Dne 21. 8. 2024 byla Ústavu doručena žádost účastníka Swedish Orphan o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272413	ALTUVOCT	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272414	ALTUVOCT	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272415	ALTUVOCT	750IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272416	ALTUVOCT	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272417	ALTUVOCT	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272418	ALTUVOCT	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
0272419	ALTUVOCT	4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

(dále jen LP ALTUVOCT“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení sp. zn. SUKLS211494/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhopat důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne 28. 8. 2024 Ústav pod č. j. sukl217966/2024 obdržel podání žadatele obsahující doplnění výsledků farmakoekonomických analýz s navrženou limitací nákladů. Toto podání bylo do spisu založeno v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 30. 8. 2024 Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl219160/2024 cenové reference a podklady pro stanovení výše a podmínek úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 1. 11. 2024 Ústav vyzval žadatele k součinnosti poskytování informací spočívající v doplnění klinických i farmakoekonomických podkladů. K tomu mu usnesením č. j. sukl281153/2024 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 7. 11. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl287078/2024 žádost účastníka Swedish Orphan o přerušení správního řízení, a to nejpozději do 2. 12. 2024 nebo do doby vyjádření se k výše uvedené výzvě k součinnosti poskytování informací a doplnění podkladů ze strany žadatele podle toho, která situace nastane dříve. Důvodem k přerušení předmětného správního řízení je shromáždění a zpracování Ústavem požadovaných podkladů.

Dne 7. 11. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl287236/2024 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 3. 12. 2024 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 3. 12. 2024 pokračuje v předmětném správním řízení (č. j. sukl314813/2024).

Dne 6. 12. 2024 Ústav pod č. j. sukl320140/2024 a sukl320371/2024 obdržel odpověď žadatele na výše uvedenou výzvu k součinnosti poskytování informací, ve které doplňuje klinické podklady a analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Část podání (č. j. sukl320794/2024) byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 19. 2. 2025 vydal Ústav pod č. j. sukl61852/2025 hodnotící zprávu (HZ), ve které po provedeném zhodnocení žádosti a na základě posouzení shromážděných důkazů navrhl nestanovit LP ALTUVOCT úhradu v předmětné indikaci, protože nebylo prokázáno, že LP ALTUVOCT splňují podmínky účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl61854/2025 ze dne 19. 2. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedená podání.

Dne 21. 2. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl64746/2025 žádost účastníka Swedish Orphan o přerušení správního řízení do doby nutné pro jednání se zdravotními pojišťovnami, nejpozději však do 21. 3. 2025. Důvodem k přerušení předmětného správního řízení je shromáždění a zpracování Ústavem požadovaných podkladů.

Dne 21. 2. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl65059/2025 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 11. 3. 2025 Ústav pod č. j. sukl89073/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém nesouhlasí s uvažovanými náklady na komparátora (LP ELOCTA) vycházející z průměrné dávky 85,4 IU/kg/týden v ramenu 1 studie A-LONG. Dle reálných dat z registru Českého národního hemofilického programu (ČNHP) byla průměrná týdenní dávka EHL přípravků s obsahem koagulačního faktoru VIII výrazně nižší, a to 66,77 IU/kg/týden. Průměrná dávka u pacienta 75 kg tak činí 715 U/den v profylaxi krvácení u dospělých osob s těžkou hemofilií A.

K tomu Ústav uvádí, že v základním scénáři setrvává na použití průměrné dávky pro komparátor (LP ELOCTA) dle klinické studie A-LONG. Ústav pro posouzení komparativní účinnosti a bezpečnosti vychází standardně z dat posuzovaných klinických studií, protože zajišťují určitou míru validity. Česká hematologická společnost ČLS JEP (ČHS)²¹ v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS128643/2019 uvedla, že data z registru sice odráží stávající situaci, ale většina dospělých na profylaktické léčbě je v klinické praxi ve srovnání s národními i mezinárodními doporučeními poddávkována. Důvodem není nedostatek či nedostupnost koncentrátů faktorů, ale stav, kdy si pacient nemůže nebo nechce lék aplikovat více, než 2 x týdně. Z toho důvodu Ústav pro účely validního zhodnocení komparativní účinnosti vychází z dávkování podloženého klinickými studiemi. V rámci alternativních scénářů jsou pak zohledněny i jiné výše průměrné dávky komparátoru.

Dne 13. 3. 2025 Ústav pod č. j. sukl91105/2025 obdržel podání neúčastníků řízení odborných společností ČHS a České společnosti pro trombózu a hemostázu (ČSTH) ze dne 9. 3. 2025. Odborné společnosti souhlasí se stanoviskem Ústavu týkajícím se účinnosti a bezpečnosti přípravku efanesoctocog alfa (EFA) a potvrzují, že účinnost EFA a emicizumabu je minimálně srovnatelná. Nicméně z dosavadní klinické praxe i z publikovaných dat je zřejmé, že vyšší plazmatické koncentrace faktoru FVIII poskytují vyšší míru ochrany a předcházení tzv. „průlomovým krvácením“. Upozorňují rovněž na zásadní rozdíl mezi oběma preparáty, kdy při krvácení a/nebo během operačních výkonů nelze emicizumab k léčbě krvácení použít a je naopak nutné použít faktorovou léčbou, což opět svědčí proti plné srovnatelnosti faktorové a nefaktorové léčby.

Z výše uvedených důvodů společnost zásadně nesouhlasí s navrhovanými podmínkami úhrady, které jsou dle jejich názoru v kontradikci s registrovanou indikací posuzovaných léčivých přípravků. Omezení na těžkou formu hemofilie A by mimo jiné znevýhodnilo osoby s ostatními formami hemofilie, které v současné době (i podle dat registru ČNHPP) mohou trpět srovnatelným počtem krvácení. Sám Ústav uvádí, že cílová hodnota plazmatické koncentrace (tzv. trough level) je dle Doporučení WFH (3. verze z roku 2020) doporučována min 3 — 5 %. Je nutno zdůraznit, že uvedené doporučení zohledňuje pouze v té době dostupné léčebné možnosti, s vědomím toho, že takto navrhovaná hladina není optimální. Je tedy zřejmé, že např. osoby se středně těžkou hemofilií A (hladina FVIII v rozmezí 1-5 %) by byly diskriminovány tím, že by jim byl znemožněn přístup k moderní a efektivní léčbě, což je odborně i eticky neobhájitelné.

Společnosti rovněž upozorňují, že s ohledem na publikovanou efektivitu léčby akutních krvácivých epizod přípravkem EFA, kdy pouze jedna dávka EFA je dostatečná pro léčbu 97 % (resp. 95 % u dětí) krvácivých epizod, jeví se tento přípravek jako velmi vhodný i pro tzv. on—demand léčbu, která se typicky používá u pacientů se středně závažnou a mírnou formou hemofilie. I zde platí, že Ústavem navrhované podmínky úhrady by neoprávněně vyloučily významnou skupinu pacientů se středně závažnou a mírnou formou hemofilie A z možnosti léčby přípravkem EFA.

Proto společnosti navrhuje, aby podmínky úhrady byly stanoveny nediskriminačně, tzn. aby zahrnovaly všechny pacienty trpící hemofilií A bez rozdílu tíže onemocnění v souladu se stávající klinickou praxí a indikací přípravku EFA dle SPC.

K tomu Ústav uvádí, že přistoupl na námitku odborné společnosti a v indikačním omezení nebude uvedeno, že je léčivý přípravek určen pouze pro pacienty s těžkou HA. Ústav stejným způsobem postupoval ve správním řízení při stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP ELOCTA, vedeném pod sp. zn. SUKLS127129/2016. Odstranění podmínky úhrady pouze pro těžkou formu HA je medicínsky odůvodněné. Klinická doporučení uvádí, že profylaxe je indikována u těžkých hemofiliků (případně s vyšší hladinou FVIII, pakliže je spojena s fenotypovými projevy těžké hemofilie), protože pouze rutinní profylaxe zajistí dostatečnou prevenci vůči krvácení. Data z registru ČNHPP rovněž dokládají léčbu pacientů se středně závažnou HA profylaktickým režimem. Rovněž SmPC posuzovaných léčivých přípravků ve schválených indikacích nespecifikuje tíži hemofilie.

U pacientů se středně těžkou HA (tedy s vyšší hladinou FVIII než 1 %), ale závažnými krvácivými projevy, lze přepokládat kvalitativně stejný benefit v účinnosti EFA (podobně jako u jiných substitučních FVIII), protože ne u všech pacientů se středně závažnou HA a vyššími hladinami endogenního FVIII musí být zajištěna dostatečná ochrana proti krvácení a fenotypově se projevují jako pacienti s těžkou HA. Rutinní profylaxe u těchto pacientů se středně těžkou HA zajistí dostatečný nárůst hladiny FVIII stejným mechanismem jako u těžké HA, aby mohlo být dosaženo snížení míry krvácení a v dlouhodobém horizontu lepší ochrana muskuloskeletárního aparátu.

Ústav zároveň upřesňuje, že text indikačního omezení nevylučuje z úhrady pacienty na on-demand léčbě, protože úhrada je vymezena i pro léčbu krvácení a klinické poklady dokládají účinnost a bezpečnost i u pacientů s HA na on-demand léčbě^{9,12}.

Dne 13. 3. 2025 Ústav pod č. j. sukl91560/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém se vyjadřuje k HZ a doplňuje informace týkající se nepřímého srovnání (MAIC) oproti LP HEMLIBRA (konkrétně analýzu senzitivity) a dále informace, které Ústav v HZ označil za nepřezkoumatelné. Doplněny jsou další scénáře nákladové efektivity a také

žadatel upozorňuje na skutečnost, že Ústav v HZ nevyhodnotil všechny důkazy, které již žadatel předložil, např. CMA předloženou v rámci obchodního tajemství. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl91953/2025).

K tomu Ústav uvádí, že vzal uvedené podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 14. 3. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 13. 3. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení (č. j. sukl92329/2025).

Dne 24. 3. 2025 Ústav pod č. j. sukl103321/2025 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém žádá o zohlednění vyjádření žadatele a stanoviska odborné společnosti ČHS k navrženým podmínkám úhrady v nové hodnotící zprávě.

Ústav vzal podání na vědomí.

Dne 31. 3. 2025 Ústav pod č. j. sukl113090/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém sděluje, že ukončil jednání s účastníkem Svaz a zasílá odkaz na smlouvu v Registru smluv. Zároveň žádá o vydání další hodnotící zprávy, ve které bude tato skutečnost reflektována.

Ústav vzal podání na vědomí a přistoupil k vydání další hodnotící zprávy.

Dne 13. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl180053/2025 vydal druhou hodnotící zprávu (2.HZ), ve které po provedeném zhodnocení žádosti a na základě posouzení shromážděných důkazů navrhl nestanovit LP ALTUVOCT úhradu v předmětné indikaci, protože nebylo prokázáno, že LP ALTUVOCT splňuje podmínky účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl180060/2025 ze dne 13. 5. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 15. 5. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl183942/2025 žádost účastníka Swedish Orphan o přerušení správního řízení do doby nutné pro jednání s účastníkem VZP, nejpozději však do 9. 6. 2025.

Dne 15. 5. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl184007/2025 dle požadavku účastníka Swedish Orphan předmětné správní řízení přerušil.

Dne 29. 5. 2025 Ústav pod č. j. sukl207470/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém upozornil na nejistotu spojenou s cílovou populací vhodnou k léčbě EFA podle navrhovaného indikačního omezení. K hodnocení účinnosti u pacientů s lehčí formou hemofilie A (středně těžkou formou: 1-5 % FVIII a lehkou formou: 5-40 % FVIII) dle účastníka VZP nejsou k dispozici žádná klinická data. Britská agentura NICE doporučila EFA k profylaxi a léčbě pacientů pouze s těžkou hemofilií A (s hladinou FVIII <1 %).

K tomu Ústav uvádí, že v souladu s návrhem žadatele ze dne 13. 6. 2025 vymezil úhradu v indikačním omezení pouze pro pacienty s těžkou formou HA. Uvedená změna nemá vliv na změnu hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet uvedené v druhé hodnotící zprávě.

