



Vyvěšeno dne: 21. 11. 2014

## ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o

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

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
N05AX12	0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML

podané dne 31. 3. 2014 společností

### Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, SL3 6PJ Wexham, Slough  
Spojené království Velké Británie a Severního Irsku

Zastoupena:

**Helena Rösslerová**

Mrkvičkova 1356/21, 163 00 Praha 6

po provedeném správním řízení v souladu s ustanovením § 15 odst. 9, § 39b, § 39c zákona o veřejném zdravotním pojištění  
léčivému přípravku:

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
N05AX12	0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML

držitele rozhodnutí o registraci společnosti

### Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, SL3 6PJ Wexham, Slough

Spojené království Velké Británie a Severního Irska

Zastoupena:

**Helena Rösslerová**

Mrkvičkova 1356/21, 163 00 Praha 6

### **1. stanovuje**

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

**maximální cenu ve výši 7190,25 Kč**

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

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tomuto léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 6440,23 Kč,**

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b), a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanoveními § 33 odst. 2, § 34 odst. 1 a 2, § 36 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. kterou se provádí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **mu stanovuje tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž jedno bylo aripiprazol

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

**Toto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 předmětného zákona.**

**Odvolání proti předmětnému rozhodnutí nemá odkladný účinek. Bude-li toto rozhodnutí napadeno odvoláním, je předběžně vykonatelné obdobně podle předchozího odstavce.**

**Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS56042/2014, s těmito účastníky řízení:**

**Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.**

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, SL3 6PJ Wexham, Slough

F-CAU-003-36N/20.03.2014

Strana 2 (celkem 36)

Spojené království Velké Británie a Severního Irsku

*Zastoupena:*

**Helena Rösslerová**

Mrkvičkova 1356/21, 163 00 Praha 6

**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 70300 Ostrava - Vítkovice

*Zastoupena:*

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

**Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:*

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

**Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna,**

IČ: 47673036

Michálkovičká 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:*

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:*

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

**Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:*

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

**Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**

IČ: 47114304

F-CAU-003-36N/20.03.2014

Strana 3 (celkem 36)

Kodaňská 1441/46, 101 00 Praha 10

Zastoupena:

**Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

### Odůvodnění

Dne 31. 3. 2014 byla Ústavu doručena žádost společnosti:

**Otsuka Pharmaceutical Europe Ltd.**

Gallions, Wexham Springs, Framewood Road, SL3 6PJ Wexham, Slough

Spojené království Velké Británie a Severního Irska

Zastoupena:

**Helena Rösslerová**

Mrkvičkova 1356/21, 163 00 Praha 6

(dále jen „Otsuka“)

o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
N05AX12	0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS56042/2014.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení.

Dne 2. 4. 2014 Ústav vložil do spisu vyjádření zaslané účastníkem řízení Otsuka, že položka „Je požadována ochrana obchodního tajemství“ byla v žádosti zaškrtnuta omylem a ochrana obchodního tajemství není v této žádosti požadována.

Dne 7. 4. 2014 obdržel Ústav plné moci udělené jednotlivými členy Svazu zdravotních pojišťoven zaměstnanci Svazu zdravotních pojišťoven Ing. Marcela Malinové, narozené dne 25. 6. 1965, bytem Polní 331, Hostouň, k zastupování a konání úkonů v rámci správních řízení vedených Ústavem, a to od 1. 4. 2014 do 30. 6. 2014. Uvedené plné moci byly vloženy do spisu dne 9. 4. 2014.

Dne 14. 4. 2014 Ústav vložil do spisu cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady.

Dne 23. 4. 2014 Ústav obdržel vyjádření účastníka Otsuka s čestným prohlášením, že předmětný léčivý přípravek nebyl nikdy v Litvě obchodován. Dne 24. 4. 2014 účastník řízení Otsuka podložil své tvrzení o tom, že předmětný přípravek nebyl v Litvě nikdy obchodován důkazem, a žádal, aby cenová reference zjištěná v Litvě nebyla ve správním řízení brána do úvahy.

K tomu Ústav uvedl, že účastníkem předložený dokument s názvem „Confirmation Lithuania“, který je vložen ve spisové dokumentaci pod č. j. sukl71408/2014, má charakter čestného prohlášení zahraniční

pobočky účastníka a bez dalších důkazů dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dostatečně neproказuje opak zjištění Ústavu ze dne 9. 4. 2014. Pro prokázání neobchodovanosti k tomuto datu je nutno předložit Ústavu průkazný doklad o neobchodovanosti v dané zemi (např. data z IMS databáze, potvrzení místní autority). Toto však účastník řízení neučinil.

Dne 7. 7. 2014 Ústav opět obdržel plné moci udělené jednotlivými členy Svazu zdravotních pojišťoven výše uvedenému zaměstnanci Svazu zdravotních pojišťoven, Ing. Marcele Malinové, a to ve stejném rozsahu jako původní plné moci, platné od 1. 7. 2014 na dobu neurčitou. Vzhledem k této skutečnosti budou úkony ve správním řízení činěny vůči Ing. Marcele Malinové jako oprávněnému zástupci výše uvedených subjektů. V návaznosti na to byly uvedené plné moci dne 9. 7. 2014 vloženy do spisu.

Dne 6. 10. 2014 Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny, přehledané ke dni 1. 10. 2014 po uplynutí 2 kalendářních čtvrtletí od data zahájení správního řízení, v souladu s ustanovením § 4 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Dne 24. 10. 2014 obdržel Ústav vyjádření účastníka řízení Otsuka k vyhledaným cenovým referencím ve Velké Británii a Finsku a k počtu ODTD v balení. Účastník uvádí a podkládá fakturami, že ve Velké Británii není u přípravku ABILIFY MAINTENA uplatňována obchodní přírážka. Předloženými fakturami z 30. 9. 2014 a 17. 10. 2014 z Finska, ve kterých je uvedena stejná výše ceny předmětného přípravku (272,99 EUR), účastník dokladuje jinou výši ceny předmětného přípravku ve Finsku, než byla zjištěna Ústavem. Účastník žádá, aby Ústav ceny zjištěné ve Velké Británii a Finsku přepočtl.

Dále účastník Otsuka uvádí, že dne 14. 4. 2014 Ústav vložil do spisu formulář „FU\_ABILIFY\_MAINTENA\_SUKLS56042\_2014“, ve kterém je uvedeno, že počet ODTD v balení je 28. Účastník řízení upozorňuje Ústav na frekvenci dávkování přípravku ABILIFY MAINTENA 1x měsíčně, tj. 12x ročně. Uvedenou skutečnost dokladuje odbornými podklady European Medicines Agency (EMA), Norské agentury pro léčivé přípravky (Refusjonsrapport) a finského plátce zdravotního pojištění KELA. EMA v dokumentu EMA/689024/2013 EPAR summary for the public uvádí podání jednou měsíčně. Norský dokument uvádí v ročních nákladech pro ABILIFY MAINTENA 12 injekcí za rok a obdobně finský podklad uvádí dávkovací interval 12 injekcí za rok. Účastník uvádí, že Ústav stejné dávkovací schéma, jaké je uvedeno v norských a finských podkladech, stanovil pro léčivý přípravek XEPLION (paliperidon parenterální depotní) 12 aplikací za rok s délkou měsíce 30,416 dne a s údajem v SPC 1x měsíčně a pro přípravek RISPERDAL CONSTA (risperidon parenterální depotní) 26 aplikací za rok v pravomocném správním řízení sp. zn. SUKLS94974/2009. Odlišné dávkovací schéma, než je uvedeno v norských a finských podkladech, pak dle účastníka řízení Ústav stanovil pro léčivý přípravek ZYPADHERA (olanzapin parenterální depotní), jehož SPC uvádí udržovací dávku 4 týdny, a Ústav mu stanovil interval 30 dnů tj. 12 aplikací v individuálním správním řízení SUKLS237366/2009 a stejný interval Ústav navrhuje také v probíhajícím revizním správním řízení sp. zn. SUKLS45475/2014.

Dále se účastník Otsuka odkazuje na SPC přípravku ABILIFY MAINTENA v částech Absorpce, Eliminace a Dávkování, neboť díky farmakokinetickým vlastnostem předmětného přípravku není nutné upravovat dávkovací schéma, pokud byl dávkovací interval léčby 29 až 35 dnů resp. 41 dnů po dosažení stabilních hladin při opakovaném podání.

Na podporu svých argumentů účastník řízení dále odkazuje na správní řízení, ve kterých Ústav posuzoval měsíc jako 30 resp. 30,416 dne, a to pravomocně ukončené správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS215669/2013 (léčivá látka ergokalciferol parenterální podání) a probíhající správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS54174/2014 (léčivá látka natalizumab). Na základě uvedených správních řízení s léčivými přípravky XEPLION, ZYPADHERA, CALCIFEROL FORTE, TYSABRI Ústav standardně v tzv. „nových“ i „starých“ řízeních napříč terapeutickými skupinami postupuje jednotným způsobem, když pro slovní

vyjádření v SPC „1 x měsíčně“ a „1 x za 4 týdny“ standardně používá dávkovací interval kalendářního měsíce v délce 30,416 dne (je-li v SPC uvedeno „měsíčně“), resp. 30 dnů (je-li v SPC uvedeno „4 týdny“).

Účastník žádá o bezodkladné vydání hodnotící zprávy doplněné výše uvedenými důkazy pro podporu počtu ODTD v balení a dávkovacího intervalu 30,416 dne, a z toho vyplývajících 12 aplikací za rok, léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA 400 MG, INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML a předpokládá, že Ústav bude postupovat v souladu s jinými správními řízeními.

K předloženým důkazům k vyhledaným cenovým referencím Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 24. 10. 2014 (č. j. sukl178404/2014 a sukl178407/2014) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, které je datována ke dni 2. 10. 2014, prokazuje výši ceny výrobce 203,04 GBP přípravku ABILIFY MAINTENA ve Velké Británii ke dni zjištění cenové reference Ústavem (2. 10. 2014) v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k výše uvedenému zohlednil Ústav cenu výrobce, kterou prokázal účastník řízení. Tuto skutečnost Ústav zohlednil při stanovení maximální ceny a maximální cenu přepočtl.

Ústav konstatuje, že účastníkem předložené faktury, které jsou datované ke dni 30. 9. 2014 a 17. 10. 2014, prokazují výši ceny výrobce ve výši 272,99 EUR přípravku ABILIFY MAINTENA ve Finsku ke dni zjištění cenové reference Ústavem (2. 10. 2014) v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k výše uvedenému zohlednil Ústav cenu výrobce, kterou prokázal účastník řízení. Tuto skutečnost Ústav zohlednil při stanovení maximální ceny a maximální cenu přepočtl.

K počtu ODTD v balení Ústav uvádí, že dohledal odbornou zprávu Assessment report EMA pro přípravek ABILIFY MAINTENA (27), ve kterém je uvedeno dávkování jednou měsíčně bez bližší specifikace dávkovacího intervalu a dále tento dokument uvádí, že cílem farmaceutického vývoje bylo vyvinout formulace s prodlouženým uvolňováním pro intramuskulární injekci, která zabraňuje relapsu schizofrenie tím, že udržuje účinek po dobu 4 týdnů po jedné injekci. V části klinická bezpečnost tohoto dokumentu je uvedeno, že v rámci probíhající klinické studie fáze III (31-08-003) byli léčeni pacienti po dobu 6 měsíců 7 (tj. odpovídá cca  $365/2/7=26$  týdnům) aplikacemi aripiprazolu parenterálního depotního, po dobu 12 měsíců 13 aplikacemi (tj. odpovídá cca  $365/13=28$  týdnům) a po dobu 24 měsíců 26 aplikacemi (tj. odpovídá cca  $365*2/26=28$  týdnům).

Norský dokument uvádí v ročních nákladech pro ABILIFY MAINTENA 12 injekcí za rok, ZYPADHERU (olanzapin parenterální depotní) 13 aplikací za rok, XEPLION (paliperidon parenterální depotní) 12 aplikací za rok a RISPERDAL CONSTA (risperidon parenterální depotní) 26 aplikací za rok. Obdobně finský podklad uvádí dávkovací interval pro ABILIFY MAINTENU 12 injekcí za rok, ZYPADHERU 21,16 aplikací za rok, XEPLION 12 aplikací za rok a RISPERDAL CONSTA 26 aplikací za rok. Z těchto předložených dokumentů vyplývá, že počty jednotlivých aplikací se u jednotlivých přípravků mohou lišit v rámci jednotlivých posuzování a předložených podkladů. Jelikož ani v jednom z těchto dokumentů nejsou dohledat zdrojová data, není možno ověřit relevantnost publikovaných počtu aplikací.

Dále se Ústav zabýval jednotlivými dávkovacími schémata antipsychotik druhé generace v parenterální depotní formě podání. Jako první byl hrazen risperidon v přípravcích RISPERDAL CONSTA s dávkováním 1x za dva týdny dle SPC v obvyklých dávkách pro většinu pacientů 25mg s povolenou eskalací dávky do 50 mg, správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS94974/2009. Stanovená ODTD však byla s odkazem na znění předchozí legislativy stanovena na úrovni DDD, poněvadž Ústav nedisponoval dostatečnými důkazy, které by odůvodnili stanovení dávky nižší než je denní dávka stanovena WHO. ODTD u risperidonu parenterálního depotního tak byla stanovena v souladu s DDD ve výši 2,7 mg 1 x za dva týdny (37,8 mg celková dávka při aplikaci).



Obdobně u léčivé látky paliperidon v přípravcích XEPLION s dávkováním 1x měsíčně dle SPC byla ODTD stanovena ve výši 2,5 mg v souladu s DDD, správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS129712/2011. Stanovená ODTD byla také s odkazem na znění předchozí legislativy stanovena na úrovni DDD, poněvadž Ústav nedisponoval dostatečnými důkazy, které by odůvodnili stanovení dávky nižší než je denní dávka stanovená WHO.

Ke správnímu řízení vedenému pod sp. zn. SUKLS270792/2012 XEPLION 150MG INJ SUS PRO 1X150MG+2JEHLA, kód SÚKL 0168090 Ústav doplňuje, že se jedná o správní řízení vedené podle ustanovení § 39f odst. 8 postupem dle § 39g odst. 9 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Výše maximální ceny a výše a podmínky úhrady, včetně stanovené ODTD tak vychází z pravomocně a vykonatelně stanoveného vzorového přípravku, ke kterému se žadatel ve své žádosti připodobnil. Tento typ řízení neumožňuje změnu, ale pouze přepis stanovených parametrů.

U léčivé látky olanzapin parenterální depotní v přípravcích ZYPADHERA ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS237366/2009 s dávkováním 1x za 4 týdny dle SPC byla ODTD stanovena ve výši 13,5 mg s přihlédnutím k ODTD léčivé látky olanzapin v perorální lékové formě ve výši 13 mg a k převodnímu schématu mezi perorální a parenterální depotní lékovou formou, které uvádí SPC. Ústav tedy k výše uvedenému uvádí, že stanovené výše obvyklých dávek odráží dostupnost vhodných odkladů a znění legislativy v době vydání rozhodnutí.

Vzhledem k odlišnému přístupu ke stanovení denní obvyklé dávky, tak není možné na základě zpětného přepočtu z celkové doporučené dávky antipsychotika dle SPC a stanovené dávky na den vyvodit jednotnou délku podání antipsychotik.

V odkazovaných řízeních s léčivou látkou natalizumab s dávkováním dle SPC 300 mg 1x za 4 týdny (tj. 10,71 mg = 300 mg/28dní) byla ODTD stanovena s přihlédnutím k DDD na 10 mg. Stanovená ODTD však byla s odkazem na znění předchozí legislativy stanovena na úrovni DDD, poněvadž Ústav nedisponoval dostatečnými důkazy, které by odůvodnili stanovení dávky odlišné než je denní dávka stanovená WHO. V probíhající druhé hloubkové revizi vedené pod sp. zn. SUKLS54174/2014 (léčivá látka natalizumab) byl v současnosti vydán návrh hodnotící zprávy, ve které Ústav opět uvádí ODTD ve výši 10 mg. V současné době je výše ODTD předmětem dalšího posouzení tak, aby odpovídala současnému dávkování v klinické praxi.

V pravomocně ukončené druhé hloubkové revizi vedené pod sp. zn. SUKLS215669/2013 (léčivá látka ergokalciferol parenterální podání) byla u přípravků CACIFEROL BIOTIKA FORTE s dávkováním 1x měsíčně dle SPC stanovena ODTD ve výši 0,2466 mg, což vychází z dávkování 7,5 mg podaných 1x měsíčně 7,5mg/(365 dní/12 = 30,416 dne). V revizním řízení o změně výše a podmínek úhrady se při stanovení výše ODTD posuzuje, zda došlo v běžné klinické praxi ke změně dávkování, což je dokladováno např. změnou dávkování v SPC nebo v doporučených postupech, případně jinými novými důkazy. Účastník v rámci řízení předložil dvě klinické studie. Klinická studie Kanea (10) prováděla sledování s podáním 400 mg aripiprazolu podávaného 1x za 4 týdny. Studie Fleischhackera (9) uvádí podávání depotního aripiprazolu 1x měsíčně, bez dalšího určení. Tyto studie ve svém podání účastník řízení nijak nekomentoval a ani aplikovaný dávkovací interval nijak nerozporoval. Dávkovací interval podávání aripiprazolu depotního parenterálního v předložených studiích Ústav zohledňuje v rámci svého rozhodovacího procesu při stanovení výše ODTD aripiprazolu parenterálního depotního.

K účastníkovým odkazům na SPC přípravku ABILIFY MAINTENA v částech Absorpce, Eliminace a Dávkování Ústav uvádí, že průměrný poločas absorpce v délce 28 dní a střední terminální poločas eliminace v délce 46,5 dní by měl účastník zohlednit právě při stanovení dávkovacího intervalu předmětného přípravku. Bohužel účastník nevyužil možnosti přesněji stanovit dávkovací interval, ale již konkrétně vymezil situace při vynechání dávky. V SPC jsou přesně popsány postupy v případě vynechání

dávky v intervalu větším než 4 týdny. Vzhledem k závažnému charakteru onemocnění by vynechání dávky nemělo nastávat pravidelně.

Ústav dále posuzoval další odborné podklady dostupné k dávkování antipsychotik parenterálních depotních. V podkladech Kopeček 2012 (29) a Kopeček, Höschl 2012 (28) k aktualizovanému klinickému dávkování antipsychotik jsou pro parenterálně depotně podávaná antipsychotika uvedené dávkovací intervaly:

Dlouhodobě působící antipsychotikum	Dávkovací interval (29)	Dávkovací interval (28)	Dávkovací interval dle SPC
risperidon	2 týdny	2 týdny	1x za 2 týdny
paliperidon	4 týdny	4 týdny	1x měsíčně
olanzapin	2-4 týdny	2-4 týdny	1x za 2- 4 týdny

Z těchto klinických pokladů vyplývá dávkování uplatňované v klinické praxi v podmínkách ČR v délce 4 týdnů i v případě léčivých přípravků s dávkováním dle SPC 1x měsíčně (paliperidon LP Xeplion).

Ústav nenalezl žádný dokument, který by jednoznačně dokladoval interval dávkování parenterálních psychotik. Údaje o délce intervalu tj. počtu dní mezi jednotlivými dávkami se spíše napříč jednotlivými důkazy různí nebo nejsou jednoznačně a přesně uvedena.

Ani z data v předložených klinických studiích jednoznačně nevyplývá přesný dávkovací interval podání předmětného přípravku. Klinická studie Kanea (10) prováděla sledování s podáním 400 mg aripiprazolu podávaného 1x za 4 týdny. Studie Fleischhacker (9) uvádí podávání depotního aripiprazolu 1x měsíčně, bez dalšího určení. Z farmakologického a farmakokinetického profilu (délka eliminace) uvedeného přípravku vyplývá, že tento typ terapie nevyžaduje striktní aplikaci s přesností na den, proto lze dávkovací interval v délce 30,416 dne (tj. 365 dní /12 měsíce) považovat za možný.

Ústav dále nemá k dispozici žádné další důkazy ke skutečnému dávkovacímu intervalu v reálné klinické praxi předmětného přípravku v podmínkách ČR a nejsou mu známy jiné skutečnosti, které by v dalším postupu měly vliv na stanovenou výši ODTD a délku intervalu podání, přepočteno na dny.

Závěrem Ústav nesouhlasí s tvrzením účastníka řízení, že Ústav standardně v tzv. „nových“ i „starých“ řízeních napříč terapeutickými skupinami postupuje jednotným způsobem, když pro slovní vyjádření v SPC „1 x měsíčně“ a „1 x za 4 týdny“ standardně používá dávkovací interval kalendářního měsíce v délce 30,416 dne (je-li v SPC uvedeno „měsíčně“), resp. 30 dnů (je-li v SPC uvedeno „4 týdny“). V každém jednotlivém správním řízení je nutno přihlídnout k jednotlivým specifikům léčivých látek, jako jsou kromě intervalu dávkování uvedenému v SPC např. převodní schémata mezi dávkováním p. o. a parenterální formou, specifika podání u konkrétního onemocnění např. u vakcín, celkovou délku podání apod. v návaznosti na platnou legislativu. Ústav tak souhrnem uvádí, že na základě podrobného přezkoumání podkladů dospěl k názoru, že přístup ke stanovení výše obvyklých dávek, frekvenci dávkování byl v různých časech rozhodování ovlivněn možnostmi legislativy, kvalitou a dostupností podkladů popřípadě prioritizací jednoho s parametrů. Ústav tak za současného stavu znalostí považuje dávkování 12/rok odpovídající délce měsíce 30,416 dne za vyhovující.

Dne 29. 10. 2014 Ústav obdržel podání účastníka Otsuka s totožným obsahem jako vyjádření ze dne 24. 10. 2014. Ústav odkazuje na své výše uvedené vypořádání.

Dne 3. 11. 2014 ukončil Ústav shromažďování podkladů pro vydání rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení sp. zn. SUKLS56042/2014, č. j. sukl181646/2014 ze dne 3. 11. 2014. 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.

Dne 10. 11. 2014 obdržel Ústav vyjádření účastníka řízení Otsuka, který upozorňuje, že Ústavem uváděná cena výrobce léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML ve Velké Británii je nesprávná, neboť Ústav nesprávně odečetl obchodní přírůstek ve výši 12,5 %. Účastník řízení předkládá fakturu ze dne 15. 4. 2014 a žádá, aby Ústav na základě ceny výrobce uvedené ve faktuře přepočtl základní úhradu přímo do rozhodnutí.

Dne 14. 11. 2014 obdržel Ústav vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven ČR (dále jen „SZP ČR“) k podmínkám úhrady, ve kterém navrhuje vypustit v části c) opakované použití slova „alespoň“, protože toto omezení je nadbytečné a nelogické, neboť aripiprazol je právě jeden. Tato změna však nemění smysl podmínek úhrady, a proto vyjadřují souhlas s tím, že změna bude provedena přímo do rozhodnutí. Dále SZP ČR žádá, aby v případě přistoupení na návrh držitele ze dne 10. 11. 2014 k přepočtu stanovení základní úhrady Ústav přepočtl do rozhodnutí analýzu nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu.

Ústav uvádí, že k navrhované změně znění podmínek úhrady, jak předkládá SZP ČR, přistoupil, neboť tato změna podmínek úhrady posuzovaného léčivého přípravku nemění obsahovou stránku znění podmínek úhrady a jedná se tak pouze o formální úpravu vyplývající z logiky významu navrhovaných podmínek úhrady. Úprava textu znění indikačního omezení:

Původní znění:

...

*c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž alespoň jedno bylo aripiprazol*

Upravené znění:

....

*c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž ~~alespoň~~ jedno bylo aripiprazol*

Tato úprava nemění význam podmínek úhrady a nevede k rozšíření skupiny léčených pacientů. Jedná se o stylistickou úpravu za účelem jasného a srozumitelného výkladu indikačního omezení, obsahově nedochází ke změně stanovených podmínek úhrady. Ústav tedy přistoupil k provedení výše popsané formální změny přímo do rozhodnutí, viz část Podmínky úhrady tohoto dokumentu.

K požadavku rekalkulace analýzy nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu Ústav uvádí, že provedl přepočet a i přes navýšení vstupních nákladů zůstává terapie předmětným léčivým přípravkem ABILIFY MAINTENA ve srovnání se standardní terapií nákladově efektivní.

Dne 18. 11. 2014 Ústav obdržel čestné účastníka řízení Otsuka k platnosti ceny ve Velké Británii, jímž doplňuje své podání ze dne 10. 11. 2014. Účastník řízení čestně prohlašuje, že cena předmětného přípravku ABILIFY MAINTENA uvedená na faktuře ze dne 15. 4. 2014 byla platná po celé rozhodné období, tedy také ke dni vyhledání cenové reference dne 10. 4. 2014.

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 10. 11. 2014 (č. j. sukl186414/2014) a dne 18. 11. 2014 (č. j. sukl190868/2014) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, které je datována ke dni 15. 4. 2014, prokazuje výši ceny výrobce 203,04 GBP přípravku Abilify ve Velké Británii. Vzhledem ke skutečnosti, že účastník potvrdil správnost ceny i k datu vyhledání cenových referencí dne 10. 4. 2014, zohlednil Ústav cenu výrobce, kterou prokázal účastník řízení.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav cenu výrobce, kterou prokázal účastník řízení, zohlednil v přepočtu základní úhrady. Změna úrovně ceny zjištěné ve Velké Británii má vliv na výši základní úhrady i na výši úhrady za balení posuzovaného přípravku. Jelikož se ale postup stanovení úhrady nezměnil, provedl Ústav přepočet přímo do rozhodnutí. V návaznosti na změnu výše úhrady za balení z 6214,39 Kč na 6440,23 Kč předmětného léčivého přípravku Ústav přistoupil také k přepočtu aktuální výše skutečné úhrady předmětného přípravku vstupující do analýzy nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu. I přes toto navýšení vstupních nákladů zůstává terapie předmětným léčivým přípravkem ABILIFY MAINTENA ve srovnání se standardní terapií nákladově efektivní.