Dále účastník VZP považuje za nezbytné, aby správní řízení zahrnovalo aktualizaci farmakoekonomických analýz, které by zohlednily nově navrhované znění podmínek úhrady. Účastník VZP je toho názoru, že absenci této

aktualizace nelze akceptovat a spokojit se pouze s odborným odůvodněním rozšíření podmínek úhrady (jak tomu bylo např. ve správním řízení sp. zn. SUKLS127129/20216 s LP ELOCTA). V navrhovaných podmínkách úhrady účastník VZP spatřuje nejistotu nejen v počtu léčených pacientů, ale také ve vyčíslení efektivity léčby u pacientů s hladinou FVIII >1 %.

K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že cílová skupina pacientů se ve třetí hodnotící zprávě nemění oproti první hodnotící zprávě, tj. již zahrnuje pouze pacienty s těžkou HA, Ústav se potenciální aktualizací farmakoekonomických podkladů nezabývá.

Účastník VZP spatřuje velkou nejistotu v odhadu velikosti cílové populace 117 – 163 léčených pacientů v prvních 5 letech) a domnívá se, že vynechání pacientů s vyšší hladinou faktoru VIII významně podhodnocuje skutečný dopad na rozpočet. Dále považuje za nezbytné navrhované rozšíření cílové populace zahrnout do všech relevantních farmakoekonomických analýz.

K tomu Ústav uvádí, že cílová populace nyní zahrnuje jen pacienty se závažnou formou HA, nedochází k rozšíření cílové populace a velikost cílové populace pro účely hodnocení dopadu na rozpočet není třeba aktualizovat.

Účastník VZP uvádí, že mezi roky 2015-2024 došlo k extenzivnímu nárůstu nákladů na léčbu hemofilie z 523,5 mil. Kč v roce 2015 na více než 1 mld. Kč v roce 2024, a to i přesto, že počet léčených hemofiliků byl v roce 2024 o 22 % nižší než v roce 2015. Účastník VZP zároveň informuje, že zahájil se žadatelem jednání ohledně uzavření smluvních ujednání limitujících náklady na léčbu předmětnými léčivými přípravky.

K tomu Ústav uvádí, že není kompetentní se vyjádřit k managementu léčby HA u prostředí klinické praxe v ČR. Dle dat z Českého národního hemofilického programu je však možné konstatovat, při srovnání dat z roku 2017 a 2024, že počet pacientů s HA se významně nezměnil (645 vs. 647), ale vzrostl počet pacientů užívajících profylaxi (u dospělých pacientů 59,3 % vs. 81,5 %), s čímž může souviset nárůst spotřeby faktorů, ale zároveň se to promítlo do významného poklesu ABR u dospělých pacientů, průměrné ABR u pacientů s těžkou HA léčených profylaxi v roce 2024 bylo u dětí 2,4, u dospělých 1,1. V roce 2017 bylo průměrné ABR u dospělých cca 3 a u dětí 2,4. Spotřeba faktorů je odrazem vysokého standardu péče o hemofilika v klinické praxi v ČR. Snížení počtu ABR pak vede k nižším nákladům v jiném segmentu péče, které tak nejsou reflektovány ve výdajích na farmakoterapii^{23,24}.

Dne 10. 6. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 10. 6. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 12. 6. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl228473/2025 opakovanou žádost účastníka Swedish Orphan o přerušení správního řízení do doby nutné pro jednání s účastníkem VZP, nejpozději však do 30. 6. 2025.

Dne 12. 6. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl229539/2025 předmětné správní řízení přerušil dle požadavku žadatele.

*Vzhledem k žádosti účastníka Swedish Orphan ze dne 18. 6. 2025 Ústav vyrozumívá účastníky řízení, že **ode dne 18. 6. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.***

Dne 13. 6. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl231412/2025 žádost účastníka Swedish Orphan o změnu obsahu podání spočívající ve změně indikačního omezení.

Dne 16. 6. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl234625/2025 požadovanou změnu obsahu podání povolil.

Dne 18. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl240025/2025 obdržel podání účastníka Swedish Orphan, ve kterém žádá, aby Ústav zohlednil výše uvedenou změnu obsahu podání spočívající ve změně požadovaného indikačního omezení a

vydal v předmětném správním řízení v pořadí třetí hodnotící zprávu, která bude reflektovat danou skutečnost. Účastník VZP přistoupí k podpisu cenového ujednání nejdříve po vydání další hodnotící zprávy.

Ústav vzal podání na vědomí a přistoupil k vydání další hodnotící zprávy.

Dne 23. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl245734/2025 vydal třetí hodnotící zprávu (3.HZ), ve které po provedeném zhodnocení žádosti a na základě posouzení shromážděných důkazů navrhl nestanovit LP ALTUVOCT úhradu v předmětné indikaci, protože nebylo prokázáno, že LP ALTUVOCT splňuje podmínky účelné terapeutické intervence. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl245753/2025 ze dne 23. 6. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 25. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl250928/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí. Žadatel dále sděluje, že ukončil jednání s účastníkem VZP, a že bylo uzavřeno smluvní ujednání o limitaci nákladů s LP ALTUVOCT. Žádá proto o vydání další hodnotící zprávy, která bude tuto skutečnost reflektovat.

Dne 25. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl250927/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém potvrzuje uzavření smlouvy o limitaci nákladů se žadatelem.

Dne 26. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl251338/2025 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se ke 3.HZ.

Dne 26. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl253073/2025 obdržel podání účastníka VZP, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se ke 3.HZ.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí, zohlednil je v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ a přistoupil k vydání další hodnotící zprávy.

Dne 27. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl253095/2025 vydal čtvrtou hodnotící zprávu (4.HZ), ve které navrhl stanovit LP ALTUVOCT výši a podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů se závažnou formou hemofilie A oproti substituční léčbě koagulačními faktory VIII.

Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl253100/2025 ze dne 27. 6. 2025. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 27. 6. 2025 Ústav pod č. j. sukl253301/2025, sukl253500/2025 a sukl253668/2025 obdržel podání žadatele a účastníků řízení Svaz a VZP, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření se ke 4.HZ.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC ALTUVOCT, ELOCTA, HEMLIBRA. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [18.12.2024]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Srivastava, A. *et al.* WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* **26**, 1–158 (2020).
3. Smejkal, P. *et al.* Consensual guidelines of the Czech National Haemophilia Programme (CNHP) for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia, 3rd edition, year 2021. *Transfuzie Hematol Dnes* **27**, 73–90 (2021).
4. Laffan, M. *et al.* Expert United Kingdom consensus on the preservation of joint health in people with moderate and severe haemophilia A: A modified Delphi panel. *Haemophilia* **30**, 306–319 (2024).
5. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady LP HEMLIBRA vedeném pod sp. zn. SUKLS93568/2020 ze dne 5. 11. 2020, které nabylo právní moci dne 10. 11. 2020.
6. Thornburg, C. D. The benefits of gene therapy in people with haemophilia. *Journal of Viral Hepatitis* **31**, 4–8 (2024).
7. Von Drygalski, A. *et al.* Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Patients with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* **388**, 310–318 (2023).
8. Klamroth, R. Clinical Outcomes over 3 Years of Once-Weekly Efanesoctocog Alfa Treatment in Adults and Adolescents with Severe Hemophilia A: Second Interim Analysis from the Phase 3 XTEND-ed Long-Term Extension Study. in (ASH, 2024).
9. Malec, L. *et al.* Efanesoctocog Alfa Prophylaxis for Children with Severe Hemophilia A. *N Engl J Med* **391**, 235–246 (2024).
10. Malec, L. *et al.* Clinical Outcomes over 2 Years of Once-Weekly Efanesoctocog Alfa Treatment in Children with Severe Hemophilia A: Second Interim Analysis from the Phase 3 XTEND-ed Long-Term Extension Study. *Blood* **144**, 5495–5495 (2024).
11. Mahlangu, J. *et al.* Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* **123**, 317–325 (2014).
12. Klamroth, R. *et al.* Efanesoctocog Alfa versus Standard and Extended Half-Life Factor VIII Prophylaxis in Adolescent and Adult Patients with Haemophilia A without Inhibitors. *Adv Ther* (2024) doi:10.1007/s12325-024-03032-3.
13. Álvarez Román, M. T. *et al.* Efanesoctocog Alfa Versus Emicizumab in Adolescent and Adult Patients With Haemophilia A Without Inhibitors. *Adv Ther* (2024) doi:10.1007/s12325-024-03031-4.
14. Mahlangu, J. *et al.* Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* **379**, 811–822 (2018).
15. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [8.12.2024]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=B02BD02.
16. Cenové reference a podklady pro stanovení výše základní úhrady pro sp. zn. SUKLS211494/2024 vložené do spisu ke dni vydání hodnotící zprávy.
17. Benson, G., Morton, T., Thomas, H. & Lee, X. Y. Long-Term Outcomes of Previously Treated Adult and Adolescent Patients with Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis with Extended Half-Life FVIII Treatments: An Economic Analysis from a United Kingdom Perspective. *CEOR Volume* **13**, 39–51 (2021).
18. Nolan, B. *et al.* Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia* **26**, 494–502 (2020).
19. Shrestha, A., Eldar-Lissai, A., Hou, N., Lakdawalla, D. N. & Batt, K. Real-world resource use and costs of haemophilia A-related bleeding. *Haemophilia* **23**, e267–e275 (2017).
20. Rozhodnutí ve správním řízení o změně výše a podmínek úhrady HEMLIBRA vedeném pod sp. zn. SUKLS128643/2019 ze dne 30.3.2020, které nabylo právní moci dne 5.4.2020.
21. Stanovisko ČHS ze dne 2.1.2020 zaslané do správního řízení SUKLS128643/2020.
22. Český národní hemofilický program. Výstupy z registru ČNHP za rok 2023, export date 2. 4. 2024. dostupné online: <https://www.cnhp.cz/cs/registr/vystupy-z-registru/>.

23. ČNHP Výstupy z registru ČNHP za rok 2024: hemofilie. <https://www.cnhp.cz/cs/registr/vystupy-z-registru/hemofilie2024/>.

24. ČNHP Výstupy z registru ČNHP za rok 2017: hemofilie. <https://www.cnhp.cz/cs/registr/vystupy-z-registru/hemofilie2017/>.

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Efanesoktokog alfa (EFA) je rekombinantní fúzní protein, kombinace rekombinantního faktoru VIII (FVIII) a rekombinantního faktoru von Willebrand (vWF), který je navržený tak, aby se nevázal na endogenní vWF s cílem překonat limit poločasu daného interakcemi FVIII-vWF (15-20 hod). Vazba fúzního proteinu (rFVIIIc) na rekombinantní vWF poskytuje FVIII ochranu a stabilitu a brání jeho interakci s endogenním vWF¹.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Léčba a profylaxe krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Cílová skupina pacientů posuzovaná ve správní řízení je užší oproti registrované indikaci¹ (léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A, vrozený deficit faktoru VIII).

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Hemofilie A (HA) je vzácné dědičné gonosomálně recesivně podmíněné onemocnění vázané na chromosom X, vedoucí k absenci nebo nedostatku koagulačního faktoru VIII (FVIII). Incidence těžké formy choroby je přibližně 6/100 000 narozených chlapců². Pacienti jsou ohroženi častým krvácením. Přibližně 90 % krvácivých epizod u hemofiliků představují krvácení do kloubů či svalů. Následkem může být rozvoj těžké hemofilické artropatie vedoucí k omezení hybnosti a invaliditě. Po ztrátě chrupavky nastupuje destrukce kosti se vznikem subchondrálních cyst a osteofytů, postupně dochází k fibrotizaci kloubu až k jeho ankyloze. Současně se prohlubuje svalová atrofie, vznikají kontraktury a deviace kloubní osy. Další obávanou komplikací je rozvoj inhibitoru – neutralizujících protilátek jako reakce na substituční léčbu koagulačními faktory³.