Ústav dodává, že tato skutečnost není změnou podkladů, či novým důkazem pro rozhodnutí a nemá vliv na postup Ústavu při stanovení úhrady. V souladu s rozhodovací zvyklostí Ministerstva zdravotnictví (Rozhodnutí č. j.: MZDR3135/2010) si tato skutečnost nevyžaduje určení nové lhůty k vyjádření k podkladům.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. Platná SPC k registrovaným přípravkům ABILIFY MAINTENA, ABILIFY, XEPLION, ZYPADHERA a RISPERIDON CONSTA. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL, 2014. [cit. 2014-09-21]. Dostupný z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Češková E. Postavení aripiprazolu v klinické praxi: souborný článek. *Česká a slovenská psychiatrie* [online]. 2011, č. 2, s. 110-114 [cit. 2014-09-21]. Dostupné z: <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=698>
3. Češková E. Schizofrenie. Postgraduální medicína 01/2013
4. Češková E. Léčba schizofrenie: Prehľadové články. *Psychiatria pre prax* [online]. 2009, roč. 10, č. 6, s. 265-269 [cit. 2014-09-22]. Dostupné z: <http://www.solen.sk/pdf/1c2f1c114738286fb947cf7f1dfb7b2b.pdf>
5. Fialová D. Aripiprazol - antipsychotikum s novým farmakodynamickým účinkem. *Klinická farmakologie a farmacie: Farmakologie onemocnění CNS* [online]. 2004, č. 18, s. 203-206 [cit. 2014-09-22]. Dostupné z: <http://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-200404-0004.php>
6. Příkryl R. Léčba atypickými antipsychotiky a jejich volba podle spektra nežádoucích účinků: Přehledové články. *Psychiatrie pro praxi* [online]. 2009, roč. 10, č. 1, s. 22-25 [cit. 2014-09-22]. Dostupné z: <http://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2009/01/05.pdf>
7. Mohr P. Schizofrenie: diagnostika a současné terapeutické možnosti. *Medicína pro praxi: Mezioborové přehledy* [online]. 2012, roč. 9, 8,9 [cit. 2014-09-22]. Dostupné z: [http://www.solen.cz/artkey/med-201209-0007\\_Schizofrenie\\_diagnostika\\_a\\_soucasne\\_therapeuticke\\_moznosti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dfarmakoterapie%26from%3D330%26page%3D30](http://www.solen.cz/artkey/med-201209-0007_Schizofrenie_diagnostika_a_soucasne_therapeuticke_moznosti.php?back=%2Fsearch.php%3Fquery%3Dfarmakoterapie%26from%3D330%26page%3D30)
8. Raboch J. a kol. Doporučené postupy psychiatrické péče IV, 2014
9. Fleischhacker W. W., R. Sanchez, P. P. Perry, N. Jin, T. Peters-Strickland, B. R. Johnson, R. A. Baker, A. Eramo, R. D. McQuade, W. H. Carson, D. Walling a J. M. Kane. Aripiprazole once-monthly for treatment of schizophrenia: double-blind, randomised, non-inferiority study. *The British Journal of Psychiatry* [online]. 2014-08-01, vol. 205, issue 2, s. 135-144 [cit. 2014-09-23]. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.134213. Dostupné z: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/bjp.bp.113.134213>
10. Kane J. M., Sanchez R., Perry P. P., Jin N., Johnson B. R., Forbes R. A., McQuade R. D., Carson W. H. a Fleischhacker W. W. Aripiprazole Intramuscular Depot as Maintenance Treatment in Patients With Schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry* [online]. 2012-05-15, vol. 73, issue 05, s.

- 617-624 [cit. 2014-09-23]. DOI: 10.4088/JCP.11m07530. Dostupné z: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START>
11. Janů L. Racková S. Compliance v léčbě schizofrenie. *Psychiatrie pro praxi* [online]. 2004, č. 5, s. 245-249 [cit. 2014-09-25]. Dostupné z: <http://www.psychiatriepropraxi.cz/pdfs/psy/2004/05/03.pdf>
  12. Citrome L. New second-generation long-acting injectable antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics* [online]. 2013, vol. 13, issue 7, s. 767-783 [cit. 2014-09-25]. DOI: 10.1586/14737175.2013.811984. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/14737175.2013.811984>
  13. El-Mallakh R., Motiwala F. B. a Siscoe K. S. Review of depot aripiprazole for schizophrenia. *Patient Preference and Adherence* [online]. 2013, s. 1181-1187 [cit. 2014-09-26]. DOI: 10.2147/PPA.S32972. Dostupné z: <http://www.dovepress.com/review-of-depot-aripiprazole-for-schizophrenia-peer-reviewed-article-PPA>
  14. Beillat M. Aripiprazole once-monthly in relapse prevention in patients with schizophrenia: Systematic literature review and mixed treatment comparison. 2013, s. 1-101 [cit. 2014-09-26].
  15. Majer IM. Efficacy of long-acting injectable antipsychotic therapies in maintenance treatment of schizophrenia: a mixed treatment comparison (MTC) of double-blind randomized clinical trials. In: *Value in Health* [online]. 2013, vol. 16, A323-A636 [cit. 2014-09-28].
  16. NAZIRIZADEH Y., F. VOGEL, W. BADER, E. HAEN, B. PFUHLMANN, G. GRÜNDER, M. PAULZEN, M. SCHWARZ, G. ZERNIG a C. HIEMKE. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. *European Journal of Clinical Pharmacology* [online]. 2010, vol. 66, issue 8, s. 797-803 [cit. 2014-09-28]. DOI: 10.1007/s00228-010-0812-7. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00228-010-0812-7>
  17. Palmer B. The Lifetime Risk of Suicide in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* [online]. 2005, roč. 62, s. 247-253 [cit. 2014-09-28].
  18. Bushe C. J., Taylor M. a Haukka J. Review: Mortality in schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology* [online]. 2010-10-05, vol. 24, 4 Suppl, s. 17-25 [cit. 2014-09-28]. DOI: 10.1177/1359786810382468. Dostupné z: <http://jop.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1359786810382468>
  19. MALLIKAARJUN S., J. M. KANE, P. BRICMONT, R. MCQUADE, W. CARSON, R. SANCHEZ, R. A. FORBES a W. W. FLEISCHHACKER. Pharmacokinetics, tolerability and safety of aripiprazole once-monthly in adult schizophrenia: An open-label, parallel-arm, multiple-dose study. *Schizophrenia Research* [online]. 2013, vol. 150, issue 1, s. 281-288 [cit. 2014-09-28]. DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.041. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996413003411>
  20. Patel M. X., Taylor M. a David A. S. Antipsychotic long-acting injections: mind the gap. *The British Journal of Psychiatry* [online]. 2009-10-31, vol. 195, issue 52, S1-S4 [cit. 2014-09-28]. DOI: 10.1192/bjp.195.52.s1. Dostupné z: <http://bjp.rcpsych.org/cgi/doi/10.1192/bjp.195.52.s1>
  21. Wiersma, D. Social disability in schizophrenia: its development and prediction over 15 years in incidence cohorts in six European centres. *Psychological Medicine* [online]. 2000, č. 30, s. 1155-1167 [cit. 2014-09-28].
  22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; Complete ATC index 2014. [online]. Dostupný z WWW: [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
  23. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 2: Update 2012 on the long-term treatment of schizophrenia and management of antipsychotic-induced side effects, *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2013; 14: 2-44 dostupné z: [http://www.wfsbp.org/fileadmin/user\\_upload/Treatment\\_Guidelines/WFBSP\\_SZ\\_Guidelines\\_Part2\\_2013.pdf](http://www.wfsbp.org/fileadmin/user_upload/Treatment_Guidelines/WFBSP_SZ_Guidelines_Part2_2013.pdf)

24. Barnes T RE. Et al., Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of Psychopharmacology 2011 1–54 dostupné z: [http://www.bap.org.uk/pdfs/Schizophrenia\\_Consensus\\_Guideline\\_Document.pdf](http://www.bap.org.uk/pdfs/Schizophrenia_Consensus_Guideline_Document.pdf)
25. Leucht S. et al., Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, Lancet June 27, 2013 dostupné z [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
26. Mohr P. Volavka J. Adherence a depotní antipsychotika v léčbě schizofrenie. Psychiatrie 2011; 15(2):104-112.
27. Assessment report ABILIFY MAINTENA. EMA/737723/2013. 19 September 2013
28. Kopeček P. Höschl M. Teoretické a klinické aspekty podávání dlouhodobě působících injekčních antipsychotik. Psychiatrie 2012; 16(4):188-197
29. Kopeček M. Aktualizované klinické a teoretické aspekty podávání antipsychotik. Klin Farmakol Farm 2012; 26(1): 18–28
30. Dokument označený „FMC\_ABILIFY MAINTENA 400MG\_SUKLS56042\_2014.pdf“ založený do spisu dne 3. 11. 2014 pod sp. zn. SUKLS56042/2014 č. j. sukl181630/2014 (Důkazy opatřené SÚKL)
31. Dokument označený „FU\_ABILIFY\_MAINTENA\_SUKLS56042\_2014.pdf“ založený do spisu dne 3. 11. 2014 pod sp. zn. SUKLS56042/2014 č. j. sukl181630/2014 (Důkazy opatřené SÚKL)
32. Dokument označený „FU\_ABILIFY\_MAINTENA\_4q2013\_SUKLS56042\_2014.“ založený do spisu dne 21. 11. 2014 pod sp. zn. SUKLS56042/2014 č. j. sukl193161/2014 (Ověření)

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

#### **Indikace, pro které je navrhována úhrada**

- Návrh žadatele:

Přípravek ABILIFY MAINTENA je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.

- Stanovisko Ústavu:

Text SPC část 4.1 Terapeutické indikace odpovídá navržené indikaci úhrady SPC přípravku:

Přípravek ABILIFY MAINTENA je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.

#### **Posouzení terapeutické zaměnitelnosti**

Léčivý přípravek ABILIFY MAINTENA 400 MG, INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML (kód SÚKL 0194643) obsahuje léčivou látku aripiprazol (N05AX12) v parenterální formě s prodlouženým uvolňováním pro intramuskulární aplikaci. Léčivá látka aripiprazol v parenterální formě s prodlouženým uvolňováním (ATC L01XC04) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů, a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Schizofrenie je chronické duševní onemocnění začínající nejčastěji v adolescenci. U většiny postižených je schizofrenie celoživotní onemocnění s přetrvávající symptomatikou a občasnými relapsy (exacerbace psychotických příznaků). Léčbu dělíme na 1. akutní s cílem redukovat psychotické příznaky, na kterou navazuje stabilizační fáze s cílem obnovit normální fungování (negativní příznaky a kognitivní deficit ustupují pomalu) a 2. dlouhodobou (udržovací) léčbu s cílem dosažení remise a její udržení a prevence relapsu. Doporučuje se délku udržovací terapie neohraničovat a považovat ji za dlouhodobou resp.

celoživotní. Pravděpodobnost relapsu souvisí s předchozím průběhem onemocnění, obvykle se zvyšuje s počtem již prodělaných epizod. Dlouhodobá sledování ukazují na to, že u pacientů, kteří jsou léčeni po akutní epizodě dalších 12 měsíců, je riziko relapsu 12–16 %, u těch, kterým byla akutní léčba vysazena, se riziko zvyšuje na 50–80 %. Riziko relapsu je relativně nejvyšší během prvních týdnů a měsíců po vysazení léčby.(8,7,23,24)

Compliance je zásadním faktorem pro léčbu schizofrenie. Jedinou ověřenou účinnou léčbou akutní, profylaktické a i udržovací fáze je podávání antipsychotik. Užívání doporučené medikace je hlavním faktorem, který ovlivňuje riziko relapsu a tím i počet rehospitalizací. Podle různých způsobů zjišťování je přibližně 40-50% pacientů se schizofrenií nonadherentních a 50-55% hospitalizací lze přičíst na vrub nonadherenci k medikaci. Je důležité si uvědomit, že noncompliance může být ovlivněna onemocněním samotným (imperativní sluchové halucinace, absence náhledu), poruchou kognitivních funkcí, které brání pacientovi pochopit nutnost medikace, nebo může být důsledkem obranných mechanismů, které vedou k popření nemoci, a brání tak ztrátě vlastní sebeúcty. Při terapii schizofrenie je důležitá individuální volba léčivé látky, která je prováděna dle klinických charakteristik (suicidální riziko, katatonie, agitovanost), výskytu nežádoucích i předpokládaných vedlejších účinků jednotlivých léčivých látek a na základě compliance pacienta (noncompliance, abúzus). V akutní léčbě je kladen důraz hlavně na účinnost, při dlouhodobé na snášenlivost. Do monitorování nežádoucích účinků se zahrnuje i hodnocení celkového tělesného stavu. (8,23,26)

U většiny postižených je schizofrenie celoživotní onemocnění s přetrvávající symptomatikou a občasnými relapsy (exacerbace psychotických příznaků). Základem léčby schizofrenie je vždy použití antipsychotik (AP).

Antipsychotika se dělí na starší (I. generace, typická) a nová (II. generace, atypická). Účinnost obou generací antipsychotik je přibližně stejná (u 70 % pacientů vedou k významnému ústupu akutních psychotických příznaků), rozdíly jsou v profilu nežádoucích účinků. Antipsychotika II. generace mají širší spektrum účinku (ovlivnění afektivních příznaků, relativně lépe ovlivňují negativní příznaky a kognitivní funkce). Vedou k nižšímu výskytu neurologických nežádoucích účinků, avšak častěji jsou spojována s metabolickými nežádoucími účinky (zvýšení hmotnosti, dyslipidémie, rozvoj diabetu typu II). Výrazné a trvalejší zvýšení prolaktinu je časté u risperidonu a amisulpridu. Antipsychotika II. generace jsou dnes preferována, zvláště u prvních epizod psychózy. Antipsychotika I. generace se podávají, pokud si to pacient přeje a jeho stav je při jejich užívání dlouhodobě stabilizován, nebo těm, kterým v minulosti účinně pomohla. Mezi dostupnými antipsychotiky II. generace jsou rozdíly, které ovlivňují individuální volbu.(3)

Celou skupinu antipsychotik II. generace lze rozdělit do skupin, které se liší svým receptorovým profilem a z toho odvozenými vedlejšími účinky:

- specifictví D2 a D3 antagonisté – amisulprid, sulpirid
- antagonisté serotoninu a dopaminu (SDA) – risperidon, ziprasidon, sertindol, paliperidon
- multireceptoroví antagonisté (MARTA) – klozapin, olanzapin, quetiapin, zotepin
- parciální agonisté dopaminových receptorů – aripiprazol

Volba antipsychotika (AP) musí být vždy přísně individualizovaná a to s ohledem na účinnost, tolerabilitu, profil nežádoucích účinků, formu aplikace a případné další komorbidity pacienta. Dle Doporučených postupů psychiatrické péče jsou doporučenou volbou pro akutní léčbu první epizody schizofrenie amisulprid, aripiprazol, haloperidol, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon a zotepin. Pacienti s první epizodou schizofrenie vykazují větší odpověď na léčbu a současně vyšší náchylnost k nežádoucím účinkům AP ve srovnání s pacienty s chronickým průběhem schizofrenie.



Měli by být proto léčeni nižšími denními dávkami AP. Pro vyšší riziko neurologických nežádoucích účinků by měli být preferenčně léčeni AP2. Klozapin není doporučen pro léčbu pacientů s první epizodou schizofrenie. Dle Doporučených postupů psychiatrické péče jsou doporučenou volbou pro akutní léčbu opakovaných epizod schizofrenie amisulprid, aripiprazol, haloperidol, klozapin, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon a zotepin. (8)

Na akutní léčbu navazuje stabilizační (6-12 měsíců) a udržovací léčba s cílem udržení remise, prevence relapse a dosažení úzdravy, která zahrnuje zlepšení funkčních schopností a kvality života. Dnes je pro depotní preparáty preferován název dlouhodobě účinkující injekce (long-acting injections, LAI). Dlouhodobě účinkující injekce zlepšují adherenci a vedou k rychlé identifikaci nemocného, který není adherentní k léčbě. Lze je aplikovat v intervalech 2–6 týdnů, zajišťují spolehlivé podání léku, mají výhodné farmakokinetické parametry (není metabolismus prvního průchodu, predikovatelné a stabilní lékové hladiny, nižší účinná dávka). Potenciální nevýhodou je nemožnost rychlého vysazení při výskytu nežádoucích účinků, kdy je nutno vyčkat, až se lék z organismu vyloučí. AP2 jsou účinnější v prevenci relapsů než AP1. Nežádoucí účinky (NU) jednotlivých AP souvisí s jejich farmakologickým profilem. Volba AP je daná individuální náchylností k jednotlivým NU. K neurologickým NU jsou náchylné děti a starší populace. U parkinsonismu je účinná redukce dávky, vysazení nebo změna AP. K metabolickým NU jsou náchylní nemocní s pozitivní rodinnou nebo osobní anamnézou metabolických poruch (obezita, vysoký TK, lipidové abnormality a abnormality glukozového metabolismu). Řešení metabolických NU zahrnuje psychosociální intervence (dietní programy, behaviorální terapie), změnu AP (na aripiprazol nebo ziprasidon) a přídatnou terapii látkami na léčbu obezity a farmakoterapeutickým řešením metabolických poruch (antilipidemika, antidiabetika). (8)

Předpokládá se, že účinnost aripiprazolu u schizofrenie se děje prostřednictvím kombinace částečného agonismu na dopaminových D2 a serotoninových 5-HT1A receptorů a antagonismu na serotoninových 5-HT2A receptorů. Aripiprazol také vykazoval mírnou vazebnou afinitu k místu zpětného vychytávání serotoninu a žádnou zjevnou afinitu k cholinergním muskarinovým receptorům. Ostatní klinické účinky aripiprazolu mohou být vysvětleny interakcí s jinými receptory, než jsou subtypy dopaminových nebo serotoninových receptorů. Aripiprazol vykazuje nízký výskyt extrapyramidových účinků, nezpůsobuje klinicky významné zvýšení tělesné hmotnosti, nízké ovlivnění metabolismus lipidů a glycidů, nezpůsobuje hyperprolaktinémii, neprodlužuje QTc interval. (1)

U pacientů, kteří nikdy neužívali aripiprazol, musí být před zahájením léčby pomocí aripiprazolu parenterálního depotního zjištěna snášenlivost perorálně podávaného aripiprazolu. Doporučená počáteční a udržovací dávka přípravku aripiprazolu je 400 mg. Titrace dávky tohoto léčivého přípravku se nevyžaduje. Podává se jednou měsíčně jako jedna injekce (nejdříve 26 dnů po předchozí injekci). Po první injekci během zahajovacího období léčby by měla léčba pomocí 10 mg až 20 mg perorálně podávaného aripiprazolu pokračovat po dobu 14 po sobě jdoucích dnů, aby byla udržena koncentrace aripiprazolu. Pokud nastanou nežádoucí účinky u dávky 400 mg, mělo by se zvážit snížení dávky na 300 mg jednou měsíčně.(1)

Dle SPC přípravku Abilify Maintena (1) nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u nejméně 5% pacientů v dvojité zaslepených kontrolovaných klinických studiích jsou: zvýšení tělesné hmotnosti (9%), akatizie (7,9%), insomnie (5,8%), bolest v místě injekce (5,1%). (1)

Účinnost, bezpečnost a snášenlivost přípravku ABILIFY MAINTENA (aripiprazol v parenterální depotní formě) byla ověřována v randomizované placebem kontrolované klinické studii (10) a randomizované kontrolované studii (9) s aktivním komparátorem (aripiprazol perorální a parenterální depotní formě v nízkém dávkovacím režimu).



V pivotní 38týdenní, randomizované, dvojitě zaslepené, aktivně kontrolované studii (9) byla ověřována účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti aripiprazolu parenterálního s prodlouženým účinkem v dávce 400mg a 50 mg aplikovaného jednou měsíčně ve srovnání s podáváním aripiprazolu ve formě tablet v dávce 10-30mg s frekvencí dávkování jednou denně v udržovací léčbě u dospělých pacientů trpících schizofrenií. Studie byla designována za účelem hodnocení bezpečnosti a účinnosti terapie aripiprazolem v parenterální depotní formě u pacientů s nejméně 3 roky diagnostikovanou schizofrenií s exacerbací po vysazení antipsychotické léčby v anamnéze. Primárním cílem studie byl odhadovaný podíl pacientů s hrozícím relapsem do konce 26. týdne a sekundárním cílem pak doba do pozorovaného hrozícího relapsu od randomizace do 38 týdnu trvání studie.

Pacienti byli v úvodních fázích klinické studie stabilizováni na perorálním aripiprazolu 8 týdnů.

Pacienti ze 105 center ve 14 zemích (Evropa, Amerika, Afrika a Asie) ve věkovém rozmezí 18 - 60 let s průměrným věkem 41 let byli zařazeni do studie, pokud splnili požadovaná kritéria: nejméně 3 roky diagnostikovanou schizofrenií, bez hospitalizace 90 dní před vstupem do studie a nesměli mít diagnostikovanou závislost na návykových látkách včetně alkoholu a benzodiazepinů s výjimkou nikotinu a kofeinu. Pacienti byli v úvodních fázích klinické studie stabilizováni na perorálním aripiprazolu minimálně 8 týdnů. Následně bylo 662 pacientů randomizováno do tří skupin s intervencí: perorální aripiprazol v dávce 10 – 30 mg jednou denně (266), parenterální depotní aripiprazol v dávce 50 mg podané jednou měsíčně (131) a parenterální depotní aripiprazol v dávce 400 mg podané jednou měsíčně (265). Dávka parenterálního aripiprazolu s dlouhodobým účinkem 50 mg byla do studie zařazena jako skupina s nízkou dávkou parenterálního depotního aripiprazolu k testování kontrolní citlivosti pro design noninferiority.

V 26. týdnu trvání studie aripiprazol v parenterální depotní formě v dávce 400 mg a aripiprazol perorální v dávce 10 – 30 mg významně snižovaly odhadovaný podíl pacientů s hrozícím relapsem 7,12 % ( $p=0,0006$ ) resp. 7,76 % ( $p=0,0012$ ) ve srovnání s aripiprazolem v parenterální depotní formě 50 mg 21,80% a nebyl shledán statisticky významný rozdíl mezi aripiprazol parenterálním depotním 400 mg a perorálním 10 – 30 mg -0,6% (95% CI -5,26 – 3,99,  $P=0,7871$ ). Doba do pozorovaného hrozícího relapsu od randomizace do 38 týdnu trvání studie u aripiprazolu parenterálního depotního 400 mg byl podobný jako u aripiprazolu perorálního 10 – 30 mg (log-rank test,  $p=0,992$ ; HR = 1,0, 95% CI [0,6-1,8]), přičemž obě léčby vykazovaly významné zpoždění při hrozícím relapsu oproti aripiprazolu parenterálním depotním 50 mg ( $p<0,0001$ ). Podíl zaznamenaných pacientů s hrozícím relapsem ve 38. týdnu byl zjištěn u aripiprazolu parenterálním depotním v dávce 400 mg 8,30%, v dávce 50 mg 22,14% a u aripiprazolu perorálního 10 – 30 mg 7,89% a prokázal statisticky významný přínos podávání aripiprazolu parenterálního depotního 400 mg a aripiprazolu perorálního 10 – 30 mg oproti aripiprazolu parenterálnímu depotnímu 50 mg ( $p<0,0001$ ) a neprokázal statisticky významný rozdíl mezi aripiprazolem parenterálním depotním 400 mg a perorálním 10 -30 mg ( $p=0,8635$ )

Výskyt nežádoucích účinků nevykazoval procentuální rozdíl, aripiprazol parenterální depotní 400 mg 82,6%, 50 mg 80,9% a perorální 10-30mg 80,1%. Proporcčně stejné byly počty nežádoucích reakcí ve všech třech skupinách. Nejčastějšími nežádoucími reakcemi (insomnie, akathizie, bolest hlavy a změna hmotnosti) byly pozorovány ve všech třech větvích, ale nežádoucí účinky související primárně s diagnostikovanou schizofrenií (psychotické onemocnění) se vyskytovaly více u aripiprazolu parenterálního depotního v dávce 50 mg, což je možno dávat do souvislosti s nedostatečným léčebným efektem na primární onemocnění této nízké dávky.

Další 52 týdnenní randomizovaná kontrolovaná studie (10), která u pacientů s diagnostikovanou schizofrenií sledovala dobu do pozorovaného hrozícího relapsu a počet pacientů s hrozícím relapsem, bylo srovnáváno podávání aripiprazolu parenterálního depotního v dávce 400 mg aplikovaného jednou měsíčně oproti placebo. Studie byla designována za účelem hodnocení bezpečnosti, účinnosti a snášenlivosti terapie aripiprazolu parenterálního depotního v dávce 400 mg u pacientů s nejméně 3 roky diagnostikovanou schizofrenií, kteří měli v anamnéze exacerbaci symptomů, nebo u nich došlo k relapsu

v době, kdy nebyli léčeni a kteří vyžadují chronickou antipsychotickou terapii. Primárním cílem studie byla doba do pozorovaného hrozícího relapsu a sekundárním cílem pak počet pacientů s hrozícím relapsem.

Pacienti ze 108 center ve 12 zemích (Evropa, Amerika a Asie) ve věkovém rozmezí 18 - 60 let s průměrným věkem 41 let byli zařazeni do studie, pokud splnili požadovaná kritéria: nejméně 3 roky diagnostikovanou schizofrenii s exacerbací po vysazení antipsychotické léčby v anamnéze a nesměli mít žádnou klinicky významnou medikaci a neurologické a psychiatrické onemocnění. Pacienti byli v úvodních fázích klinické studie stabilizováni na perorálním a posléze na parenterálním depotním aripiprazolu (minimálně 12 týdnů aripiprazol LAI). Následně bylo 403 pacientů randomizováno do 2 skupin s intervencí: parenterální depotní aripiprazol v dávce 400 mg podané jednou měsíčně (269) a intramuskulárně aplikované placebo (134).

Výsledkem primárního cíle sledování byla signifikantně delší doba pro vznik relapsů u pacientů s aplikovaným aripiprazolem parenterálním depotním oproti pacientům s placebem ( $p < 0.0001$ ). Zároveň se prokázal statisticky signifikantně nižší výskyt relapsů ve větvi s aripiprazolem parenterálním depotním (10 %,  $n = 27/269$ ) oproti placebové větvi (39,6 %,  $n = 53/134$ ; 95% CI 3,15 – 8,02).

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených aripiprazolem parenterálním depotním ( $\geq 5$  %) byly nespavost (10 % vs. 9 % placebo), bolest hlavy (5,9 % vs. 5,2 % placebo) a tremor (5,9 % vs. 1,5 % placebo). K předčasnému ukončení léčby, z důvodu výskytu nežádoucích účinků, došlo u 7,1 % pacientů ve větvi s aripiprazolem parenterálním depotním ( $n = 19/269$ ) oproti 13,4 % ve větvi s placebem ( $n = 18/134$ ). Výsledky ukázaly, že aripiprazol v parenterální depotní formě je účinnou možností udržovací léčby schizofrenie.