Dle tíže defektu FVIII se HA dělí na:

- **Těžkou formu** (<1 % FVIII) – projevující se spontánními krvácivými projevy, do kloubů více než 1x měsíčně, do svalů přibližně 2x ročně, frekvence krvácivých epizod je značně individuální, od krvácení více než 1x týdně až po jen ojedinělé projevy 1–2x ročně. (hodnocená populace)
- **Středně těžkou formu** (1–5 % FVIII) - krvácení do kloubů a svalů i po malých úrazech
- **Lehkou formu** (5–40 % FVIII) - krvácení při chirurgickém či stomatologickém zákroku, po úrazech

Postavení přípravku v managementu léčby

HA je v současné době léčena formou substituční (FVIII) a nesubstituční (nefaktorová léčba). **Substituční léčba spočívá v podávání chybějícího FVIII k dosažení hemostaticky dostatečné hladiny. Profylaxe je indikovaná u těžkých hemofiliků (případně u pacientů s vyšší hladinou FVIII, pokud je spojena s fenotypovými projevy těžké hemofilie).** Cílem profylaxe je trvale udržet hladiny faktorů minimálně nad 1 %, ideálně nad 2 %³. Tyto hladiny FVIII však dostatečně **nechrání před spontánním krvácením a nezabrání rozvoji hemofilické artropatie v celoživotním horizontu.** Při **trvalé hladině nad 15 % je spontánní krvácení vyjímecné**². Aktualizována doporučení WFH (World

Federation of Hemophilia) již upřednostňují hladiny v rozmezí 3 % až 5 % nebo vyšší, ani tyto hladiny však nejsou dostatečné k ochraně pacientů před všemi krváceními a následnou morbiditou (např. poškozením kloubů).

Režimy profylaxe³:

- primární profylaxe – profylaktická aplikace koncentráту FVIII započatá nejpozději po první klinicky významné krvácivé epizodě nebo do ukončení druhého roku života
- sekundární profylaxe – profylaxe započatá později než primární
- terciární profylaxe – profylaxe aplikovaná u jedinců s již existujícím kloubním postižením
- krátkodobá profylaxe – dle klinického stavu se přechodně (v době nepřesahující 45 týdnů v roce) zavádí po operaci, úrazu, při rehabilitaci apod.

Typy koagulačních faktorů³:

- Plazmatické FVIII - vysoce čištěné a dvojité protivirově ošetřené koncentráty FVIII/IX s vysokým stupněm bezpečnosti, aplikovány každý druhý až třetí den.
- Rekombinantní FVIII – upřednostňovány u dosud neléčených a minimálně léčených hemofiliků. Tyto koncentráty mohou mít buď standardní plazmatický poločas cca 12 hod (s dávkováním 3 – 4x týdně) nebo prodloužený poločas (EHL – extended half-life factors) 57–96 hod s dávkováním jednou za 3 až 5 dnů.

Dle konsenzu britských odborníků v rámci Delphi panelu bylo u pacientů se střední a těžkou HA doporučeno, aby režim profylaxe zajistil prevenci všech krvácení. Pokud je to možné měla by být hladina FVIII udržována profylaktickou substituční léčbou ≥ 15 IU/dl.⁴

Problémem terapie HA je celoživotní poměrně častá aplikace injekcí v rámci substituční léčby FVIII, které mohou vést k poškození žil, což je následně spojeno s bolestí při aplikaci a zvyšuje se pravděpodobnost „kolapsu žil“. Frekvence injekcí je zatěžující zejména u starších pacientů a malých dětí, které mají často špatný žilní přístup. Tyto skutečnosti mohou snížit adherenci k profylaktické substituční terapii FVIII a případně ji až znemožnit, což vede ke špatné kontrole krvácení. Malé děti často potřebují chirurgickou implantaci centrálního žilního katetru, což je spojeno s rizikem infekce.

EFA náleží mezi substituční terapie FVIII. Klinické studie prokázaly, že při **podání 1x týdně v dávce 50 IU/kg má přibližně 4násobně delší poločas v porovnání s přípravky s FVIII se standardním poločasem a přibližně 2,5- až 3násobně delší poločas v porovnání s přípravky s FVIII a prodlouženým poločasem¹**. Podání EFA jako součást léčby HA zatím není součástí žádných klinických doporučení – českých ani zahraničních.

ČSTH a ČHS ve svém vyjádření ze dne 9. 3. 2025 potvrdily, že EFA je novým, inovativním zástupcem tzv. „faktorové léčby“, která je a bude zlatým standardem léčby osob s vrozenou HA a není v této své roli plně nahraditelná tzv. „nefaktorovou léčbou“ mimo jiné i proto, že umožňuje nejen profylaktickou léčbu (podobně jako nefaktorové přípravky), ale i léčbu „on-demand“ a léčbu krvácení, a to dokonce i při současném použití přípravku nefaktorových. Dále odborné společnosti upozorňují na jednoznačný přínos posuzovaných LP v léčbě pacientů s komorbiditami (IM, fibrilace síní, onkologická léčba atd.), u nichž je nezbytné držet hladinu FVIII trvale nad úrovní 20 %, neboť jejich zdravotní stav vyžaduje např. antikoagulační léčbu. Tyto hladiny lze dosáhnout při současně dostupné faktorové terapii pouze za cenu velmi časté aplikace, tedy s extrémními náklady a významným diskomfortem pro pacienta.

Novým přístupem v terapii HA je nefaktorová léčba, která je reprezentována **monoklonální protilátkou emicizumabem** (LP HEMLIBRA). Jedná se o rekombinantní, humanizovanou, bispecifickou, imunoglobulinovou monoklonální G4 protilátku, která přemostuje aktivovaný faktor IX a faktor X, a tím nahrazuje funkci chybějícího aktivovaného faktoru VIII potřebného k efektivní hemostáze. Výhodou je subkutánní aplikace a prodloužený poločas s frekvencí dávkování v závislosti na podané dávce 1x za týden, 1x za 14 dní nebo 1x měsíčně. Doporučené dávkování emicizumabu bylo zvoleno tak, aby koagulační potenciál při plazmatické hladině emicizumabu 30–50 µg/ml odpovídal aktivitě FVIII přibližně 10–15 %. V podmínkách české klinické praxe je emicizumab hrazen pouze

v rámci profylaxe, ne pro léčbu krvácení⁵. Profylaxe emicizumabem nemůže být použita samostatně ke zvládnutí krvácení a doplňková léčba FVIII je nadále indikována v mnoha situacích, jako jsou průlomová krvácení, chirurgické zákroky a některé fyzické aktivity^{1,3}.

V rámci klinických studií je dostupná genová terapie HA pomocí valoctocogenu roxaparvovec. V klinické studii bylo během dvouletého sledování po aplikaci dosaženo hladin FVIII v rozmezí 5 – 50 IU/dl^{3,6}.

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantními komparátory v posuzované indikaci jsou:

- **profylaxe** krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem FVIII: **substituční koagulační faktory VIII** (plazmatické a rekombinantní se standardním nebo prodlouženým poločasem) a **emicizumab** (hrazen jen v rámci profylaktické léčby)
- **léčba** krvácivých stavů u nemocných s vrozeným či získaným nedostatkem FVIII: **substituční koagulační faktory VIII** (plazmatické a rekombinantní se standardním nebo prodlouženým poločasem).

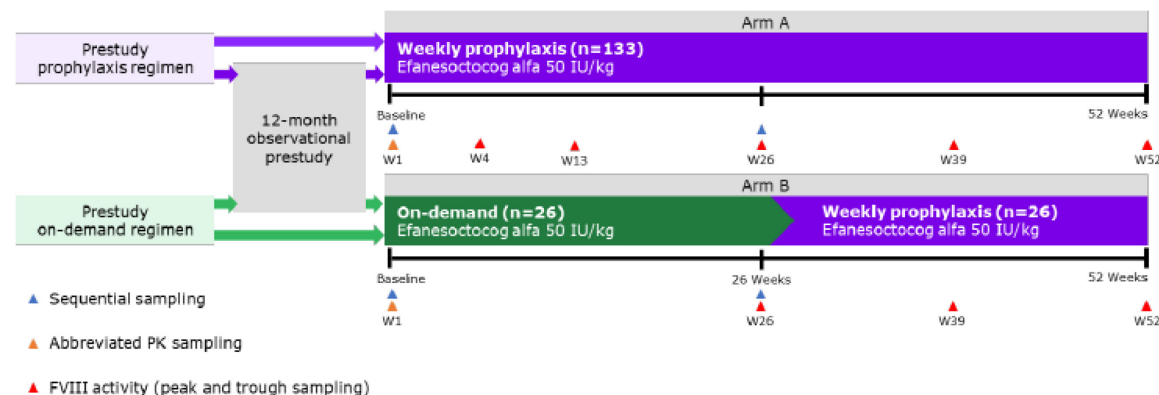
Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Dospělá populace a adolescenti

Účinnost, bezpečnost a farmakokinetika EFA byla hodnocena v klinické studii **XTEND-1**.⁷ Jednalo se o otevřenou, prospektivní, multicentrickou studii fáze 3 do které byli zařazeni pacienti s těžkou HA s nízkým titrem inhibitoru (do 0,6 Bethesda jednotek/ml) ve věku 12 let a starší (průměrný věk 35,4 let), kteří byli předtím léčeni koncentráty rekombinantních nebo plazmatických FVIII nebo kryoprecipitátem. Pacienti léčení EMI nebyly do studie zahrnuti.

Obr. designe studie:



FVIII, factor VIII; PK, pharmacokinetic; W, week.

Primární cíl:

Rameno A (profylaktická léčba) – odhad průměrné roční míry všech krvácení (annualized bleeding rate, ABR) v 52 týdnu.

Sekundární cíle:

Srovnání roční míry krvácení v rameni A ve studii oproti hodnotě ABR při profylaxi předcházející léčbou FVIII před zahájením studie. Další sekundární cíle zahrnovaly např. ABR dle typu a místa krvácení, srovnání míry ABR v rameni B (on demand léčba) během on demand léčby a během profylaxe, krvácení během operací, hodnocení farmakokinetiky a kvality života (Hemophilia Quality of Life Questionnaire for Adults - Haem-A-QoL, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Pain intensity – Short Form 3a), bezpečnost.

Výsledky:

Léčba EFA v rameni A byla vyhodnocena jako efektivní (horní limit 97,5 % CI byl menší nebo roven 6). Přechod ze standardní profylaktické léčby před studií na profylaxi EFA v rameni A snížil průměrné ABR z 2,96 na 0,69, redukce o 77 %, čímž byla **potvrzena superiorita léčby EFA nad profylaxí před zahájením studie (P<0,001)**.

Obr. Výsledky primárního a sekundárních cílů.

End Point	Group A (N= 133)		Group B (N= 26)	
	Prestudy Prophylaxis	Efanesoctocog Alfa Prophylaxis	On-Demand Treatment Period	Prophylaxis Period
Primary end point				
ABR for efanesoctocog alfa prophylaxis				
Median ABR (IQR)	—	0 (0–1.04)	—	—
Mean ABR (95% CI), model based†	—	0.71 (0.52–0.97)	—	—
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	86 (65)	—	—
Key secondary end point				
Inpatient ABR comparison				
No. of patients evaluated	78	78	—	—
Median (IQR)	1.06 (0–3.74)	0 (0–1.04)	—	—
Mean ABR (95% CI), model based§	2.96 (2.00–4.37)	0.69 (0.43–1.11)	—	—
Rate ratio vs. prestudy prophylaxis (95% CI)§	—	0.23 (0.13–0.42)	—	—
P value for superiority¶	—	P<0.001	—	—
Additional secondary efficacy end points				
Spontaneous bleeding				
Mean ABR	—	0.29±0.73	15.87±9.28	0.45±1.13
Median ABR (IQR)	—	0 (0–0)	16.69 (8.64–23.76)	0 (0–0)
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	107 (80)	1 (4)	22 (85)
Bleeding into joints				
Mean ABR	—	0.52±1.09	17.45±7.31	0.61±1.33
Median ABR (IQR)	—	0 (0–1.02)	18.42 (10.80–23.90)	0 (0–0)
Patients with zero bleeding episodes — no. (%)‡	—	96 (72)	0	21 (81)

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages are based on the number of patients in each study group and treatment regimen with an efficacy period that could be evaluated. The efficacy period reflects the sum of all intervals of time during which patients received efanesoctocog alfa, according to the study groups and treatment regimens, excluding periods of pharmacokinetic evaluations, surgery or rehabilitation (minor and major), and long injection intervals (>28 days). Patients are included in each study group and treatment regimen in which they participated for the duration of time receiving that regimen and, as such, may appear in more than one treatment regimen. ABR denotes annualized bleeding rate, and IQR interquartile range.