Ústav se dále pro hodnocení účinnosti, bezpečnosti a postavení v klinické praxi posoudil předložené důkazy:

V systematickém review 6 randomizovaných kontrolovaných studií depotních antipsychotik v dlouhodobé léčbě schizofrenie Majera (15) je závěrem zjištěno, že aripiprazol je nejméně stejně účinný v prevenci relapsu jako ostatní depotní antipsychotika s nižším rizikem ukončení podávání z důvodu výskytu nežádoucích účinků.

Review Citromeové (12) uvádí přehled depotních antipsychotik první i druhé generace (flufenazin, haloperidol, paliperidon, olanzapin, aripiprazol) užívaných v léčbě schizofrenie a zabývá se také problematikou jejich podávání. Je uveden přehled klinických studií zabývajících se účinností a bezpečností depotního aripiprazolu, odkazuje a popisuje studii Kanea (10) a studii Fleischhacker (9). NNT (number needed to treat) pro aripiprazol bylo vypočteno ve výši 4, pro paliperidon 5, pro olanzapin 4. Jistým nedostatkem je nezahrnutí risperidonu, což je možno kompenzovat výsledky u paliperidonu, protože paliperidon je aktivním metabolitem risperidonu (1).

Stejně terapeutické rozmezí a podobnou individuální variabilitu v sérových koncentracích risperidonu a paliperidonu konstatovala studie Nazirizadehové (16), která vycházela z uvedené skutečnosti (sledování koncentrace paliperidonu v séru u pacientů, jimž byl podán paliperidon nebo risperidon). Pro risperidon tak lze i prakticky očekávat NNT ve výši 5, tak jako u paliperidonu.

Článek Fialové (5) se věnuje popisu aripiprazolu, jeho farmakologickým vlastnostem, pozorovaným nežádoucími účinkům. Výsledky pochází ze sledování zejména po podání perorálního aripiprazolu.

Článek Janů (11) rozebírá compliance jako zásadní faktor v dlouhodobé léčbě schizofrenie (cca 50 % schizofreniků je noncompliantních). Podávání depotních antipsychotik může snížit počet relapsů až 3x oproti perorální léčbě.

Článek Příkryla (6) se aripiprazolu věnuje obecně jako představiteli atypických antipsychotik. Vyjmenovává nejčastější nežádoucí účinky vyskytující se při léčbě antipsychotiky.

Článek Motiwaly (13) se věnuje depotnímu aripiprazolu opět s odkazem na publikované výsledky zejména studií Kanea (10) a Fleischhacker (9).

Článkem Palmera (17) a Bushe (18) žadatel dokládá skutečnost, že schizofrenie významně zvyšuje mortalitu, průměrná délka života je zkrácena až o 25 let, celoživotní riziko sebevraždy je téměř 5 %. Článkem Mallikaarjuna (19) žadatel dokládá, že schizofrenie má významný dopad do života pacienta, postihuje také jeho společenské uplatnění a pracovní zařazení, čím dochází ke snížení kvality života. Patel (20) uvádí, že částečně nebo úplně nonadherentních ke své antipsychotické léčbě je 40-60% pacientů, ale pouze 30 % a méně má předepsáno parenterální dlouhodobé antipsychotikum. Práce Wiersma (21) zaměřená na hodnocení sociální diasability (postižení) u pacientů se schizofrenií zjistila, že sociální disabilita se zde zdá být trvalým fenoménem, výskyt se sice snižuje, ale méně než bylo očekáváno, zhoršování stavu bylo častější než zlepšení.

Lze shrnout, že data z randomizované placebem kontrolované klinické studie (10) a randomizované kontrolované studie (9) s aktivním komparátorem (aripiprazol perorální a parenterální depotní formě v nízkém dávkovacím režimu) naznačují přetrvávající účinnost aripiprazolu parenterálního depotního - odhadovaný podíl pacientů s hrozcím relapsem se snížil a doba do pozorovaného hrozcího relapsu se prodloužila oproti placebo a neprokázaly statisticky významný rozdíl mezi podáváním aripiprazolem parenterálním depotním 400 mg a perorálním 10 - 30 mg. Bezpečnostní profil aripiprazolu parenterálního depotního se jeví konzistentní s předcházejícími výsledky u perorálního aripiprazolu. (1)

Vzhledem ke kontrolované compliance v klinických studiích se z těchto dat nedá relevantně zjistit skutečný podíl pacientů v reálné klinické praxi, u kterých při frekvenci podávání 1x měsíčně dojde ke zvýšení compliance, což je hlavní uváděná výhoda depotně aplikovaných antipsychotik. Nicméně nepřímé a replikované důkazy pocházející z velkých observačních studií prokázaly, že depotní formy antipsychotik oproti stejným lékům v perorální formě mají za následek nižší riziko rehospitalizace a vysazení léčby. Ve srovnání parenterální depotní medikace s perorální medikací se ukázalo riziko vysazení ze všech příčin i rehospitalizace pro pacienty užívající parenterální depotní medikaci významně nižší než pro pacienty užívající perorální medikaci HR 0,41 [95% CI (0,0,27-0,61); p<0,00001] resp. HR 0,36 [95% CI (0,17-0,75); p=0,007]. (26)

Z výše uvedených odborných podkladů tedy vyplývá, že účinnost léčivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol v parenterální depotní a perorální formě není srovnatelná, neboť ani podmínky jejich použití nejsou srovnatelné. Léčivý přípravek v depotní formě je indikován u non-adherentních pacientů, kteří jsou dobře kompenzováni perorální terapií. Z tohoto důvodu považuje Ústav léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu v parenterální depotní a perorální formě za v zásadě terapeuticky nezaměnitelné a byla mu teda stanovena odlišná výše základní úhrady. S touto skutečností korespondují i navržené podmínky úhrady.

České doporučené postupy (8) uvádí, že při dodržování léčebného režimu, mají antipsychotika první a druhé generace v perorální i dlouhodobě působící injekční formě (LAI) v průměru srovnatelnou účinnost při redukci psychotických příznaků, liší se však profilem nežádoucích účinků a adherencí pacientů, a proto je nelze považovat za terapeuticky zaměnitelné. Pro léčbu schizofrenie je doporučována v prvním kroku monoterapie antipsychotiky první a/nebo druhé generace v perorální a/nebo dlouhodobě působící injekční formě (amisulprid, aripiprazol, haloperidol, olanzapin, paliperidon, quetiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon a zotepin). Obvyklým postupem při relapsu je úprava dávky a kontrola adherence. Pokud nedojde ke zvládnutí relapsu tímto postupem, užíváme stejný postup jako při akutní léčbě. U prokázané nonadherence nebo nonadherenci v anamnéze se preferuje nasazení LAI-AP.

V současné době se zdůrazňují preference nemocného, cílem je dosažení úzdravy včetně zvýšení a udržení funkčních schopností a kvality života. V akutní léčbě klademe důraz hlavně na účinnost, při dlouhodobé na snášenlivost. Monitorování nežádoucích účinků zahrnuje hodnocení tělesného stavu. Při propuštění zajistíme následnou péči, nejčastěji formou ambulantní.(8)

Výsledky studií hodnotících aripiprazol parenterální depotní a ostatní léčivé látky určené k dlouhodobé terapii pacientů s diagnózou schizofrenie (aripiprazol perorální, risperidon parenterální depotní, paliperidon parenterální depotní, olanzapin perorální a parenterální depotní, haloperidol parenterální depotní a placebo) byly integrovány do jedné network meta-analýzy MTC.(14) Toto souhrnné srovnání umožnil mj. obdobný design studií. Do této network meta-analýzy bylo zahrnuto 6 dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studií s více než 9 účastníky a v délce trvání více než 23 týdnů srovnávající počty pacientů, u kterých došlo k relapsu, počty pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku nežádoucích účinků, a počty pacientů, kteří přerušili léčbu v důsledku jiných než nežádoucích účinků. Kromě toho bylo ještě hodnoceno významné zvýšení tělesné hmotnosti a vznik akutních extrapyramidových příznaků.

Výsledky meta-analýzy (14) potvrdily zjištění jednotlivých studií a to, že aripiprazol parenterální depotní dosáhl příznivého výsledku ve srovnání s ostatními depotními antipsychotiky. Nejnižší očekávané riziko relapsu vykazoval aripiprazol parenterální depotní (8,4%) a risperidon parenterální depotní (7,7%). Vyšších hodnot dosahovaly ostatní antipsychotika pro parenterální depotní použití haloperidol (9,6%), olanzapin (11,5%) a paliperidon (12,2%) s velkým odstupem od placebo (27,6%). Perorální forem podávání vykazovaly také nízké očekávané riziko relapsu pro olanzapin (7,3%) a aripiprazol (10,3%). Riziko přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků u antipsychotik v parenterální depotní formě bylo odhadnuto na nejvyšší u pacientů léčených paliperidonom (8,5%) a risperidonom (8,4%). U aripiprazolu parenterálního depotního se toto riziko odhaduje na 2,1%, v blízkosti hodnoty získané pro placebo (2,5%). U perorálních forem podávání bylo odhadováno nízké riziko přerušení z důvodů nežádoucích účinků pro olanzapin (2,2%) a aripiprazol (1,9%).

Z výsledků meta-analýzy vyplynulo, že nejméně pacientů léčených aripiprazolem parenterálním depotním (8,8%) přerušilo léčbu z jiných důvodů než z důvodů nežádoucích účinků. Tato čísla byla vyšší pro jiné parenterální depotní formy léčby, tj. 14,9% pro paliperidon, 16,8% pro risperidon, 14,0% pro olanzapin a 27,8% pro haloperidol. U perorálních forem (olanzapin 9,7% a aripiprazol 11,6%) přerušilo léčbu z jiných důvodů než z důvodů nežádoucích účinků více pacientů než u aripiprazolu parenterálního depotního.

Z meta-analýzy vychází také odhad nejvyšší pravděpodobnosti setrvání na udržovací léčbě po dobu 26 týdnů pro aripiprazol parenterální depotní (80,8%), který je shodný s výsledkem u perorálního olanzapinu, následovaný perorálním aripiprazolem (76,3%). Naopak pro haloperidol parenterální depotní vycházel odhad pravděpodobnosti setrvání na udržovací léčbě nejnižší (57,1%). Odhady pro ostatní parenterální depotní antipsychotika vycházely pro paliperidon (64,4%), risperidon (67,1%) a olanzapin (71,5%).

Z hlediska výskytu klinicky významného nárůstu tělesné hmotnosti představoval aripiprazol parenterální depotní nejnižší riziko mezi posuzovanými antipsychotiky parenterálními depotními i perorálními.

Z hlediska výskytu akutních extrapyramidových příznaků vykazoval nejnižší riziko olanzapin parenterální depotní následovaný olanzapinem perorálním a aripiprazolem perorálním a parenterálním depotním, což odpovídá farmakologickému profilu možných vedlejších účinků asociovaných s mechanismem účinku jednotlivých antipsychotik.

Výsledky této meta-analýzy naznačují, že aripiprazol parenterální depotní je přinejmenším stejně účinný v prevenci vzniku relapsu jako jiná parenterální antipsychotika parenterální depotní nebo perorálně podávaný aripiprazol. Z pohledu přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků vychází toto riziko nejnižší pro aripiprazol parenterální depotní a srovnatelné s perorální léčbou aripiprazolem. Léčbu z jiných důvodů než z důvodů nežádoucích účinků přerušilo nejméně pacientů právě léčených aripiprazolem parenterálním depotním i ve srovnání s perorální léčbou. Tyto výsledky jsou v souladu se zjištěnou vyšší adharencí u parenterálních depotních přípravků ve srovnání s perorální léčbou v souladu se srovnatelnou účinností.

Risperidon parenterální depotní je obsažen v léčivém přípravku RISPERDAL CONSTA. Před zahájením léčby přípravkem RISPERDAL CONSTA je zapotřebí u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni risperidonem, zjistit snášenlivost perorálního risperidonu. Pokud pacienti neužívají v současnosti perorální risperidon, je nutno zvážit před výběrem úvodní dávky RISPERDALU CONSTA léčbu perorální. Schéma přechodu na parenterální depotní risperidon je vhodné zvážit u pacientů na fixní dávce perorálního risperidonu po dva týdny nebo více. (1)

Paliperidon parenterální depotní v léčivém přípravku XEPLION je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných paliperidonem nebo risperidonem. Předchozí podávání paliperidonu nebo perorálního risperidonu lze ukončit v době zahájení léčby přípravkem XEPLION. Paliperidon je účinným metabolitem risperidonu, proto se profily obou látek (včetně perorálních a injekčních lékových forem) prolínají. (1)

Olanzapin parenterální depotní v léčivém přípravku ZYPADHERA je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů dostatečně stabilizovaných akutní léčbou perorálním olanzapinem. Pro stanovení snášenlivosti a odpovědi na léčbu by pacienti měli být před podáním přípravku Zypadhera léčeni perorálním olanzapinem. Při stanovení první dávky se vychází z cílové dávky perorálního olanzapinu. (1)

Aripiprazol parenterální depotní je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu. U pacientů, kteří nikdy neužívali aripiprazol, musí být před zahájením léčby pomocí aripiprazolu parenterálního depotního zjištěna snášenlivost perorálně podávaného aripiprazolu. Po první injekci během zahajovacího období léčby by měla léčba pomocí 10 mg až 20 mg perorálně podávaného aripiprazolu pokračovat po dobu 14 po sobě jdoucích dnů, aby byla udržena koncentrace aripiprazolu. (1)

Účinnost léčivých přípravků s obsahem léčivé látky aripiprazol v parenterální depotní a ostatních parenterálních depotních antipsychotik druhé generace (Risperdal Consta, Xeplion a Zypadhera) není srovnatelná, neboť ani podmínky jejich použití nejsou srovnatelné. Léčivé přípravky v depotní formě jsou indikovány u non-adherentních pacientů, kteří jsou dobře kompenzováni perorální terapií, která je u každého parenterálního depotního antipsychotika specifická. Podmínky úhrady pro jednotlivé specifické perorální terapie, které je nutné pacientům podávat před zahájením aplikace konkrétního parenterálního depotního antipsychotika, jsou rozdílné, a tudíž i skupiny pacientů vhodných pro zahájení terapie jednotlivými parenterálními antipsychotiky jsou nezaměnitelné. Z tohoto důvodu považuje Ústav léčivý přípravek s obsahem aripiprazolu v parenterální depotní a ostatní antipsychotika v parenterální depotní formě za v zásadě terapeuticky nezaměnitelné a byla mu teda stanovena odlišná výše základní úhrady.

Ústav na základě výše uvedených skutečností posoudil léčivý přípravek ABILIFY MAINTENA s obsahem léčivé látky aripiprazol parenterální depotní jako přípravek terapeuticky nezaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem aripiprazolu v perorální formě podání a s léčivými přípravky s obsahem antipsychotik druhé generace (risperidon, paliperidon a olanzapin) v parenterální depotní formě podání.

**Referenční indikace parenterálního aripiprazolu s prodlouženým uvolňováním je udržovací léčba schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.**

#### **Zařazení do referenční skupiny**

- Návrh žadatele:



Léčivý přípravek není zařazen do žádné referenční skupiny.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou č. 374/2007 Sb. a proto přípravek ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML (Kód SÚKL 0194643) do žádné referenční skupiny nezařazuje.

### **Posouzení inovativnosti**

- Návrh žadatele:

Léčivý přípravek není vysoce inovativní.

- Stanovisko Ústavu:

Za vysoce inovativní přípravky jsou považovány dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem, nebo představuje zásadní zlepšení léčby.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se dále dle ustanovení § 40 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. považují léčivé přípravky vymezené následujícím způsobem:

Dle písm. a) se jedná o léčivé přípravky, u kterých je ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 % / které jako jediné snižují podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 % / které jako jediné snižují závažné lékové interakce alespoň o 40 % / u kterých dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo které snižují rozvoj závažných komplikací o více než 40 %.

Dle písm. b) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky, které mají při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle § 27 odst. 2 obdobně.

A dle písm. c) uvedeného odstavce se jedná o léčivé přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně jejich přínos pro léčbu, jestliže: přípravky nemají alternativu / přípravky lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti / přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo / přípravky jsou klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

Léčivý přípravek ABILIFY MAINTENA nelze považovat za inovativní, neboť nesplňuje žádné z kritérií uvedených v zákoně o veřejném zdravotním pojištění ani ve vyhlášce č. 376/2011 Sb.

### **Maximální cena**



Přípravek podléhá regulaci maximální cenou výrobce.

- Návrh žadatele:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Navrhovaná výše maximální ceny (Kč)
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML	<b>8 513,71</b>

- Stanovisko Ústavu:

Podle zákona o veřejném zdravotním pojištění byla pro posuzovaný přípravek stanovena maximální cena výrobce v souladu s **ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) tohoto zákona**.

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

Ve Velké Británii byla zohledněna cena dodaná účastníkem řízení.

Ve Finsku byla zohledněna cena dodaná účastníkem řízení.

V Belgii (EUR) byla nalezena cena výrobce.

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

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 4. čtvrtletí 2013.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše. Země s nejnižší zjištěnou cenou výrobce přepočtenou na velikost balení posuzovaného přípravku jsou v pořadí od nejnižší ceny následující: Velká Británie (6440,23 Kč), Finsko (7277,09 Kč), Belgie (7853,42 Kč). Při stanovení maximální ceny nebyl aplikován postup pro vysoce inovativní léčivé přípravky dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Nejnižší cena výrobce posuzovaného přípravku zjištěná v zemi referenčního koše není nižší o více než 20 % než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce tohoto přípravku v ostatních zemích referenčního koše. Cena vypočtená dle průměru cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	<i>návrh žadatele</i>
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML	<b>7190,25 Kč</b>	8513,71 Kč

**Návrh žadatele není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.**

### **Stanovení ODTD**

- **Návrh žadatele:**

Navrhuje stanovit ODTD ve výši 13,15 mg.

- **Stanovisko Ústavu:**

Obvyklá denní terapeutická dávka (ODTD) injekčního aripiprazolu s prodlouženým uvolňováním byla stanovena v souladu s ustanovením § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. a vychází z doporučeného dávkování uvedeného v SPC přípravku Abilify Maintena (1).

Léčivá látka	ATC	Obvyklá denní terapeutická dávka (mg/den)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (mg) (22)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
Aripiprazol i.m. depotní	N05AX12	<b>13,1507 mg</b>	1x měsíčně	15 mg pro parenterální podání	400 mg 1x měsíčně

Definovaná denní dávka parenterálního aripiprazolu je 15 mg. (22)

Dle SPC přípravku Abilify Maintena je doporučená počáteční a udržovací dávka přípravku Abilify Maintena 400 mg aripiprazolu podaných jednou měsíčně. Absorpce aripiprazolu do systémového oběhu je pomalá a prodloužená po podání přípravku ABILIFY MAINTENA v důsledku nízké rozpustnosti částic aripiprazolu. U pacientů, kteří nikdy neužívali aripiprazol, musí být před zahájením léčby pomocí aripiprazolu parenterálního depotního zjištěna snášenlivost perorálně podávaného aripiprazolu. Po první injekci během zahajovacího období léčby by měla léčba pomocí 10 mg až 20 mg perorálně podávaného aripiprazolu pokračovat po dobu 14 po sobě jdoucích dnů, aby byla udržena koncentrace aripiprazolu. (1)

Klinická studie Kanea (10) prováděla sledování s podáním 400 mg aripiprazolu podávaného 1x za 4 týdny. Studie Fleischhacker (9) uvádí podávání depotního aripiprazolu 1x měsíčně, bez dalšího určení. Nejčastější dávka činila 400 mg, u většiny pacientů nebyla třeba další úprava (snížení dávky).

**Ústav na základě uvedených údajů stanovuje ODTD parenterálního depotního aripiprazolu ve výši 13,1507 mg, která vychází z dávkování 400 mg podaných 1 x měsíčně (400 mg/(365/12)) v indikaci udržovací léčba schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.**

### **Zařazení do přílohy 2**

Léčivá látka aripiprazol k parenterálnímu použití v lékové formě s prodlouženým uvolňováním není zařazena v žádné skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění zákona ve znění účinném od 1. 4. 2012.

Vzhledem k tomu, že uvedená léčivá látka svým mechanismem účinku, klinickým užitím a lékovou formou neodpovídá názvu žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (jedná se o parciálního agonistu dopaminových receptorů s antipsychotickým účinkem), Ústav ji navrhuje do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění nezařadit.

### **Základní úhrada**

- **Návrh žadatele:**

Žadatelem navrhovaná výše jádrové úhrady je 7 792,96 Kč za balení.

- Stanovisko Ústavu:

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek (dále jen „přípravek“) s obsahem léčivé látky aripiprazol („dále jen posuzovaná skupina“) nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v tomto přípravku obsažené.

#### **Souhrn protokolu o stanovení základní úhrady**

Základní úhrada byla stanovena v souladu s ustanovením **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Základní úhrada ve výši 211,7337 Kč za ODTD vychází z nejnižší ceny výrobce v přepočtu na ODTD referenčního přípravku ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML (cena výrobce 6440,22576000 Kč) zjištěné ve Velké Británii.

#### **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.

Rozhodné období je vztaženo k datu zahájení správního řízení, tedy ke dni 31. 3. 2014.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

Obvyklé denní terapeutické dávky byly stanoveny způsobem popsáním v části „stanovení ODTD“.

Ve Velké Británii (GBP) byla nalezena cena výrobce.

Cena výrobce byla přepočtena na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

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. Referenčním přípravkem je ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML zjištěný ve Velké Británii.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
aripiprazol	<b>13,1507 mg</b>	ABILIFY MAINTENA 400 MG	400 mg	1 injekční lahvička	<b>6440,22576000 Kč</b>	<b>30,41663181</b>

		INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML				
--	--	-----------------------------------	--	--	--	--

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

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **aripiprazol** (ODTD 13,1507 mg)

Frekvence dávkování: cyklicky (vychází z dávkování 1 injekce o obsahu 400 mg aripiprazolu 1x měsíčně)

Interval: od 200 mg do 800 mg

13,1507 mg (ODTD)

211,7337 Kč (6440,22576000 Kč/30,41663181)

400 mg (výchozí pro ODTD)

6440,2260 Kč (211,7337/13,1507\*400)

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

#### **Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.**

Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

#### **Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.**

Ústav porovnal nejnížší cenu v přepočtu za ODTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnížší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnížší cena výrobce zjištěná ve Velké Británii je o 14,88 % nižší než průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nebyla splněna.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), nebo b) téhož zákona.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) téhož zákona.

#### **Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění**

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Léčivá látka aripiprazol není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

*Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP) ] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č.j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9.11.2011 takto:*

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	UHR1 v SCAU (DPH 15%)	UHR1 v SCAU (DPH 10%)
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML	8492,34 Kč	8123,11 Kč

*Tento informativní přepočítání již zohledňuje změnu DPH (z 15% na 10%) účinnou ke dni 1. 1. 2015.*

### Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Není požadována.

- Stanovisko Ústavu:

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

### Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Není požadována.

- Stanovisko Ústavu:

Na základě hodnocení posuzovaného přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. Stanovení jedné další zvýšené úhrady není žadatelem v žádosti požadováno.

### Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

#### 1) Nákladová efektivita

- a) Cíl analýzy: Cílem farmakoekonomické analýzy je pomocí analýzy cost-minimization zhodnotit nákladovou efektivitu léčby přípravkem ABILIFY MAINTENA v udržovací dlouhodobé terapii schizofrenie oproti komparativní terapii.
- b) Komparátor a jeho popis: Ke komparativní terapii autor uvedl, že v poslední době je v dané indikaci příklon k podávání antipsychotik druhé generace jako léků první volby, a to zejména s ohledem na bezpečnost. Autor jako komparátor zvolil přípravek RISPERDAL CONSTA, který vstoupil na český i světový trh jako první zástupce této skupiny přípravků a byl rovněž použit jako komparátor v předchozích analýzách nákladové efektivity při vstupu dalších zástupců léčiv z této skupiny. Přípravek RISPERDAL CONSTA jako jediný z této skupiny nemá v indikačním omezení konkrétně specifikovanou předchozí léčbu, je používán v dlouhodobé udržovací terapii schizofrenie a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění.
- c) Perspektiva analýzy: Analýza byla provedena z pohledu zdravotních pojišťoven.

- d) Cílová populace: Cílová populace je definována podle navrženého indikačního omezení.
- e) Časový horizont: 1 rok
- f) Typ hodnocení, jeho metodika a výsledný parametr přínosu: Analýza byla provedena formou CMA, kde vzhledem k srovnatelné účinnosti komparovaných přípravků v dané indikaci jsou dále hodnoceny pouze náklady zdravotních pojišťoven na dané intervence.
- g) Zdrojová data analýzy: Autor uvádí, že neexistuje žádná *head-to-head* studie porovnávající účinek komparovaných léčebných intervencí, bylo proto provedeno nepřímé srovnání pomocí modelu Mix Treatment Comparison (MTC) (14), jehož výsledky byly porovnány s výsledky meta-analýz Citromeové (12) a Majera (15). Z tohoto srovnání vyplývá, že léčivé látky aripiprazol depotní a riperidon depotní jsou z pohledu účinnosti a bezpečnosti porovnatelné.
- h) Náklady: Autor jako náklady uvažoval náklady na farmakoterapii a na podání léčivých přípravků. Výše úhrady ABILIFY MAINTENA vychází z návrhu úhrady v žádosti, výše úhrady RISPERDAL CONSTA vychází z úhrady uvedené v Seznamu cen a úhrad LP/PZLÚ k 1. 3. 2014 (SCAU140301) a ze spotřeb léčivých přípravků RISPERDAL CONSTA v roce 2013 zveřejněných na webových stránkách SÚKL (kde zastoupení jednotlivých sil činilo pro 25 MG, 37,5 MG a 50 MG: 25 %, 35 % a 40 %). Autor uvažoval ve dvou variantách náklady na fiktivní balení léčivého přípravku RISPERDAL CONSTA určeného dle procentuálního zastoupení na trhu (dále jako „průměrná úhrada“) a dále ve druhé variantě náklady na sílu 37,5 MG, jelikož tato byla použita jako výchozí pro stanovení ODTD ve správním řízení SUKLS94974/2009.  
Náklady na aplikaci léčivého přípravku byly uvažovány ve dvou variantách:  
A) Při aplikaci parenterálního depotního antipsychotika je počítáno s vykazováním výkonů: (09215) Aplikace i.m., s.c., i.d. a (09511) Minimální kontakt lékaře s pacientem.  
B) Při aplikaci parenterálního depotního antipsychotika je počítáno s vykazováním výkonů: (09215) Aplikace i.m., s.c., i.d. a (35023) Kontrolní vyšetření psychiatrem.
- i) Diskontování: Vzhledem k časovému horizontu nebylo diskontování uvažováno.
- j) Výsledek: Výsledkem takto provedené analýzy nákladové efektivity jsou náklady kalkulované za jeden rok pro léčebnou intervenci pro variantu  
A) ABILIFY MAINTENA 121 445,04 Kč a pro RISPERDAL CONSTA 121 445,22 Kč (pro balení 37,5 MG) resp. 122 889 Kč (pro průměrnou úhradu);  
B) ABILIFY MAINTENA 125 007 Kč a pro RISPERDAL CONSTA 125 304 Kč (pro balení 37,5 MG) resp. 126 747 Kč (pro průměrnou úhradu)  
Ze srovnání tedy vyplývá, že terapie léčebnou intervencí ABILIFY MAINTENA je oproti léčbě RISPERDAL CONSTA méně nákladná a přináší úspory z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
- k) Nejistota a analýza senzitivity: Vzhledem k tomu, že v analýze nákladové efektivity CMA jsou hodnoceny pouze náklady na jednotlivé intervence, uvažoval autor v analýze senzitivity změnu nákladů, a to změnu v poměru spotřeb jednotlivých sil léčivého přípravku RISPERDAL CONSTA, ze kterých byla určena průměrná úhrada fiktivního balení - v analýze senzitivity je tedy uvažována změna úhrady fiktivního balení RISPERDAL CONSTA. Závěrem této analýzy je zjištění, že i při změně poměrného zastoupení o  $\pm 1\%$  a  $\pm 2\%$ , které vychází z meziroční změny zastoupení sil 37,5 MG a 50 MG mezi roky 2012 a 2013, zůstává přípravek ABILIFY MAINTENA nákladově efektivní. (Poměrné zastoupení síly 25 MG zůstalo mezi roky 2012 a 2013 dle dat Ústavu beze změny.)
- l) Závěr: Z takto provedené CMA vyplývá, že léčebná intervence ABILIFY MAINTENA je v porovnání s intervencí RISPERDAL CONSTA nákladově efektivní.