† The mean ABR was estimated with the use of a negative-binomial model, with the total number of treated bleeding episodes during the efficacy period as the response variable and the log-transformed duration of the efficacy period (in years) as an offset variable.

‡ The median duration of administration of efanesoctocog alfa was 53.0 weeks (range, 2 to 63) in group A, 12.0 weeks (range, 5 to 21) during the on-demand treatment period in group B, and 26.0 weeks (range, 2 to 28) during the prophylaxis period in group B.

§ The values were estimated with the use of a negative-binomial regression model with treatment (efanesoctocog alfa prophylaxis vs. prestudy prophylaxis) as the covariate.

¶ The P value relates to the null hypothesis that the rate ratio of efanesoctocog alfa prophylaxis as compared with prestudy prophylaxis is equal to 1.

Farmakokinetika: v ustáleném stavu při profylaxi podávané jednou týdně byla zachována normální až téměř normální (>40 IU/dl) aktivita faktoru VIII v průměru (SD) po dobu 4,1 (0,7) dne. Aktivita FVIII vyšší než 10 IU/dl byla zachována u 83,5 % dospělých a dospívajících pacientů po celou dobu trvání studie.

Bezpečnost: během studie nebyly detekovány žádné inhibitory FVIII, anafylaktické reakce, závažné alergické reakce nebo vaskulární trombotické události. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolest hlavy, artralgie, pády a bolest zad. Během studie bylo léčeno celkem 362 krvácivých epizod, které se vyskytly převážně v rámci léčby v rameni B. Většinu epizod tvořilo krvácení do kloubů. Většina krvácení (přes 90 %) byla zvládnuta 1 injekcí EFA.

Během studie bylo provedeno 12 velkých operací, u všech pacientů bylo dosaženo při aplikaci EFA hemostatické odpovědi (dle ISHT klasifikace považovány za vynikající), během operací nebyla vyžadována transfuze krve.

15 pacientů podstoupilo během léčby EFA 18 menších operací, z nichž 12 vyžadovalo 1 dávku EFA v den operace. Zkoušející/chirurgové hodnotili hemostatickou odpověď na EFA během perioperačního období jako "vynikající" u všech menších zákroků, u kterých byla hodnocena (n=13).

V současné době probíhá dlouhodobá extenze **studie XTEND-ed**⁸. Primárním sledovaným cílem je výskyt inhibitoru FVIII. Sekundární cíle zahrnují ABR, účinnost léčby krvácení, výsledky kvality života (QoL) hlášené pacientem a bezpečnost.

Průběžné výsledky k únoru 2024: celkem 146 pacientů pokračovalo v léčbě EFA v rámci prodloužené fáze, medián délky léčby od počátku studie byl 170,5 týdnů. Po tuto dobu nebyly identifikována žádná inhibitory FVIII. Během prodloužené fáze v měsících 18 – 24 bylo průměrné ABR 0,58 a počet pacientů s nulovým krvácením v měsících 18-24 byl 111 ze 138 sledovaných (80,4 %). Z 205 léčených krvácivých epizod jich 194 (94,6 %) bylo vyléčeno po 1 injekci EFA. Celkové skóre Haem-A-QoL a skóre fyzického zdraví, analyzované u 102 účastníků (věk: ≥ 17 let), vykázaly zlepšení s průměrnou (SD) změnou od výchozího stavu (XTEND-1) do 24. měsíce XTEND-ed -5,8 (13,35), resp. -7,5 (20,05).

Bezpečnostní profil nevykazoval žádná nová rizika.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost EFA u populace pacientů mladších 12 let byla hodnocena ve studii **XTEND-Kids**.⁹ Jednalo se o otevřenou, mezinárodní klinickou studii fáze 3 zahrnující děti mladší 12 let se závažnou HA, kteří byli zatím léčeni rekombinantními plazmatickými FVIII nebo kryoprecipitátem.

Léčba: pacienti dostávali profylaktickou dávku EFA 50 IU/kg 1x týdně po dobu 52 týdnů.

Primární cíl: výskyt inhibitoru FVIII.

Sekundární cíle: vyhodnocení účinnosti profylaktické léčby (ABR léčených krvácení), ABR dle typu a lokace krvácení, dále např. počet injekcí a dávky EFA na léčbu krvácivé události, roční spotřeba EFA, stav cílových kloubů, kvalita života, farmakokinetika, bezpečnost.

Výsledky: do studie bylo zahrnuto 74 pacientů (38 s věkem pod 6 let, 36 ve věku 6-12 let), studii dokončilo 97 %. U žádného pacienta nedošlo během studie k vývoji inhibitorů.

Bezpečnost: bezpečnostní profil je shrnut níže v tabulce

	Věk po 6 let (N=38)	Věk 6 až < 12 let (N=36)	Celkem (N=74)
Primární cíl			
Výskyt neutralizujících protilátek proti FVIII (95 % CI) - %	0 (0–9)	0 (0–10)	0 (0–5)
Sekundární cíle bezpečnosti (výběr)			
Celkový počet NÚ	146	108	255
Nejčastější NÚ			
Pyrexie	8 (21)	1 (3)	9 (12)
Infekce horních cest dýchacích	6 (16)	5 (14)	11 (15)
Virová gastroenteritida	5 (13)	1 (3)	6 (8)
Nasofaryngitida	3 (8)	3 (8)	6 (8)
Zvracení	4 (11)	1 (3)	5 (7)
Bolest rukou nebo nohou	2 (5)	3 (8)	5 (7)
Poranění hlavy	1 (3)	5 (14)	6 (8)
Artralgie	0	5 (14)	5 (7)
SARS-CoV-2 test positivity	7 (18)	4 (11)	11 (15)
Asymptomatic Covid-19	2 (5)	5 (14)	7 (9)

Pacienti s aspoň 1 NÚ spojeným s užíváním EFA – počet (%)	3 (8)	0	3 (4)
Pacienti s aspoň 1 závažným NÚ spojeným s užíváním EFA – počet (%)	0	0	0
NÚ vedoucí k přerušení léčby – počet (%)	0	0	0

Účinnost:

Obr. Výsledky pro sledované parametry účinnosti

Variable	<6 Yr of Age (N=38)	6 to <12 Yr of Age (N=35)	Overall (N=73)
Overall bleeding			
Mean ABR (95% CI) †	0.48 (0.30–0.77)	0.75 (0.41–1.40)	0.61 (0.42–0.90)
Median ABR (IQR)	0.00 (0.00–1.00)	0.00 (0.00–1.05)	0.00 (0.00–1.02)
Patients with no bleeding episodes — no. (%)	24 (63)	23 (66)	47 (64)
Spontaneous bleeding			
Mean ABR (95% CI) †	0.17 (0.08–0.38)	0.15 (0.04–0.55)	0.16 (0.08–0.31)
Median ABR (IQR)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)
Patients with no bleeding episodes — no. (%)	32 (84)	32 (91)	64 (88)
Bleeding into joints			
Mean ABR (95% CI) †	0.19 (0.06–0.62)	0.41 (0.19–0.89)	0.30 (0.16–0.57)
Median ABR (IQR)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.00)
Patients with no bleeding episodes — no. (%)	34 (89)	27 (77)	61 (84)
Traumatic bleeding			
Mean ABR (95% CI) †	0.28 (0.14–0.55)	0.52 (0.26–1.04)	0.40 (0.24–0.65)
Median ABR (IQR)	0.00 (0.00–0.00)	0.00 (0.00–0.98)	0.00 (0.00–0.00)
Patients with no bleeding episodes — no. (%)	30 (79)	25 (71)	55 (75)
No. of injections to treat a bleeding episode			
Total no. of treated bleeding episodes	17	26	43
1 injection — no. (%)	15 (88)	26 (100)	41 (95)
2 injections — no. (%)	2 (12)	0	2 (5)
>2 injections — no. (%)	0	0	0
Response to treatment of bleeding episodes‡			
No. of first injections evaluated	16	21	37
Excellent or good response — no. (%)	15 (94)	21 (100)	36 (97)
Moderate response — no. (%)	1 (6)	0	1 (3)
No response — no. (%)	0	0	0

Pacienti z pediatrické studie jsou dále sledováni v **prodloužené fázi studie XTEND-ed¹⁰** (n=71). Po mediánu léčby 119,1 měsíců nebyly detekovány žádné inhibitory FVIII. Průměrné ABR bylo v měsících 12-18 0,71 a 83 % pacientů nemělo žádná krvácení. Bezpečnostní profil nevykazoval žádná nová rizika.

Závěr Ústavu k účinnosti a bezpečnosti EFA

Výsledky předložené klinické studie XTEND-1 u dospělé a adolescentní populace dokládají superiorní účinnost (měřeno pomocí ABR) na kontrolu krvácení u pacientů se závažnou HA a bez inhibitorů ve srovnání s přecházející profylaktickou léčbou standardními nebo prodlouženými FVIII. Při profylaktickém podání bylo dosaženo

průměrného ABR všech krvácení (spontánních i krvácení do kloubů) ve výši 0,71. V rámci intrapacientského srovnání byl prokázán statisticky významný rozdíl při léčbě EFA (průměrné ABR 0,69) oproti předcházející profylaktické léčbě (průměrné ABR 2,96). Významným benefitem je možnost aplikace 1x týdně při zachování aktivity faktoru okolo 10 IU/dl i sedmý den po aplikaci, což zajistí dostatečnou koncentraci FVIII pro významnou redukci rizika všech krvácení, zahrnující jak spontánní krvácení, tak krvácení do kloubů.

Obdobný profil účinnosti při stejném režimu dávkování v rámci profylaxe byl zjištěn i u dětské populace mladší 12 let, s průměrem ABR pro všechna krvácení pro celou hodnocenou populaci 0,61. Rovněž z porovnání mediánů ABR a podílu pacientů s nulovým krvácením lze usuzovat na obdobnou účinnost u pediatrické a dospělé populace.

Bezpečnostní profil EFA u pediatrické a dospělé populace byl akceptovatelný, bez detekce vzniku inhibitorů během klinické studie (nejvyšší riziko v počátcích léčby) a závažných nežádoucích účinků (anafylaktická reakce, trombotické události, závažné alergické reakce).

Průběžná data z dlouhodobého sledování u populace XTEND-1 a XTEND-Kids dokládají přetrvávající účinek na prevenci krvácení i dobrý bezpečnostní profil.

Ústav tedy může konstatovat, že účinnost a bezpečnost léčby EFA byla prokázána v horizontu podkladových klinických studií u dětí, adolescentů a dospělých pacientů s těžkou HA.

Komparativní účinnost - nepřímá srovnání

S ohledem na to, že nejsou k dispozici klinické studie přímo srovnávající účinnost a bezpečnost EFA oproti relevantním komparátorům, předložil žadatel v režimu obchodního tajemství data z nepřímého srovnání a metaanalýz. Cílem provedených nepřímých srovnání bylo posoudit účinnost EFA ve srovnání s rekombinantními koagulačními faktory se standardním i prodlouženým uvolňováním a emicizumabem používanými k profylaktické léčbě u pacientů ve věku ≥ 12 let s těžkou HA bez inhibitorů.

S ohledem na to, že v podmínkách české klinické praxe jsou všechny LP s obsahem koagulačního FVIII plazmatického i rekombinantního (se standardním i prodlouženým účinkem) terapeuticky zaměnitelné s jednotnou výší úhrady za obvyklou denní terapeutickou dávku (ODTD), Ústav pro účely komparativního srovnání vycházel z nepřímého srovnání EFA a efmoroktokog alfa - rFVIIIc (LP ELOCTA). LP ELOCTA je dle dat z Českého národního hemofilického programu nejčastěji předepisovaným EHL přípravkem.

Výsledky nepřímého srovnání (ITC - indirect treatment comparison) EFA vs. rFVIIIc (LP ELOCTA)

IPD (individuální patientská data) pro EFA byly získány ze studie XTEND-1. Vzhledem k tomu, že byly k dispozici IPD ze studie A-LONG¹¹ pro rFVIIIc (LP ELOCTA), byly pro příslušné základní charakteristiky vypočtena příslušná propensity skóre.

Proměnné zahrnovaly věk, tělesnou hmotnost/index tělesné hmotnosti, rasu, předchozí léčebný režim, předchozí frekvenci krvácení, přítomnost cílových kloubů, komorbiditu a pacientem uváděné hodnocení léčby.

Studie A-LONG byla otevřená, multicentrická, částečně randomizovaná, pivotní studie fáze 3 hodnotící účinnost, farmakokinetiku a bezpečnost dvou typů profylaktických režimů, individualizovaného a pravidelně podávaného rFVIIIc, u populace 165 předléčených pacientů ve věku 12–65 let s těžkou HA). Studovaná populace byla rozdělena do 3 ramen:

- 1 - Individualizovaná profylaxe - dávkování 2x týdně, 25 IU/kg první den, 50 IU/kg čtvrtý den, udržovací dávka 25-65 IU/kg každý 3-5 den s cílem udržet hladinu aktivity rFVIIIc 1 IU/dl – 3 IU/dl nebo vyšší, n=118. Pacienti s předcházející profylaxí standardními FVIII nebo on-demand léčbou.
- 2 - Týdenní profylaxe – 1x týdně dávka 65 IU/kg, cílová hladina nestanovena, n=24, pacienti na předcházející léčbě „on demand“
- 3 - Léčba „on demand“, pacienti na předcházející léčbě „on demand“

Primárním cílem studie A-LONG při hodnocení účinnosti bylo vyhodnocení ABR (léčená krvácení) profylaktických režimů vs. léčba „on demand“ a posouzení aktivity FVIII na základě farmakokinetických parametrů v rameni 1.

Do ITC byli zahrnuti jen pacienti z ramene s individualizovanou profylaxí (předchozí profylaktická nebo on demand léčba), tito pacienti byli srovnáváni s poolovanými rameny A a B ze studie XTEND-1.

Upravené základní charakteristiky zahrnovaly věk, tělesnou hmotnost, podíl pacientů s předchozí profylaxí, přítomnost cílových kloubů a počet předchozích krvácení.

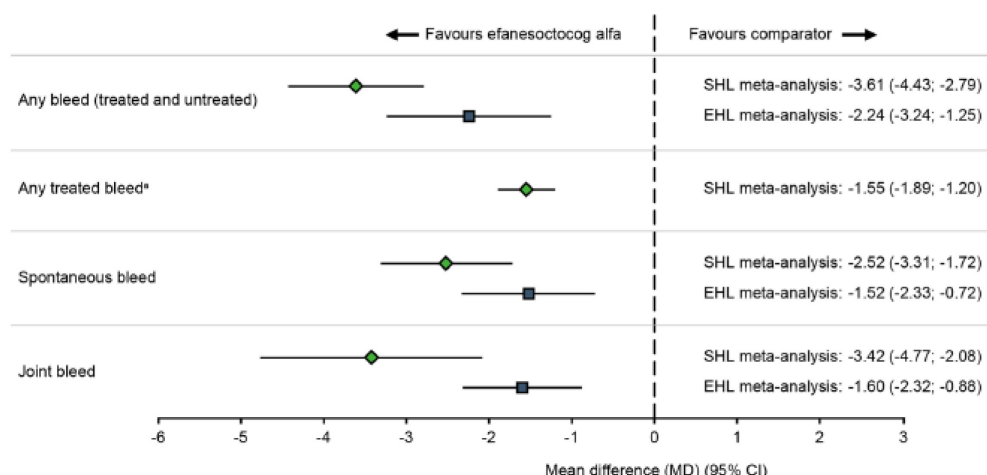
Sledované cíle: ABR (všechna léčená krvácení, spontánní léčená krvácení, léčená krvácení do kloubů), podíl pacientů s žádným léčeným krvácením, podíl pacientů bez spontánních léčených krvácení a bez léčených krvácení do kloubů.

Výsledky: EFA byl spojen se signifikantně lepšími výsledky ve všech sledovaných cílech týkajících se krvácení, spotřeby koagulačního faktoru a hodnocení kvality života ve srovnání s individualizovanou profylaxí LP ELOCTA.

Veřejně byla publikována analýza MAIC¹² srovnávající jednotlivé SHL (octocog alfa – LP KOVALTRY, ADVATE) a EHL FVIII (rurioctocog alfa pegol – LP ADYNOVI, turoctocog alfa pegol – ESPEROCT, damoctocog alfa pegol – JIVI, efmoroktokog alfa LP ELOCTA) s EFA. Její výsledky dokládají signifikantní redukcí všech krvácení (léčených a neléčených), léčených, spontánních i krvácení do kloubů u dospělých a adolescentních pacientů s předcházející profylaxí nebo on-demand léčbou.

Následně provedené metaanalýzy pro terapie EHL a SHL FVIII podpořily jednotlivá srovnání a prokázaly, že celkově je léčba EFA spojena s významně nižší mírou všech spontánních a kloubních krvácení oproti vybraným komparátorům.

Obr. Celkové výsledky plot grafu pro EFA vs. SHL a EHL FVIII



Výsledky nepřímého srovnání efmoroktokog alfa vs. emicizumab¹³ (neukotvený MAIC)

Srovnání s emicizumabem vycházelo z výsledků klinické studie HAVEN III¹⁴. Jednalo se o randomizovanou, multicentrickou, otevřenou klinickou studii fáze 3 se 152 pacienty s těžkou HA (ve věku ≥ 12 let a tělesnou hmotností > 40 kg) bez inhibitorů FVIII po předchozí „on demand“ nebo profylaktické léčbě. Pacienti na předchozí epizodické léčbě byli randomizováni do tří skupin v poměru 2:2:1. Emicizumab byl aplikován subkutánně v úvodní dávce 3,0 mg/kg 1x týdně (první 4 dávky) a následně ve dvou dávkovacích režimech – 1,5 mg/kg 1x týdně (skupina A, n=36) nebo 3,0 mg/kg 1x za 2 týdny (skupina B, n=35). Skupina C byla bez profylaxe, n=18 (pacienti pokračovali v epizodické léčbě určeným FVIII). Pacienti na předchozí profylaktické léčbě (skupina D, n=63) dostávali udržovací dávku 1,5 mg/kg 1x týdně. Primární analýza výsledků byla provedena po 24 týdnech.

Primární cíl: ABR pro všechna léčená krvácení.

Ze studie XTEND-1 byla použita IPD, u studie HAVEN 3 byly k dispozici souhrnné údaje základních charakteristik pacientů a výsledky. Pro každé srovnávací rameno studie HAVEN 3 bylo u pacientů ve studii XTEND-1 před zařazením do MAIC analýzy použito výchozí rozmezí věku a/nebo tělesné hmotnosti a účastníci studie XTEND-1 mimo tato

rozmezí byli vyloučeni. Zbývající populace XTEND-1 byla následně převážena, aby se vyrovnaly kovariáty s populací HAVEN-3. Kovariáty, které byly upraveny pro jednotlivé analýzy se lišily, ale souhrnně zahrnovaly věk, tělesnou hmotnost, etnikum, předcházející léčebný režim, přítomnost cílových kloubů.

IPD ze studie XTEND-1 (sdružená ramena nebo jednotlivá ramena) byla porovnána se souhrnnými údaji z každého ramene s emicizumabem, aby se zajistilo, že populace pacientů je mezi oběma terapiemi dobře vyvážená.

Sledované cíle: ABR (všechna krvácení, léčená krvácení, krvácení do kloubů, spontánní léčená krvácení), podíl pacientů s žádným krvácením, skóre kloubního zdraví (HJHS).

Tab. Rozřazení pacientů ze studie XTEND do ramen studie HAVEN 3

Comparator group	Range of baseline variables		XTEND-1 IPD			
	Age (years)	Bodyweight (kg)	Arm (N)	Age (years)	Bodyweight (kg)	Patients remaining after restrictions (N)
HAVEN 3 Group D (Q1W; prior prophylaxis)	13–68	52.8–139	Arm A (133)	12–72	33.9–132.8	119
HAVEN 3 Group A (Q1W; prior on-demand)	19–77	53.1–107.3	Arm B (26)	23.5–68.5	50.0–119.5	22
HAVEN 3 Group B (Q2W; prior on-demand)	20–65	56.3–121.4	Arm B (26)	23.5–68.5	50.0–119.5	24
HAVEN 3 Groups A, B, and D with evaluable HJHS	13–77	19.2–40.6	Pooled arms (131, HJHS assessed)	12–68.5	15.0–40.8	114

HJHS Hemophilia Joint Health Score, IPD individual patient data, OD on-demand, PPX prophylaxis, Q1W once-weekly, Q2W every 2 weeks

Výsledek:

Při srovnání EFA podávaného jednou týdně (Q1W) (rameno A) a emicizumabu v profylaxi (rameno D) u pacientů s předchozí profylaxí byl EFA spojen se signifikantně nižší mírou všech krvácení, všech léčených krvácení a krvácení do kloubů ve srovnání s emicizumabem. V případě spontánních krvácení nebyl zjištěn signifikantní rozdíl.

EFA Q1W v profylaxi (rameno B) byl také spojen s významně nižší mírou výskytu všech krvácení ve srovnání s emicizumabem podávaným Q1W (rameno A) a každé 2 týdny (Q2W, rameno B) u pacientů s předchozí on demand léčbou, v případě dalších typů sledovaných krvácení nebyl rozdíl signifikantní.

EFA Q1W byl také spojen se signifikantně lepším zlepšením oproti výchozímu stavu v HJHS Joint Score (průměrný rozdíl [95 % CI] -2,06 [-3,97; -0,14]) a celkového skóre (-2,37 [-4,36; -0,39]) ve srovnání se skóre emicizumab Q1W nebo každé 2 týdny.

Obr. Souhrnné výsledky

Endpoint	Results for comparison between efanesoctocog alfa versus emicizumab (HAVEN 3)			
	Emicizumab Q1W (prior PPX)	Emicizumab Q1W (prior OD)	Emicizumab Q2W (prior OD)	Emicizumab Q1W and Q2W (prior OD and PPX)
ABR (any bleeding) (IRR)	0.32 [0.19; 0.56]	0.34 [0.12; 0.95]	0.28 [0.10; 0.81]	N/A
ABR (any treated bleeding) (IRR)	0.50 [0.29; 0.86]	0.46 [0.16; 1.37]	0.47 [0.15; 1.44]	N/A
ABR (spontaneous treated bleeding) (IRR)	0.62 [0.25; 1.50]	0.45 [0.11; 1.89]	1.35 [0.30; 6.18]	N/A
ABR (joint treated bleeding) (IRR)	0.48 [0.24; 0.95]	0.59 [0.18; 1.49]	0.63 [0.17; 2.29]	N/A
HJHS Total score (MD)	N/A	N/A	N/A	-2.37 [-4.36; -0.39]
HJHS Joint score (MD)	N/A	N/A	N/A	-2.06 [-3.97; -0.14]

	Favours efanesoctocog alfa, significant (bold)
	Favours efanesoctocog alfa, not significant
	Favours emicizumab, not significant
N/A	No data/analysis not feasible

Data represent comparison after adjustment for all covariates
ABR annualised bleeding rate, HJHS Hemophilia Joint Health Score, OD on-demand, PPX prophylaxis, Q1W every week, Q2W every 2 weeks, IRR incidence rate ratio, MD mean difference

Závěr Ústavu k výsledkům nepřímého srovnání

ITC EFA vs. rFVIIIc (LP ELOCTA)

Metodologicky je provedené ITC akceptovatelné. Zahrnuté kovariáty pro matching jsou dostačující. Z předložených výsledků ITC s EHL FVIII lze usuzovat, že EFA ve srovnání s EHL FVIII (LP ELOCTA) vykazuje **signifikantně lepší účinek**

na snížení všech sledovaných typů krvácivých epizod. Tento závěr je podložen i výsledky podkladové studie XTEND-1 v rámci intrapacientského srovnání. Při přechodu ze SHL i EHL FVIII na EFA bylo zjištěno signifikantní snížení ABR. Ústav tedy uzavírá, že i přes limitace dané metodou nepřímého srovnání, lze konstatovat **vyšší účinnost EFA oproti SHL i EHL FVIII u adolescentů a dospělých pacientů s těžkou HA a bez inhibitoru.**

Neukotvený MAIC EFA vs. emicizumab

Metodologicky je provedený neukotvený MAIC akceptovatelný. Ústav pro účely komparativního srovnání preferuje data srovnávající rameno D ze studie HAVEN III¹⁴ a rameno A ze studie XTEND-1⁷, v nichž byli hodnoceni pacienti s předcházející profylaxí. Prezentovaná data sice ukazují, že EFA by mohl být signifikantně účinnější oproti emicizumabu při hodnocení všech typů krvácení, léčených krvácení i léčených krvácení do kloubů u pacientů s předchozím profylaktickým režimem podávání. Ústav v první hodnotící zprávě vyhodnotil, že považuje za významnou limitaci předloženého neukotveného MAIC nezahrnutí předchozího krvácení (jakožto klinicky významného prognostického faktoru) do charakteristik pacientů, proto není možné, na základě předložených důkazů jednoznačně konstatovat, že EFA je při profylaktickém podání účinnější než EMI (podrobněji viz kapitola „Limitace klinické evidence“).

Žadatel následně v reakci na první hodnotící zprávu předložil v režimu obchodního tajemství analýzu, která již míru předchozího krvácení u hodnocených populací zohledňuje.

Ve studii HAVEN III¹⁴ bylo vstupní ABR (léčená krvácení) v rameni D 4,8 (95 % CI, 3,2 – 7,1) a pro všechna krvácení 8,9 (5,72 – 13,87), ve studii XTEND-1 byl průměr ABR v rameni A při vstupu do studie 2,6 (2,00-4,37). Pacienti ve studii HAVEN byli tedy ve vyšším riziku krvácení. Pro účely srovnání byly vstupní hodnoty ABR pacientů studie XTEND-1 sjednoceny s populací HAVEN III na vstupní hodnota ABR = 4,8 ze studie HAVEN III. Po zohlednění vstupního ABR byly potvrzeny výše uvedené výsledky, ve **srovnání s EMI byl EFA spojen se signifikantně nižší mírou jakéhokoli krvácení a léčeného krvácení. Výsledky pro spontánní krvácení a krvácení do kloubů nebyly významně odlišné.**

S ohledem na individualizovaný charakter léčby on demand, Ústav nepovažuje srovnání v tomto režimu léčby za směřodáté pro posouzení komparativní účinnosti a bezpečnosti.

Ústav na základě výše uvedených důkazů konstatuje, že **profylaxi EFA lze považovat za minimálně srovnatelně účinnou s profylaxí emicizumabem** u adolescentů a dospělých pacientů s těžkou HA bez inhibitoru.

Komparativní bezpečnost souhrnně

Z intrapacientského srovnání v rámci studie XTEND-1 vyplývá, že u pacientů, kteří přešli z EHL a SHL FVIII na EFA nebyly hlášeny žádné závažné TEAE a žádné TEAE nevedly k trvalému přerušení studie. Nebyl zjištěn rozvoj inhibitoru FVIII a nebyly hlášeny žádné závažné hypersenzitivní, anafylaktické nebo vaskulární trombotické příhody. Lze tedy konstatovat, že vůči substituční léčbě FVIII je bezpečnostní profil EFA akceptovatelný, bez závažných nebo nových bezpečnostních rizik.

Ve srovnání s emicizumabem (nejčastěji – reakce v místě vpichu 25 %, artralgie 19 %, bolesti hlavy 8 %, infekce horních cest dýchacích 11 %¹⁴) je profil nežádoucích účinků spojených s EFA (nejčastěji – bolesti hlavy 20 %, artralgie 16 %, pády 6 %, bolesti zad 6 %)⁷ akceptovatelný. Ani v jednom případě u obou terapií nebyly detekovány inhibitory, trombotické události nebo závažné alergické reakce. Lze tedy uzavřít, že v horizontu hodnocených klinických studií nevyzkazuje EFA ve srovnání s emicizumabem závažná nebo nová bezpečnostní rizika a Ústav považuje bezpečnostní profil EFA za akceptovatelný.

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

S ohledem na charakter onemocnění a režim léčby Ústav nezjistil zásadní limitace v předložených klinických studiích. Jistou limitací je nerandomizovaný a otevřený design studií a hodnocení pomocí intrapacientského srovnání. S ohledem na vzácnost onemocnění jsou však předložené klinické studie v souladu s požadavky EMA pro klinické zkoušení rekombinantních přípravků a přípravků s lidským faktorem VIII získaným z plazmy.

Zatím nejsou k dispozici data pro dříve neléčené pacienty („previously untreated patients“, PUP) s HA. Bezpečnostní profil u PUPs bude dle závěrů EMA sledován prostřednictvím observační studie a registru onemocnění v souladu s doporučeními pro klinické hodnocení rekombinantních přípravků s obsahem FVIII.

Limitace nepřímých srovnání pro průkaz komparativní účinnosti:

- Nepřímé srovnání s efmoroktokog alfa, resp. substitučními FVIII - zásadní limitace s ohledem na nedostupnost přímého srovnání nebyly nalezeny. Jednoznačná interpretace výsledků je omezena nízkým počtem pacientů v jednotlivých ramen po převážení, a proto nízkou hodnotou EES.
- MAIC s emicizumabem – V rámci hodnocených proměnných u vstupních charakteristik byly po doplnění ze strany žadatele zohledněny všechny významné proměnné a modifikátory účinku (věk, hmotnost, rasa, přítomnost cílových kloubů, vstupní krvácení). Studie HAVEN 3 a XTEND-1 měly různou délku trvání 24 vs 52 týdnů, což může mít vliv na celkové výsledné ABR. Ústav v provedeném neukotveném MAIC nedohledal, zda tato skutečnost byla v rámci hodnocení zohledněna. K problematice různé délky studií se držitel v reakci na první hodnotící zprávu nevyjádřil.

Na základě předloženého neukotveného MAIC nelze s ohledem na výše uvedené limitace, jednoznačně vyhodnotit vyšší účinnost EFA vůči EMI, proto Ústav považuje účinnost EFA a EMI na základě dostupných důkazů za minimálně srovnatelně účinné.

Posouzení inovativnosti

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, a proto posuzované léčivé přípravky do této skupiny zařadil.

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

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

Není uveden.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky efanesoktokog alfa byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě dávkování uvedeného v SmPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ¹⁵	Doporučené dávkování dle SPC
Efanesoktokog alfa	B02BD02	536,0000 IU	1x denně	Není stanovena	Při rutinní profylaxi u dospělých a dětí je doporučené dávkování 50 IU/kg jednou týdně.

Přepočet týdenní dávky na ODTD:

Týdenní dávka: 50 IU/kg

Frekvence dávkování: 1x týdně

Standardní hmotnost pacienta: 75 kg

ODTD=50IU*75/7=535,7143 IU, po zaokrouhlení 536,0000 IU

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD ve výši 536,0000 IU, frekvence dávkování 1x týdně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

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

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

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

Léčivá látka efanesoktokog alfa je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 23 – koagulační faktor VIII přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivé přípravky nepodléhají regulaci maximální cenou.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku ALTUVOCT 4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET a je ve výši 13 377,4880 Kč za ODTD¹⁶.

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

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2024 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku Efanesoktokog alfa i pro síly mimo interval, protože se dává podle tělesných parametrů.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírázky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 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
efanesoktokog alfa	536,0000 IU	ALTUVOCT 4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	99832,00000000 Kč	7,46268657	Německo

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **efanesoktokog alfa** (ODTD 536,0000 IU)

Frekvence dávkování: 1 x denně

Interval: od 268 IU do 1072 IU

536 IU (ODTD)	13 377,4880 Kč (99832,00000000 Kč/7,46268657)
250 IU	6 239,5000 Kč (13 377,4880Kč/537*250)
500 IU	12 479,0000 Kč (13 377,4880Kč/537*500)
750 IU	18 718,5000 Kč (13 377,4880Kč/537*750)
1000 IU	24 958,0000 Kč (13 377,4880 Kč/537*1000)
2000 IU	49 916,0000 Kč (13 377,4880 Kč/537*2000)
3000 IU	74 874,0000 Kč (13 377,4880 Kč/537*3000)
4000 IU	99 832,0000 Kč (13 377,4880Kč/537*4000)

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

Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval, jelikož se jedná o přípravky dávkované podle tělesných parametrů.

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.

Vzhledem k tomu, že Ústav nezjistil alespoň tři ceny referenčního přípravku, není možné aplikovat ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

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

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

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

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

Léčivá látka efanesoctokog alfa je zařazena do skupiny číslo 23 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (koagulační faktor VIII).

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

Informativní přepočítání na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0272413	ALTUVOCT	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	6 239,50	6 239,50	7 188,06
0272414	ALTUVOCT	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	12 479,00	12 479,00	14 376,13
0272415	ALTUVOCT	750IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	18 718,50	18 718,50	21 564,19
0272416	ALTUVOCT	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	24 958,00	24 958,00	28 752,26
0272417	ALTUVOCT	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	49 916,00	49 916,00	57 504,52
0272418	ALTUVOCT	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	74 874,00	74 874,00	86 256,78

0272419	ALTUVOCT	4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET	99 832,00	99 832,00	115 009,04
---------	----------	---	-----------	------------------	------------

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 6. 12. 2024 Ústav obdržel odpověď (č. j. sukl320140/2024) na výzvu k součinnosti (č. j. sukl281153/2024; č. j. sukl320794/2024) ze dne 1. 11. 2024, a vyjádření k 1. hodnotící zprávě ze dne 13. 3. 2025 (č. j. sukl91560/2025; sukl91953/2025) obsahující rovněž aktualizované farmakoekonomické analýzy včetně verze v režimu obchodního tajemství. Ústav se tedy dále vyjadřuje i k těmto podkladům.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy efanesoktokog alfa

Při hodnocení nákladové efektivity LP ALTUVOCT (efanesoktokog alfa) v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (HA) bez ohledu na věk ve srovnání s komparátorem substituční koagulační faktory VIII (EHL a SHL) byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl Markovův model, celoživotní (64,5 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba. Ve srovnání s komparátorem emicizumabem (LP HEMLIBRA) byla použita analýza typu *cost-minimizatizon* v ročním horizontu.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií XTEND-1, Von Drygalski et al., 2023⁷ a XTEND-Kids, Malec et al., 2024⁹ a nepřímého srovnání ITC (vs. faktory VIII) a MAIC. Účinnost za horizontem klinické studie byla ponechána dle hodnoty ABR vycházející z ITC/MAIC, Klamroth et al., 2023 předložené v režimu obchodního tajemství. Mortalita byla uvažována dle úmrtnostních tabulek ČSÚ 2018-2022 (s ohledem na výskyt hemofilie byly použity pouze hodnoty mužské populace). Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie Benson 2021¹⁷, XTEND-1, A-LONG¹¹ a ASPIRE¹⁸, kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	ABR dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring. Zdrojem pro určení nákladů byly Shrestha 2017¹⁹, sp. zn. SUKLS128643/2019²⁰, SUKLS93568/2020⁵, platný Seznam cen a úhrad LP/PZLÚ legislativa a DRG platné v době podání.

Náklady na hodnocený přípravek představovaly 28,75 Kč/IU, tedy 7 608,48 Kč/balení 250IU, 15 216,97 Kč/balení 500IU, 22 825,45 Kč/balení 750IU, 30 433,94 Kč/balení 1000IU, 60 867,88 Kč/balení 2000IU, 91 301,82 Kč/balení 3000IU, 121 735,76 Kč/balení 4000IU (žadatel v souladu požadavkem Ústavu ve výzvě k součinnosti).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 179 807 800 Kč/QALY ve srovnání se substitucí faktory VIII a při srovnatelných přínosech ukazuje úsporu 7 743 435 Kč v 1ročním horizontu ve srovnání s LP HEMLIBRA. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Žadatel předložil vůči oběma komparátorům analýzu typu CUA (*cost-utility*). Ústav tento typ analýzy akceptuje vůči substitučním faktorům VIII, viz kapitola **Komparativní účinnost a bezpečnost**. Žadatel dále po výzvě k součinnosti odstranil řadu nejistot a nepřezkoumatelnosti vstupů zjednodušením modelu, kdy jsou nově použity přímo hodnoty ABR vycházející z ITC/MAIC. Ústav toto zjednodušení modelu akceptuje pro srovnání vůči substitučním faktorům VIII.

Po doplnění klinické evidence po 1. hodnotící zprávě Ústav předpokládá nadále alespoň srovnatelnou účinnost hodnocené intervence a LP HEMLIBRA (bližší viz kapitola **Komparativní účinnost a bezpečnost**). Žadatel po 1. hodnotící zprávě předložil separátně kalkulovanou analýzu typu CMA v ročním horizontu vůči LP HEMLIBRA, kterou Ústav svým nastavením akceptoval (uvažovány pouze farmaceutické náklady na pořízení léčivých přípravků). Pro základní scénář Ústav preferuje nastavení se zohledněním nasycovací dávky 3 mg/kg týdně během prvních 4 týdnů. Ústav považuje zvolenou metodu srovnání analýzou typu CMA (*cost-minimization*) za vhodnou. Žadatel rovněž předložil alternativní scénář v celoživotním horizontu (64,5 let), ve kterém rovněž není uvažován žádný rozdíl v účinnosti, jediné náklady plynou z farmaceutických nákladů na léčivé přípravky, tj. do modelu CMA nevstupují ani hodnoty pro ABR nebo podíl pacientů s/bez krvácení. Pro úplnost Ústav konstatuje, že analýzu typu CMA vycházející z modelu CUA nelze akceptovat, jelikož vychází z dat srovnání typu MAIC, které je zatíženo limitacemi (viz kapitola *Limitace klinické evidence*) a neuvažuje stejné přínosy obou intervencí.

Komparátor

Ústav pro srovnání vůči substituci faktory VIII (přípravky SHL a EHL) zvolil LP ELOCTA (EHL). Vzhledem k tomu, že LP ELOCTA je zařazen do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky koagulační faktor VIII (ATC kód B02BD02), Ústav použití účinnostních dat LP ELOCTA akceptuje jako proxy pro celou referenční skupinu.

Cílová populace

Srovnání bylo modelováno pomocí údajů populace od 12 let věku pocházejících ze studie XTEND-1, do které byli zařazováni pacienti z této věkové kategorie, tj. od 12 let. S ohledem na doložené podklady a provedenou diskuzi po výzvě k součinnosti Ústav akceptuje, přenositelnost účinnostních dat a výsledků rovněž na dětskou populaci mladší 12 let.

Odborná společnost žádala stanovit podmínky úhrady bez omezení pouze pro těžký typ HA, ačkoliv do podkladových studií XTEND-1, Von Drygalski et al., 2023⁷ a XTEND-Kids, Malec et al., 2024⁹ byli zařazováni pouze pacienti s těžkou formou onemocnění. Odborná společnost argumentovala, že u pacientů se středně závažnou formou HA, ale se závažnými krvácivými projevy s potřebou profylaxe a *on-demand* léčby je očekáván stejný kvalitativní benefit ve srovnání LP ELOCTA, jelikož tito pacienti se fenotypově projevují jako pacienti s těžkou formou onemocnění.

Po 2. hodnotící zprávě žadatel nově požaduje, aby byla podmínka těžké formy HA v podmínkách úhrady zachována, modelovaná cílová skupina tedy odpovídá datům ze studie XTEND-1.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Žadatel na žádost Ústavu použil účinnostní údaje přímo z nepřímých srovnání ITC/MAIC. Současně zohlednil hodnoty ABR dle stejného typu krvácení (ne/léčená krvácení). Žadatel po výzvě předložil výsledky dvou scénářů.

V prvním scénáři byly použity buď hodnoty všech krvácení pro hodnocenou intervenci a pro LP ELOCTA (s použitím předpokladu, že všechna budou léčena dle definice studie A-LONG), druhý scénář uvažoval žadatel s použitím hodnot léčených krvácení pro hodnocenou intervenci a odhadnutí počtu léčených krvácení u LP ELOCTA.

Ústav ze dvou výše uvedených scénářů preferuje ten druhý uvažovaný s použitím hodnot pouze léčených krvácení, jelikož, jak již žadatel na jiném místě odpovědi na výzvu k součinnosti uvádí, dle protokolu studie A-LONG byla léčena všechna krvácení, bez ohledu na závažnost, a proto hodnota léčeného ABR spíše odpovídá ABR pro všechna krvácení, s čímž se Ústav ztotožňuje. Dle designu studie A-LONG nelze očekávat, že všechna krvácení zachycená v této studii, by byla v klinické praxi léčena, a ne všechna krvácení budou generovat náklady. **Nastavení s použitím hodnot pouze léčených krvácení žadatel použil v základním scénáři ve vyjádření po 1. hodnotící zprávě.**

Pro hodnocenou intervenci byla použita data poolovaná z obou ramen (předchozí profylaxe a *on demand* (O-D) režim) studie XTEND-1, stejně jako pro LP ELOCTA byla použita data z ramene 1 (předchozí profylaxe nebo O-D režim) studie A-LONG, což Ústav akceptuje s ohledem na to, že dle navržených podmínek úhrady jde o pacienty předléčené i nepředléčené.

Jako limitaci Ústav považuje použití údajů z ramene B s předchozí O-D režimem ze studie HAVEN III¹⁴ pro přepočtení poměru všechna vs. léčená krvácení pro LP ELOCTA. Hodnoty ABR v tomto ramenu B tedy pochází z ramene s předchozí O-D léčbou, ačkoliv pro LP ELOCTA je použita hodnota z ramene A, kde 74 % představovali pacienti s předchozí profylaxí. Ústav by proto preferoval použít data odpovídající populace z ramene D studie HAVEN-3 s předchozí profylaxí. Jelikož použití těchto dat by vedlo k navýšení hodnoty léčených ABR, lze akceptovat nastavení dle žadatele jako konzervativní přístup a Ústav je akceptuje. Blíže se Ústav k číselným hodnotám s ohledem na obchodní tajemství nevyjadřuje.

Údaje o kvalitě života

S ohledem na požadavek Ústavu na zjednodušení modelu, žadatel již nevyužívá pokles kvality života pomocí disutility dle úrovně aktivity faktoru FVIII. V modelu je tedy aplikována disutilita z důvodu krátkodobého/dlouhodobého krvácení z regresního modelu dat studií XTEND-1, A-LONG¹¹ a ASPIRE¹⁸. Z regresního modelu rovněž pocházel roční dekrement utility (-0.0052) pro zohlednění poklesu utility s věkem aplikovaný na vstupní utilitu obecné populace. Ústav toto nastavení akceptuje.

Žadatel po výzvě k součinnosti použil vypočtené podíly pacientů se všemi krváceními (viz Tabulka 1 odpovědi na výzvu) pro uplatnění disutility. Při výpočtu hodnoty 44 % pro hodnocenou intervenci žadatel vycházel z počtu 75 pacientů bez krvácení z celkem 133 ve studii XTEND-1. Žadatel po 1. hodnotící zprávě předložil zdrojové údaje a způsob odvození výpočtu této hodnoty, stejně jako pro odvození hodnoty 61 % podílu pacientů se všemi krváceními u LP ELOCTA na základě odkazovaných hodnot ITC/MAIC v tabulce 2 předložené v obchodním tajemství. **Tyto hodnoty pro podíl pacientů se všemi krváceními považuje aktuálně již za přezkoumatelné.**

Náklady

Žadatel v aktuálních analýzách doložených po 1. hodnotící zprávě vychází z výše úhrady 28,75 Kč/IU pro konečného spotřebitele, které odpovídají vyšší úhrady navržené v rámci této hodnotící zprávy.

Žadatel upravil dávku LP ELOCTA na hodnotu 85,4 IU/kg/týden v základním scénáři dle studie A-LONG. **Ústav tuto hodnotu 85,4 IU/kg/týden, která vychází z průměrné dávky v ramenu 1 studie A-LONG, akceptuje a tuto dávku považuje za výchozí pro základní scénář.** Dále žadatel testoval původní dávkování substitučních koagulačních faktorů ve výši 80 IU/kg/týden dle správního řízení HEMLIBRA (SUKLS128643/2019, na základě stanoviska OS ze dne 2. 1. 2020²¹) v analýze scénářů.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na LP HEMLIBRA jsou ovlivněny uzavřenými limitacemi nákladů, viz správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS93568/2020⁵, z toho důvodu nelze považovat náklady na LP HEMLIBRA za relevantní.

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele ve srovnání se substitučními FVIII (LP ELOCTA)

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
LP ALTUVOCT	140 543 196 Kč	19,53	-	-	-
Substituční faktory VIII*	105 265 933 Kč	19,34	35 277 263	0,20	179 807 800

* LP ELOCTA jako proxy substitučních faktorů VIII

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele ve srovnání s LP HEMLIBRA

intervence	Roční náklady udržovací terapie (Kč)	Rozdíl (Kč)
LP ALTUVOCT	5 864 121	-
LP HEMLIBRA*	12 643 413	-7 743 435

*3 mg/kg každé 2 týdny, zohledněna nasycovací dávka 3 mg/kg týdně během prvních 4 týdnů.

Výsledek vůči LP HEMLIBRA nelze považovat za relevantní, jelikož Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na LP HEMLIBRA jsou ovlivněny uzavřenými limitacemi nákladů, viz správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS93568/2020⁵. Při zohlednění těchto nákladů by byl LP ALTUVOCT nákladnější než LP HEMLIBRA.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 13. 3. 2025 předložil aktualizovaný scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl91953/2025).

Na základě scénáře ve srovnání se substitučními FVIII (LP ELOCTA) lze konstatovat, že při zohlednění navrženého finančního ujednání na hodnocený přípravek by byl výsledek analýzy nákladové efektivity srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí.

Na základě scénáře ve srovnání s LP HEMLIBRA lze konstatovat, že při zohlednění navrženého finančního ujednání na hodnocený přípravek a výše nákladů na komparátor LP HEMLIBRA, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti na základě správního řízení sp. zn. SUKLS93568/2020⁵, nepřevýší při srovnatelných přínosech náklady na hodnocenou intervenci náklady na LP HEMLIBRA, a je proto možné hodnocenou intervenci rovněž považovat za nákladově efektivní.

Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly dne 31. 3. 2025 a 25. 6. 2025 předloženy smlouvy (č.j. sukl113090/2025, č. j. sukl250928/2025) uzavřené mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Analýza typu CUA (vs. substitučními faktory VIII (LP ELOCTA) vychází z nastavení dle žadatele po výzvě k součinnosti dle alternativního scénáře preferovaného Ústavem (léčená krvácení), viz tabulka 11 veřejných výsledků po výzvě k součinnosti (č. j. sukl320140/2024). V tomto scénáři je uvažována vyšší dávka (87,5 IU/kg/týden) LP ELOCTA než Ústavem preferovaná (85,4 IU/kg/týden) a vyšší náklady (30,43 Kč/IU) na hodnocenou intervenci než dle Ústavem navrhované výše úhrady pro konečného spotřebitele (28,75 Kč/IU). Dle Ústavem preferovaného nastavení by byl výsledek spíše nižší.

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek:

- Procento pacientů s krvácením LP ELOCTA (572 031 312 až 127 623 456 Kč/QALY)

- Procento pacientů s krvácením hodnocené intervence (143 080 401 až 385 411 574 Kč/QALY)
- Disutilita ve stavu „všechna krvácení“ (177 357 607 až 253 460 989 Kč/QALY)
- Náklady a dávka hodnocené intervence (57 155 106 až 360 219 956 Kč/QALY)
- Dávka LP ELOCTA (316 602 461 až 100 772 600 Kč/QALY)

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.

Analýza typu CMA (vs. LP HEMLIBRA):

- V celoživotním horizontu: úspora -160 953 535 Kč

Tento scénář není uvažován jako základní, jelikož svým nastavením (vstupy) je shodný jako základní scénář v 1ročním horizontu, a proto je tento scénář pouze multiplikací nákladů scénáře základního.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní limitace, které by znemožňovaly vyhodnocení.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP ALTUVOCT (efanesoktokog alfa) v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů s HA bez ohledu na věk ve srovnání se substitučními koagulačními FVIII ukazuje ICER ve výši 179,8 milionů Kč/QALY. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání je výsledek srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů jiných již hrazených terapeutických intervencí. Hodnocenou intervencí tak lze považovat za nákladově efektivní.

Ke srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správná řízení s terapeutickými postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav našel mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

LP ALTUVOCT ve srovnání s komparátorem LP HEMLIBRA v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů s HA bez ohledu na věk je po zohlednění nákladů na LP HEMLIBRA známých Ústavu z úřední činnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS93568/2020 při alespoň srovnatelných přínosech nákladnější intervencí. Na základě výše uvedeného nelze LP ALTUVOCT v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání a nákladů na LP HEMLIBRA známých Ústavu z úřední činnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS93568/2020 lze považovat hodnocenou intervenci považovat za méně nákladnou, a tudíž za nákladově efektivní.

Ústav konstatuje, že pro hodnocenou intervenci je splněna podmínka ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, kdy hodnocenou intervencí lze považovat za nákladově efektivní, pokud při srovnatelných nákladech přináší stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo

zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, pokud při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamená použití hodnocené intervence nižší celkové náklady pro systém veřejného zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet LP ALTUVOCT (efanesoktokog alfa) ve srovnání s komparátory substituční koagulační faktory VIII (plazmatické a rekombinantní se standardním nebo prodlouženým poločasem; EHL a SHL) a emicizumabem (LP HEMLIBRA), v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilii A u pacientů bez ohledu na věk. Velikost cílové populace byla na základě výstupů registru Českého národního hemofilického programu (ČNHP)²² a odborného stanoviska ČHS předloženého ve správním řízení s LP HEMLIBRA (sp. zn. SUKLS128643/2019) pod č. j. sukl9282/2020 odhadnuta na 233 pacientů ročně a penetrance na trh představovala 50 až 70 %, což odpovídá celkem 117 až 163 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 30,43 Kč/IU (žadatel v souladu požadavkem Ústavu ve výzvě k součinnosti).

V žadatelem představené analýze dopad na rozpočet ukazoval -58,9 až -85,5 mil. Kč v prvních pěti letech (úspora). Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP ALTUVOCT odpovídaly 6 211 567,15 Kč, léčeného faktory VIII 4 482 546,25 Kč a léčeného LP HEMLIBRA pak 12 643 443,93 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Náklady

Žadatel na žádost Ústavu ve výzvě k součinnosti provedl úpravu nákladů na hodnocenou intervenci na výši 30,43 Kč/IU pro konečného spotřebitele. Dle aktuálně platné výše úhrady činí náklady na hodnocenou intervenci 28,75 Kč/IU pro konečného spotřebitele, což představuje pokles o 5,5 %. Ústav proto ponížil náklady na hodnocenou intervenci o 5,5 %.

Žadatel upravil dávku LP ELOCTA na hodnotu 87,5 IU/kg/týden v základním scénáři a na hodnotu 85,4 IU/kg/týden v analýze scénářů, obojí dle studie A-LONG. **Ústav preferuje použití hodnoty 85,4 IU/kg/týden, která vychází z průměrné dávky v ramenu 1 studie A-LONG, a tuto dávku považuje za výchozí pro základní scénář.**

V nákladech nejsou nadále uplatněny náklady na krvácivé příhody, ale náklady byly omezeny na farmaceutické, což Ústav akceptuje jako konzervativní přístup.

Ústavu je z úřední činnosti známo, že náklady na LP HEMLIBRA jsou ovlivněny uzavřenými limitacemi nákladů, viz správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS93568/2020⁵, z toho důvodu nelze považovat náklady na LP HEMLIBRA za relevantní.

Výsledky a nejistota analýzy

Výsledek analýzy nepovažuje Ústav za relevantní, jelikož náklady na komparátor LP HEMLIBRA jsou ovlivněny finančním ujednáním. **Ústav konstatuje, že při zohlednění nákladů na LP HEMLIBRA známých Ústavu z úřední činnosti (sp. zn. SUKLS93568/2020) by došlo k navýšení nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění v rámci dopadu na rozpočet (dopad na rozpočet by negeneroval úsporu).**

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (náklady na hodnocenou intervenci na výši 28,75 Kč/IU; dávka LP ELOCTA 85,4 IU/kg/týden)

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
--	-------	-------	-------	-------	-------

Svět bez intervence	Počet pacientů Faktor VIII	169	169	169	169	169
	Počet pacientů HEMLIBRA	64	64	64	64	64
	Náklady Faktor VIII (Kč)	739 040 986	739 040 986	739 040 986	739 040 986	739 040 986
	Náklady HEMLIBRA (Kč)	810 128 670	810 128 670	810 128 670	810 128 670	810 128 670
	Náklady celkem (Kč)	1 549 169 656	1 549 169 656	1 549 169 656	1 549 169 656	1 549 169 656
Svět s intervencí	Počet pacientů Faktor VIII	84	76	68	59	51
	Počet pacientů HEMLIBRA	32	29	26	22	19
	Počet pacientů HI	117	128	140	151	163
	Náklady Faktor VIII (Kč)	367 497 072	332 497 351	297 497 630	258 122 943	223 123 222
	Náklady HEMLIBRA (Kč)	404 590 206	366 659 874	328 729 542	278 155 766	240 225 435
	Náklady HI (Kč)	686 595 343	751 147 042	821 567 077	886 118 776	956 538 811
	Náklady celkem (Kč)	1 458 682 621	1 450 304 267	1 447 794 249	1 422 397 486	1 419 887 468
	Dopad na rozpočet (Kč)	-90 487 035	-98 865 389	-101 375 407	-126 772 170	-129 282 188
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč) <i>Dávka FVIII (87,5 IU/kg/týden) (dle žadatele)</i>		-99 623 361	-108 862 364	-112 233 031	-138 598 024	-141 968 690
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč) <i>Počet pacientů -20 % (186 pacientů)</i>		-68 737 988	-85 608 377	-87 099 396	-88 590 415	-105 460 805

HI - hodnocená intervence

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Při zohlednění nákladů na komparátor LP HEMLIBRA známých Ústavu z úřední činnosti a navrženého finančního ujednání na LP ALTUVOCT by byl dopad na rozpočet méně příznivý, než je uvedeno v návrhu, nicméně by stále docházelo k nenavýšení nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Dopad by tedy byl úsporný, a to i ve scénářích zohledňující různou penetraci, zastoupení léčivých přípravků na trhu či dávkování faktoru VII 80 IU/kg/týden. Scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly dne 31. 3. 2025 a 25. 6. 2025 předloženy předmětné smlouvy (č.j. sukl113090/2025, č. j. sukl250928/2025) uzavřené mezi žadatelem a všemi zdravotními pojišťovnami.

Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na komparátor LP HEMLIBRA, které jsou ovlivněny uzavřenými limitacemi nákladů.

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 nemohl porovnat, zda kalkulovaný dopad na rozpočet je ve srovnání se skutkově obdobnými případy přiměřený či vyšší. Pro úplnost však Ústav v tabulce níže provedl srovnání se skutkově obdobnými případy (přípravky k terapii poruch koagulace).

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy - správné řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS19392/2013	NPLATE	ITP	5,9 mil. Kč – úspora 25,97 mil. Kč
SUKLS124024/2017	REVOLADE	ITP	4,9–3,2 mil. Kč, kumulativně 19,6 mil. Kč
SUKLS201636/2016	REVOLADE	ITP	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS251442/2018	HEMLIBRA	Hemofilie A s inhibítorem	Neutrální až náklady šetřící

SUKLS93568/2020	HEMLIBRA	Hemofilie A bez inhibitoru	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS96336/2021	DOPTLET	trombocytopenie s těžkým onemocněním jater	Neutrální až náklady šetřící
SUKLS304802/2020	TAVLESSE	ITP	22,9 –31,7 mil. Kč
SUKLS274040/2021	NPLATE	primární chronická imunitní trombocytopenie	Neutrální až náklady šetřící
SUKLS166094/2023	CABLIVI	TTP	<i>Dohoda s plátcí</i>
SUKLS67383/2023	OCTIM	Hemofilie A a vW nemoc	Neutrální až náklady šetřící

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Ústav konstatuje, že nedisponuje důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku ALTUVOCT (efanesoktokog alfa) v indikaci léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A u pacientů bez ohledu na věk odhaduje 117 až 163 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši -90,5 až -129,3 milionů Kč v prvních pěti letech (úspora). **Uvedený výsledek dopadu na rozpočet není relevantní, jelikož náklady na komparátor LP HEMLIBRA jsou ovlivněny uzavřenými finančními ujednáními. Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání je výsledek analýzy dopadu na rozpočet příznivější.**

Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za souladný s veřejným zájmem.

Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství scénář s uzavřeným finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je i při zohlednění nákladů na LP HEMLIBRA známých Ústavu z úřední činnosti úsporný, resp. nevykazuje zvýšení nákladů z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Ústavem navrhované podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil tyto podmínky úhrady:

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit)

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil LP ALTUVOCT preskripční omezení „A,E/HEM“. Symbol „A“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky jsou pojišťovně účtovány jako zvlášť účtované léčivé přípravky (ZÚLP), a to z toho důvodu, že jsou podávány při výkonu ambulantní péče. LP ALTUVOCT jsou aplikovány ve formě intravenózní injekce. Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře zkušeného v léčbě hemofilie, tedy hematologa (HEM). Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie předmětnými léčivými přípravky stanovil preskripční omezení na lékaře se specializací HEM (hematologie a transfuzní lékařství, dětská onkologie a hematologie) bez možnosti přenositelnosti preskripce na lékaře jiné odbornosti. Zajištění monitoringu hemokoagulačních parametrů i adekvátní péče o pacienty s HA patří do rukou zkušeného specialisty. Není proto vhodné přenést preskripci přípravků na lékaře jiných specializací (symbol „E“).

Indikační omezení

Ústav stanovil podmínky úhrady v souladu s návrhem žadatele a na základě odborného hodnocení provedeného v částech „Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku“ Cílová populace pro úhradu je v souladu se shromážděnými odbornými podklady.^{7,9}

K výroku 1.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272413	ALTUVOCT	250IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 6 239,50 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (6 239,50 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 2.

Ústav **léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272414	ALTUVOCT	500IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 12 479,00 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (12 479,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 3.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272415	ALTUVOCT	750IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 18 718,50 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (18 718,50 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 4.

Ústav **léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272416	ALTUVOCT	1000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 24 958,00 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (24 958,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficiencie koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 5.

Ústav **léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
----------	--------------------------	---------------

0272417	ALTUVOCT	2000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET
---------	----------	--

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 49 916,00 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (49 916,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 6.

Ústav **léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0272418	ALTUVOCT	3000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající správě 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 74 874,00 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (74 874,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

K výroku 7.

Ústav **léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0272419	ALTUVOCT	4000IU INJ PSO LQF 1+1X3ML ISP+INF SET

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

Ústav v probíhající 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 léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky efanesoktokog alfa, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 99 832,00 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku je stejná jako návrh žadatele (99 832,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku 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 § 34 odst. 1 písm. a) a b), § 34 odst. 2 a § 36 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

AE/HEM

P: Efanesoktokog alfa je hrazen v profylaxi a léčbě krvácivých stavů u nemocných s těžkou hemofilií A (vrozená nebo získaná deficeience koagulačního faktoru VIII, FVIII méně než 1 %) s výskytem inhibitoru proti faktoru VIII do 6 Bethesda jednotek.

Odůvodnění:

Ústav stanovil podmínky úhrady tak, jak je blíže uvedeno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

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

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

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

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého

následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu 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