- Stanovisko Ústavu:



- a) Cíl a základní design analýzy: Ústav považuje cíl a design analýzy s ohledem na návrh podmínek úhrady žadatele jako vhodně zvolený.
- b) Komparátor: Ústav považuje žadatelovu volbu komparátora za akceptovatelnou. Ústav ověřil, že v současné době jsou léčivý první volby v léčbě schizofrenie doporučována antipsychotika druhé generace (8), u nonadherentních pacientů jsou k dispozici depotní antipsychotika. Z depotních antipsychotik druhé generace určených k dlouhodobé léčbě schizofrenie má v ČR stanovenou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění několik léčivých přípravků – RISPERDAL CONSTA (risperidon), XEPLION (paliperidon) a ZYPHADERA (olanzapin). Z této skupiny léčivých přípravků byla jako prvnímu stanovena úhrada léčivému přípravku RISPERDAL CONSTA, ostatní léčivé přípravky byly v rámci hodnocení nákladové efektivity předloženy s žádostí o stanovení výše a podmínek úhrady komparovány právě s tímto přípravkem.
- c) Perspektiva analýzy: Perspektiva hodnocení je v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028-W.
- d) Cílová populace: Cílová populace uvažuje navrhované podmínky úhrady. Spektrum pacientů je odvislé od aktuální perorální léčby předcházející bezprostřední aplikaci depotního aripiprazolu.
- e) Časový horizont: Ústav shledal zvolený časový horizont pro účely tohoto hodnocení nákladové efektivity jako dostatečný.
- f) Typ hodnocení, jeho metodika a výsledný parametr přínosu: Ústav shledal zvolený typ analýzy CMA jako vhodně zvolený. Ústav souhlasí s výběrem komparátoru, neboť účastník řízení Outsuka navrhuje pro přípravek ABILIFY MAINTENA s obsahem aripiprazolu v parenterální depotní formě obdobné postavení v klinické praxi, jako mají přípravky RISPERDAL CONSTA s obsahem risperidonu v parenterální depotní formě. Ústav se dále zabýval postavením obou přípravků v praxi (viz část „charakteristika léčivé látky...“). Dle doporučeného postupu České psychiatrické společnosti (8) při terapii schizofrenie musí být volba antipsychotika vždy přísně individualizovaná a to s ohledem na účinnost, tolerabilitu, profil nežádoucích účinků, formu aplikace a případné další komorbidity pacienta. Při dodržování léčebného režimu, mají antipsychotika první a druhé generace v perorální i dlouhodobě působící injekční formě (LAI) v průměru srovnatelnou účinnost při redukci psychotických příznaků, liší se však profilem nežádoucích účinků a adherencí pacientů, a proto je nelze považovat za terapeuticky zaměnitelné. Nežádoucí účinky (NÚ) jednotlivých AP souvisí s jejich farmakologickým profilem. Volba AP je dána individuální náchylností k jednotlivým NÚ a aktuálnímu stavu pacienta. Léčivé přípravky v depotní formě jsou indikovány u non-adherentních pacientů, kteří jsou dobře kompenzováni perorální terapií, která je u každého parenterálního depotního antipsychotika druhé generace specifická. Podmínky úhrady pro jednotlivé specifické perorální terapie, které je nutné pacientům podávat před zahájením aplikace konkrétního parenterálního depotního antipsychotika, jsou rozdílné, a tudíž i skupiny pacientů vhodných pro zahájení terapie jednotlivými parenterálními depotními antipsychotiky jsou nezaměnitelné. Jednotné je ale postavení v klinické praxi, kdy se všechny parenterální depotní antipsychotika druhé generace podávají pacientům stabilizovaným na perorální léčbě konkrétním antipsychotikem, které je obsaženo následně i v pokračující udržovací terapii. Jak je popsáno v části hodnocení *terapeutické zaměnitelnosti*, přípravky ABILIFY MAINTENA a RISPERDAL CONSTA lze z pohledu přínosů pro danou populaci pacientů v předmětné indikaci považovat za srovnatelné. V takovémto případě je v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028-W dále posuzovat pouze náklady na jednotlivé intervence, jak bylo provedeno v tomto hodnocení nákladové efektivity.
- g) Zdrojová data analýzy: Vzhledem k nedostupnosti *head-to-head* studií bylo provedeno nepřímé srovnání komparovaných intervencí, ze kterého je patrné, že komparované terapie jsou porovnatelné. Ústav k předložené MTC (14) uvádí, že splňuje požadavky na kvalitní nepřímé srovnání. Ve studii jsou dostatečně podrobně popsány výchozí studie a klíčové parametry pro předcházející rešerši. Zahrnutá populace a cíle jednotlivých studií odpovídají posuzované indikaci. V MTC jsou shrnuty výsledky jednotlivých studií a v MTC nechybí ani popis statistického

vyhodnocení. Ústav proto považuje výsledek zjištěný takto provedené MTC za dostatečně relevantní zdrojovou analýzu pro CMA.

- h) **Náklady:** Žadatel ve své analýze kalkuluje s náklady na farmakoterapii a dále s náklady na podání léčiva. Ústav tyto náklady shledal jako opodstatněné. Ústav nicméně zjistil, že skutečné náklady vynakládané z prostředků veřejného zdravotního pojištění na komparativní terapii léčivým přípravkem RISPERDAL CONSTA jsou nižší, než jaké uvažuje autor ve své analýze, což je dáno tím, že tento přípravek (ve všech obchodovaných silách) má stanovenou nižší cenu pro konečného spotřebitele, než kolik činí maximální úhrada z veřejného zdravotního pojištění. Skutečně uplatněná úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění bude pouze ve výši ceny pro konečného spotřebitele stanovené Ústavem ve správním řízení sp. zn. SUKLS60495/2014 pro síly 37,5 MG a 50 MG a SUKLS40688/2012 pro sílu 25 MG. Ústav nicméně dále zjistil, že úhrada pro konečného spotřebitele léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA vypočítaná Ústavem v tomto správním řízení je rovněž nižší než ta, která byla uvažována v analýze nákladové efektivity (vycházející z návrhu v žádosti) Ústav proto provedl vlastní přepočítání dle aktuálních výší skutečných úhrad.

Ústav k tomuto přepočtu využil scénář uvažující fiktivní balení získané jako vážený průměr spotřeb jednotlivých sil, jelikož tento scénář dle názoru Ústavu nejlépe popisuje skutečný stav.

Náklady na spotřebovanou péči uvažované Ústavem jsou tedy následující:

Kód SÚKL	Léčivý přípravek	Podíl zastoupení spotřebovaných balení v roce 2013 (%)	Úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění (odpovídá CKS) dle SCAU141002
0104693	RISPERDAL CONSTA 25 MG	25	2714,06 Kč
0104692	RISPERDAL CONSTA 37,5 MG	35	3699,02 Kč
0104691	RISPERDAL CONSTA 50 MG	40	4803,28 Kč
Vážený průměr			3894,48 Kč

- i) **Diskontování:** Diskontování není v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028-W v analýzách nákladové efektivity v časovém horizontu kratším než 1 rok vyžadováno.
- j) **Výsledek:** Vzhledem k tomu, že žadatel ve své kalkulaci nepoužil zcela relevantní výše úhrad, posuzoval Ústav dále pouze výsledek zjištění s náklady uváděnými Ústavem výše. Výsledkem takto provedené analýzy je zjištění, že náklady na hodnocenou intervenci za rok terapie jsou nižší (102715,92 Kč, tj. 101908,08 Kč na farmakoterapii + 807,84 Kč za aplikaci) než na komparativní léčbu přípravkem RISPERDAL CONSTA (103006,90 Kč, tj. 101256,58 Kč na farmakoterapii + 1750,32 Kč za aplikaci). Ústav doplňuje, že uvažoval pouze scénář autorem označovaný, jako varianta A) tedy scénář, kde je uvažován „minimální kontakt lékaře s pacientem“, jelikož tento vycházel v analýze uváděné žadatelem jako méně příznivý.
- k) **Nejistota a analýza senzitivity:** Vzhledem k tomu, že v analýze typu CMA jsou uvažovány pouze náklady na léčbu, největší míra nejistoty výsledku analýzy plyne právě z uvažovaných nákladů. Vzhledem k tomu, že však žadatel ve svém základním scénáři neuvažoval zcela relevantní náklady na komparativní terapii, provedl Ústav rovněž vlastní přepočítání analýzy senzitivity, a to ve scénáři, který v analýze senzitivity uváděné žadatelem vycházel jako nejméně příznivý, tedy ve scénáři, kde dojde ke změně procentuálního zastoupení jednotlivých sil tak, že dojde k poklesu spotřeb síly 50 mg ze 40 % na 38 % a zároveň k nárůstu spotřeb síly 37,5 mg z 35 % na 37 %.

Výsledkem takového scénáře jsou roční náklady na komparativní terapii ve výši 102432,72 Kč (tj. 100682,40 Kč na farmakoterapii + 1750,32 Kč na aplikaci) a hodnocená terapie tak zůstává oproti terapii léčivým přípravkem RISPERDAL CONSTA nákladově efektivní.

- l) **Závěr:** Závěrem Ústav uvádí, že analýzu nákladové efektivity předloženou žadatelem považuje za metodicky správně provedenou, nicméně v této analýze nebyly uvažovány reálné úhrady pro hodnocenou a komparativní terapii. Ústav proto provedl vlastní přepočty, ze kterého vyplývá, že hodnocená intervence je ve srovnání se standardní terapií nákladově efektivní. Ústav doplňuje, že kalkulace v analýze nákladové efektivity byly provedeny se zohledněním DPH platné k datu vydání rozhodnutí, tedy 15 %. Změna výše DPH z 15 na 10 % účinná od 1. 1. 2015 nebude mít na výsledek analýzy nákladové efektivity významný vliv, jelikož se projeví, jak v nákladech na hodnocenou intervenci, tak i v nákladech na komparativní léčbu.

## 2) Dopad na finanční prostředky zdravotního pojištění

- **Stanovisko žadatele:**
  - a) **Počty pacientů:** Odhadovaný počet léčených pacientů vychází z počtu pacientů léčených pro schizofrenii v uplynulých pěti letech, údaje o počtu pacientů žadatel čerpal z informací uváděných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) a na základě spotřebovaného počtu balení léčivého přípravku RISPERDAL CONSTA v roce 2013 uváděného Ústavem. Žadatel zjistil, že dle dat ÚZIS došlo ke změně počtu pacientů se schizofrenií v letech 2008 až 2012 o -0,8 % až +9,6 % tato skutečnost byla promítnuta do analýzy senzitivity. V základním scénáři vychází počet léčených pacientů ze spotřeby definovaných denních dávek přípravku RISPERDAL CONSTA přepočtených na pacientoroky (703). Penetrace na trh byla určena odhadem společnosti Lundbeck na 5 % v prvním roce až 20 % v pátém roce, která zároveň uvedla, že nízká penetrace je dána vysokým konkurenčním prostředím na trhu depotních parenterálních antipsychotik 2. generace.
  - b) **Komparátor (terapeutický mix):** Jako komparátor byla shodně jako v analýze nákladové efektivity uvažována terapie léčivým přípravkem RISPERDAL CONSTA.
  - c) **Náklady:** Náklady jsou shodné s náklady uvažovanými v analýze nákladové efektivity.
  - d) **Výsledek:** Žadatel na základě výše uvedeného odhaduje, že dojde k úspoře prostředků vynaložených ze systému zdravotního pojištění, a to o 6 Kč až 61 tis. Kč v prvním roce a 25 Kč až 244 tis. Kč v pátém roce.
  - e) **Analýza senzitivity:** Žadatel v rámci analýzy senzitivity uvažuje změnu v meziročním nárůstu počtu pacientů o 3% a 9 %, kde výsledkem takové analýzy je úspora z veřejného zdravotního pojištění ve výši 6 Kč až 61 tis. Kč v prvním roce a 29 Kč až 369 tis. Kč v pátém roce.
  - f) **Závěr:** Žadatel závěrem uvádí, že terapie léčivým přípravkem ABILIFY MAINTENA představuje nákladově efektivní terapii ve srovnání se současnou standardní terapií a předpokládá úsporu z veřejného zdravotního pojištění až neutrální dopad do rozpočtu.
- **Stanovisko Ústavu:**
  - a) **Počty pacientů:** Ústav k odhadovanému počtu skutečně léčených pacientů uvádí, že obecně preferovanými zdroji jsou epidemiologická data z ČR. Ústav si je nicméně vědom, že v některých případech, zvláště v situaci, kdy se jedná o velmi specifickou skupinu pacientů, je obtížné taková data získat a je proto nutné vycházet z jiných zdrojů. V tomto případě bylo navíc prokázáno, že hodnocená intervence je ve srovnání se současnou terapií méně nákladná, a předpokládá se proto úspora z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Skutečný počet léčených pacientů bude mít proto vliv pouze na kalkulaci úspory z prostředků veřejného zdravotního pojištění.
  - b) **Komparátor (terapeutický mix):** Volba komparátoru odpovídá analýze nákladové efektivity.

- c) Náklady: Náklady odpovídají nákladům uvažovaným v analýze nákladové efektivity a Ústav se k nim vyjadřoval výše. Vzhledem k tomu, že Ústav zjistil, že uvažovaná výše nákladů neodpovídá reálně vynakládaným nákladům, provedl Ústav vlastní přepočtení s náklady uváděnými výše.
- d) Výsledek: Ústav, shodně jako žadatel, uvažoval, že počet pacientů léčených přípravkem RISPERDAL CONSTA/rok bude 703, Ústav dále uvažoval postupný nárůst penetrace na trh na úrovni 5 až 20 % v prvním až pátém roce, což odpovídá 35 až 140 pacientům léčených přípravkem ABILIFY MAINTENA ročně. Jako náklady na komparátoru Ústav uvažoval náklady na fiktivní balení přípravku RISPERDAL CONSTA. Ústav dále, shodně jako žadatel, uvažoval nárůst pacientů na úrovni 0, 3% a 9 % dle údajů ÚZIS. Výsledkem takové analýzy je dopad do rozpočtu na úrovni:

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientů + 0 % nárůst	703	703	703	703	703
Penetrace %	5	10	13	15	20
Počet pacientů léčených ABILIFY MAINTENA	35	70	91	105	141
Náklady na současnou terapii (Kč)	3 666 503	7 333 005	9 532 907	10 999 508	14 770 768
Náklady na novou terapii (Kč)	3 595 057	7 190 114	9 347 149	10 785 170	14 482 941
<b>Dopad do rozpočtu-úspora(Kč)</b>	<b>71 446</b>	<b>142 891</b>	<b>185 758</b>	<b>214 338</b>	<b>287 827</b>

I v Ústavem kalkulované analýze dopadu do rozpočtu vychází přípravek jako náklady šetřící.

- e) Analýza senzitivity: Ústav obdobně přepočítal i dopad do rozpočtu v analýze senzitivity.

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientů + 3 % meziroční nárůst	724	746	768	791	815
Penetrace %	5	10	13	15	20
Počet pacientů léčených ABILIFY MAINTENA	36	75	100	119	163
Náklady na současnou terapii (Kč)	3 771 260	7 856 792	10 475 722	12 466 109	17 075 427
Náklady na novou terapii (Kč)	3 697 773,12	7 703 694	10 271 592	12 223 194,48	16 742 694,96
Dopad do rozpočtu-	73 486,88	15 3098	20 4130	24 2914,52	33 2732,04

úspora(Kč)					
	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Počet pacientů + 9 % nárůst	766	834	910	991	1081
Penetrace %	5	10	13	15	20
Počet pacientů léčených ABILIFY MAINTENA	38	83	118	149	216
Náklady na současnou terapii (Kč)	3 980 774	8 694 849	12 361 352	15 608 826	22 627 560
Náklady na novou terapii (Kč)	3 903 204,96	8 525 421,36	12 120 478,56	15 304 672,08	22 186 638,72
<b>Dopad do rozpočtu-úspora(Kč)</b>	<b>77 569,04</b>	<b>169 427,64</b>	<b>240 873,44</b>	<b>304 153,92</b>	<b>440 921,28</b>

- f) Doložení důkazy: Ústav považuje analýzu dopadu do rozpočtu jako relativně dobře důkazně podloženou s ohledem na odhad počtu skutečně léčených pacientů a kalkulované náklady.
- g) Závěr: Závěrem Ústav uvádí, že po uvedení přípravku na trh lze očekávat úsporu z prostředků veřejného zdravotního pojištění, jejíž konkrétní výše bude závislá na počtu léčených pacientů. Ústav doplňuje, že kalkulace v analýze dopadu do rozpočtu byly provedeny se zohledněním DPH platné k datu vydání rozhodnutí, tedy 15 %. Změna výše DPH z 15 na 10 % účinná od 1. 1. 2015 nebude mít na výsledek analýzy dopadu do rozpočtu významný vliv, jelikož se projeví, jak v nákladech na hodnocenou intervenci, tak i v nákladech na komparativní léčbu.

### Podmínky úhrady

- Návrh žadatele:

Žadatel navrhuje tyto podmínky úhrady:

#### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je předepisován u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž alespoň jedno bylo aripiprazol.

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolečnou práci pacienta.

Žadatel uvádí, že při formulaci podmínek úhrady vychází z podmínek úhrady stanovených v pravomocném revizním správním řízení s léčivou látkou risperidon (sp. zn. SUKLS94974/2009) a ze znění SPC ABILIFY MAINTENA.

Léčivým přípravkům RISPERDAL CONSTA s obsahem risperidonu byly stanoveny podmínky úhrady takto:

#### **A/PSY**

**P:** Risperidon ve formě depotní injekce je předepisován u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž alespoň jedno bylo antipsychotikum atypické.

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním risperidonem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

- Stanovisko Ústavu:

Indikace uvedené v aktuálně platném SPC (1):

Přípravek ABILIFY MAINTENA je indikován k udržovací léčbě schizofrenie u dospělých pacientů stabilizovaných pomocí perorálně podávaného aripiprazolu.

Ústav stanovil podmínky úhrady posuzovaného přípravku tak, aby v zásadě odpovídaly podmínkám úhrady komparátoru – depotního parenterálního risperidonu, proti kterému byla prokázána nákladová efektivita. Tento postup je také v souladu s návrhem žadatele, který také vychází ze znění SPC ABILIFY MAINTENA a z podmínek úhrady stanovených v pravomocném revizním správním řízení s léčivou látkou risperidon s injekční depotní formou podání.

#### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž alespoň jedno bylo aripiprazol

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

Dne 14. 11. 2014 obdržel Ústav vyjádření k hodnotící zprávě od Svazu zdravotních pojišťoven ČR (dále jen „SZP ČR“) k podmínkám úhrady, ve kterém navrhuje vypustit v části c) opakované použití slova „alespoň“, protože toto omezení je nadbytečné a nelogické, neboť aripiprazol je právě jeden. Tato změna však nemění smysl podmínek úhrady, a proto vyjadřují souhlas s tím, že změna bude provedena přímo do rozhodnutí.

SZP ČR navrhuje toto znění podmínek úhrady přípravku ABILIFY MAINTENA:

#### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž jedno bylo aripiprazol

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

Ústav upravil na základě podnětu SZP ČR podmínky úhrady tak, že vypustil z textu indikací část c) slovo „alespoň“, neboť v kontextu znění věty a smyslu uvedené podmínky je tento výraz zbytný. Tato úprava



podmínek úhrady posuzovaného léčivého přípravku nemění obsahovou stránku znění podmínek úhrady, jedná se pouze o úpravu vyplývající z logiky významu navrhovaných podmínek úhrady. Ústav konstatuje, že touto úpravou podmínek úhrady nedošlo k obsahové změně podmínek úhrady, původní význam podmínek úhrady není nijak dotčený.

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění. Výše a podmínky úhrady budou pro předmětné léčivé přípravky uplatněny pouze při jejich podání v rámci ambulantní péče.

Farmakologické vlastnosti léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) téhož zákona, dále je nutná aplikace ustanovení § 33 odst. 2 a § 34 odst. 1 a 2 a § 36 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto mu Ústav navrhuje stanovit tyto podmínky úhrady:

#### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž jedno bylo aripiprazol

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

Volba vhodného antipsychotika je velmi specifický a individuální rozhodovací proces, pro který je nutná příslušná specializace. Léčba schizofrenie vyžaduje pravidelné hodnocení účinnosti léčby, aktivity onemocnění a případného vzniku rezistence či netolerance k léčbě, a proto Ústav limituje preskripci léčivého přípravku na lékaře konkrétní specializované způsobilosti - psychiatr. Předmětný léčivý přípravek lze aplikovat jak při hospitalizaci, tak i v ambulantním sektoru. Parenterální depotní léčivé přípravky s obsahem aripiprazolu jsou z důvodu zajištění vyšší compliance u pacientů nonadherentních k perorální léčbě podávány v ambulantní péči pod kontrolou odborného personálu.

Ústav nahradil ve znění indikačního omezení formulací „je předepisován“ formulací „je hrazen“. Jedná se pouze o formální úpravu, která nebude mít dopad do stávající klinické praxe.

Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA jsou v souladu s SPC posuzovaného léčivého přípravku a rozhodovací praxí Ústavu, co se týče podmínek úhrady ostatních depotních antipsychotik. Ústav stanovil podmínky úhrady podle návrhu žadatele. Návrh žadatele odpovídá podmínkám úhrady komparátora – depotního parenterálního risperidonu, proti kterému byla prokázána nákladová efektivita.

Na základě shromážděných podkladů Ústav posoudil podanou žádost a

#### **K výroku 1.**

Ústav stanovil léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 7 190,25 Kč.**

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

Ve Velké Británii byla zohledněna cena dodaná účastníkem řízení.

Ve Finsku byla zohledněna cena dodaná účastníkem řízení.

V Belgii (EUR) byla nalezena cena výrobce.

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

Ceny výrobce v zahraniční měně byly přepočteny na Kč v souladu s ustanovením § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za kalendářní čtvrtletí předcházející kalendářnímu čtvrtletí, ve kterém bylo správní řízení zahájeno, tedy za období 4. čtvrtletí 2013.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše. Země s nejnižší zjištěnou cenou výrobce přepočtenou na velikost balení posuzovaného přípravku jsou v pořadí od nejnižší ceny následující: Velká Británie (6440,23 Kč), Finsko (7277,09 Kč), Belgie (7853,42 Kč). Při stanovení maximální ceny nebyl aplikován postup pro vysoce inovativní léčivé přípravky dle ustanovení § 39a odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Nejnižší cena výrobce posuzovaného přípravku zjištěná v zemi referenčního koše není nižší o více než 20 % než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce tohoto přípravku v ostatních zemích referenčního koše. Cena vypočtená dle průměru cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše je výslednou maximální cenou.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	<i>návrh žadatele</i>
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML	<b>7190,25 Kč</b>	8513,71 Kč

**Návrh žadatele není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.**

**K výroku 2.**

Ústav nezařadil léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňk názvu
0194643	ABILIFY MAINTENA 400 MG	INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML

Na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění a dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. **do žádné referenční skupiny.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá

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

Ústav stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a), v souladu s ustanovením § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **tomuto léčivému přípravku úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 6440,23 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 léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA 400 MG INJ PSU LQF PRO 1X400MG+2ML, kód SÚKL 0194643, je nižší (644023 Kč) než návrh žadatele (7 792,96 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 33 odst. 2, § 34 odst. 1 a 2 a § 36 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **tyto podmínky úhrady ze zdravotního pojištění:**

#### **A/PSY**

**P:** Aripiprazol ve formě depotní injekce je hrazen u dospělých pacientů se schizofrenií s dobrou prognózou, kteří splňují všechny níže uvedené podmínky zároveň:

- a) negativní skóre v dotazníku DAI-10 a je u nich potvrzena non-adherence k léčbě,
- b) byli opakovaně hospitalizováni pro relaps onemocnění v důsledku nedodržování léčby,
- c) byli léčeni alespoň dvěma rozdílnými antipsychotiky, z nichž jedno bylo aripiprazol

Léčba pacienta splňujícího výše uvedené je ukončena, pokud relabuje během 12 měsíců od zahájení léčby injekčním aripiprazolem, nebo pokud léčbu není možné řádně dávkovat pro pokračující nespolupráci pacienta.

Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku ABILIFY MAINTENA jsou v souladu s SPC posuzovaného léčivého přípravku a rozhodovací praxí Ústavu, co se týče podmínek úhrady ostatních depotních antipsychotik. Ústav stanovil podmínky úhrady podle návrhu žadatele. Návrh žadatele odpovídá podmínkám úhrady komparátora – depotního parenterálního risperidonu, proti kterému byla prokázána nákladová efektivita.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 § 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 Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová v.r.  
Vedoucí oddělení koordinace správních řízení  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 12.12.2014  
Vyhotoveno dne 15.12.2014

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová