



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 01 Praha 2

V Praze, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 9566/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01RUSKC

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L04AJ01	0028940	SOLIRIS	300MG INF CNC SOL 1X30ML

dále též „LPVO SOLIRIS“

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS82811/2023,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,

se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,

se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČ: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515
(dále též jen „**Svaz**“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČ: 41197518 (dále též jen „**VZP**“)

Alexion Europe SAS, se sídlem 103-105 rue Anatole France, 92300 Levallois-Perret,
Francouzská republika, IČ: 484251046
Zastoupena: **AstraZeneca Czech Republic s.r.o.,** se sídlem U Trezorky 921/2, 158 00 Praha
5, IČ: 63984482 (dále též jen „**žadatel**“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,
Česká neurologická společnost, se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359
(dále též jen „**ČLS JEP**“)

MYGRA-CZ, z.s.,
se sídlem Jaurisova 1500/21, 140 00 Praha 4 – Nusle, IČ: 26555328
(dále též jen „**pacientská organizace**“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

**Podle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví
nesouhlasí se stanovením úhrady LPVO SOLIRIS z prostředků zdravotního pojištění.**

Odůvodnění:

Dne 25. 3. 2024 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS82811/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 24. 4. 2024 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýza nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

Léčivý přípravek (LPVO) SOLIRIS (obsahující léčivou látku ekulizumab) je určen v léčbě refrakterní generalizované myastenia gravis (dále jen „MG“ nebo „gMG“) u dospělých pacientů, u kterých jsou přítomny protilátky proti receptoru pro acetylcholin. Posuzovaná indikace je v souladu se SmPC.

Dosavadní klinický program zahrnuje 1 studii fáze III (26 týdnů) a následné prodloužené sledování (130 týdnů), kde se LPVO (v režimu přídatné léčby ke standardní terapii) srovnává s placebem (samotnou standardní terapií) a prokazuje vyšší účinnost ve změně skóre MG-ADL (*MG Activities of Daily Living*) ve 26. týdnu oproti placebo a účinek léčby přetrvává po dobu dalších 130 týdnů.

Ze spisové dokumentace vedené pod sp. zn. SUKLS82811/2023 (dále jen „podklady ve spise“) vyplynulo, že v primárním parametru nebyl rozdíl oproti placebo klinicky významný (tj. zlepšení alespoň o 2 body), nicméně účinnost hodnocené léčby oproti placebo lze hodnotit jako klinicky významnou v zastoupení respondérů se zlepšením celkového skóre MG-ADL nejméně o 3 body ve 26. týdnu (59,7 % vs. 39,7 %; $p = 0,0229$). Jednalo se o sekundární parametr studie. Poradní orgán byl informován, že tyto studie sloužily pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 17. 8. 2017) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit. **V rámci správního řízení bylo zjištěno, že nejsou k dispozici data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala.**

Generalizovaná myastenia gravis (dále jen „MG“) je závažné, chronické, autoimunitní onemocnění nervosvalového přenosu charakterizované kolísavou svalovou slabostí a unavitelností příčně pruhovaných svalů (očních, bulbárních, pletencových, šňjových a dýchacích). Exacerbace (klinické zhoršení stavu) onemocnění významně ovlivňují denní aktivity pacientů a jsou častější u nemocných s refrakterní MG (dále jen „rMG“) než u pacientů s odpovědí na konvenční léčbu. Při výskytu myastenické krize je na základě dat z německého registru u hospitalizovaných pacientů žadatelem odhadována mortalita ve výši 12 %. Jedná se o invalidizující onemocnění, které může být život ohrožující při výskytu myastenické krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Z perspektivy pacienta má největší dopad na kvalitu života hospitalizace a omezení funkčnosti při exacerbaci onemocnění, které významně ovlivňují jeho rodinný, pracovní a sociální život

Léčba ekulizumabem je přidávána ke konvenční léčbě (tj. inhibitory acetylcholinesterázy, kortikosteroidy, imunosupresiva). Naprostá většina cílové skupiny pacientů není dle stanoviska České neurologické společnosti ČLS JEP (dále jen „ČNS“) ze dne 7. 6. 2023 nad rámec konvenční léčby léčena. Komparátorem je placebo (tj. inhibitory acetylcholinesterázy, kortikosteroidy, imunosupresiva). K přidané terapeutické hodnotě přípravku, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, se lze vyjádřit ve srovnání s relevantním komparátorem.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době jedinou možností terapie nad rámec konvenční léčby. Oproti standardní léčbě je přípravek na základě klinických studií fáze III statisticky a klinicky významně účinnější.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění spočívá ve snížení morbidity, invalidity pacientů a nákladů na léčbu myastenických krizí, exacerbací a nežádoucích účinků souvisejících s konvenční léčbou. Cílem léčby je navození stabilní klinické remise, která umožní pacientům vykonávat každodenní činnosti vedoucí ke ztrátě nebo snížení pracovní neschopnosti nemocných a čerpání sociálních dávek. Z pohledu vlivu na délku života pacienta je nejzásadnější výskyt myastenické krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Četnost exacerbací rMG byla u pacientů léčených ekulizumabem v prodlouženém sledování signifikantně snížena o 75 % ($p < 0,0001$) oproti stavu před zahájením léčby. Vzhledem k riziku těžkých nežádoucích účinků při konvenční léčbě kortikosteroidy a imunosupresivy je požadovaným cílem hodnocené terapie také vysazení nebo alespoň snížení jejich dávek. V prodlouženém sledování bylo pozorováno snížení denní dávky alespoň 1 imunosupresiva u 65 % pacientů; u 43,6 % pacientů byla dříve zahájená léčba imunosupresivy ukončena.

Velikost cílové populace (refrakterní gMG ve stadiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru) byla na základě vyjádření ČNS ze dne 7. 6. 2023 odhadnuta na 130 až 210 prevalentních pacientů, přičemž dle aktualizovaného stanoviska ČNS ze dne 9. 2. 2024 je předpokládáno zahájení léčby (LPVO SOLIRIS event. LPVO VYVGART) u 40 pacientů za rok. Podle vyjádření ČNS pacienti se závažným průběhem onemocnění (až 20 %) potřebují významnou podporu rodiny a podle dat z českého registru MyReg nemůže ve věkové kategorii do 65 let věku plně pracovat asi 1/3 nemocných.

Dopad na systém sociálního zabezpečení nelze spolehlivě posoudit, neboť nebyla vyčíslena míra zvýšení pracovní schopnosti pacientů v důsledku léčby hodnocenou intervencí. Náklady na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči) nejsou zanedbatelné a významně nezatěžují rodinné zdroje. Podrobnější údaje k otázce dopadu na rodinu nebyly předloženy.

V podkladové studii byla sledována kvalita života, a to pomocí specifických dotazníků *MG Quality of Life 15* (MG-QoL-15). Přínos na kvalitu života pacientů hodnocené intervence oproti placebo pozorovaný v klinické studii REGAIN (zlepšení skóre MG-QoL15 o 7,2 bodu; $p = 0,0010$) lze hodnotit jako klinicky relevantní (zlepšení o 7 až 8 bodů). Zlepšení skóre MG-QoL15 oproti výchozímu stavu přetrvávalo u pacientů léčených ekulizumabem i v prodlouženém sledování po dobu dalších 130 týdnů.

Dle vyjádření pacientské organizace MYGRA-CZ byla léčba ekulizumabem v ČR podána 3 pacientům v rámci klinické studie, přičemž onemocnění u nich bylo po celou dobu léčby stabilní.

Ve spise doložené studie potvrzují, že léčba ekulizumabem přináší zlepšení kvality života pacientů s onemocněním rMG i v dlouhodobějším časovém horizontu (130 týdnů). Lze tak mít za prokázané, že léčivý přípravek oproti placebo vede ke zlepšení kvality života pacienta.

V rámci dotazníkového šetření provedeného v české klinické praxi byla u 82 pacientů s MG hodnocena také kvalita života prostřednictvím dotazníku EQ-5D-5L, přičemž u pacientů s MG byla zjištěna nižší průměrná hodnota kvality života pacientů než utility běžné populace. Vzhledem k tomu, že dotazníkové šetření zahrnuje i pacienty s lehčí formou MG, lze předpokládat, že u cílové populace bude kvalita života horší.

Dle žadatele je LPVO SOLIRIS již podáván v rámci § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění v rámci 10 Neuromuskulárních center v ČR: VFN Praha, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, Krajská nemocnice Pardubice, FN Ostrava, FN Brno, FN Olomouc, FN Královské Vinohrady, FN v Motole a FN Hradec Králové.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že pro terapii onemocnění je k dispozici Klinický standard pro diagnostiku a léčbu MG z roku 2012. Terapie ekulizumabem je zmíněna v aktualizaci mezinárodních doporučených postupů z roku 2020.

Poradní orgán byl seznámen s obsahem ujednání mezi držitelem a pojišťovny (viz podání Svazu zdravotních pojišťoven ČR ze dne 6. 2. 2024, č. j. suk130646/2024, podání Všeobecné zdravotní pojišťovny ČR ze dne 7. 2. 2024, č. j. suk132199/2024 a podání žadatele ze dne 6. 2. 2024, č. j. suk131488/2024) v režimu obchodního tajemství a mohl zkonstatovat, že ujednání nejsou příznivější než úhrada navrhovaná Ústavem.

Ve spise předložené analýzy nákladové efektivity vyhovují po metodické stránce standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-28. K výsledku Ústav uvádí, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit jeví 0,93 QALY a inkrementální náklady 13 439 358 Kč (ICER 14,5 mil. Kč/QALY) ve srovnání s konvenční léčbou. V případě celospolečenské perspektivy jsou pak inkrementální náklady 11 303 940 Kč (ICER 12,2 mil. Kč/QALY) a v případě vládní perspektivy jsou pak inkrementální náklady 12 867 821 Kč (ICER 13,8 mil. Kč/QALY), inkrementální benefit je v obou případech shodný s perspektivou zdravotního pojištění. Analýzy z celospolečenské a vládní perspektivy jsou zatíženy nejistotou vzhledem k arbitrárnímu stanovení rozdílu nákladů v ramenu konvenční terapie (dvojnásobek celkových nákladů v ramenu hodnocené intervence) a jejich nenavázání na stavy v modelu, díky čemuž pak tyto náklady neodráží skutečné přínosy hodnocené intervence.

Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, nicméně jak je uvedeno výše, scénáře zohledňující finanční ujednání nejsou příznivější než výsledek základního scénáře s Ústavem navrhovanou úhradou.

Rovněž předložené analýzy dopadu na rozpočet vyhovují po metodické stránce standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27. V základním scénáři analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy zdravotního pojištění dle žadatele činil dopad na rozpočet 229,5 milionů Kč až 651,9 milionů Kč v prvním až pátém roce při odhadovaném počtu 40 nově nasazených pacientů ročně.

V případě celospolečenské perspektivy je výsledek 222,9 až 618,8 milionů Kč v prvních pěti letech, tedy nižší o 6,6–33,1 mil. Kč v prvních pěti letech, ve srovnání s výsledkem z perspektivy veřejného zdravotního pojištění. V případě vládní perspektivy je výsledek 227,7 až 643,1 milionů Kč v prvních pěti letech, tedy nižší o 1,8–8,8 mil. Kč v prvních pěti letech, ve srovnání s výsledkem z perspektivy veřejného zdravotního pojištění. Analýzy z celospolečenské a vládní perspektivy jsou zatíženy nejistotou vzhledem k arbitrárnímu stanovení rozdílu nákladů v ramenu konvenční terapie (dvojnásobek celkových nákladů v ramenu hodnocené intervence) a jejich nenavázání na zdravotní stavy modelu, díky čemuž pak tyto náklady neodráží skutečné přínosy hodnocené intervence.

I v tomto případě uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, avšak z podkladů ve spise plyne, že výsledek scénáře zohledňující finanční ujednání s aktuálním

odhadovaným počtem pacientů není příznivější než výsledek základního scénáře s Ústavem navrhovanou úhradou při zohlednění stejného odhadu počtu léčených pacientů.

V této souvislosti Ústav v upravené hodnotící zprávě uvedl, že paralelně probíhá správní řízení sp. zn. SUKLS127032/2023 vedené s léčivým přípravkem VYVGART, který je indikován u stejné cílové populace jako předmětný léčivý přípravek SOLIRIS. V případě stanovení úhrady oběma léčivým přípravkům by dopad na rozpočet předmětného LPVO SOLIRIS byl ve výši 91,8 milionů Kč až 260,8 milionů Kč v prvním až pátém roce při odhadovaném počtu 16 pacientů s nově zahájenou léčbou ročně.

Poradní orgán vzal na vědomí Ústavem vypočítanou výši úhrady LPVO SOLIRIS.

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0028940	SOLIRIS	300MG INF CNC SOL 1X30ML	77 048,53	58 609,53	67 916,49

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

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona č. 48/1997 Sb. a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhnul stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: *Ekulizumab je hrazen jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myastenii gravis ve stadiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre vyšší nebo rovné 6, s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru (AbAChR+), kteří podstoupili thymektomii nebo k ní nejsou indikováni a jsou refrakterní ke konvenční terapii (definované jako: nedostatečná terapeutická odezva při maximální bezpečné dávce kortikosteroidů a alespoň jednom imunosupresivu (IS) s adekvátní dávkou a trváním léčby, s dostatečnou symptomatickou léčbou) nebo je konvenční léčba (tj. kortikosteroidy a IS) pro pacienta nevhodná z důvodu komorbidit nebo má léčba IS závažné nežádoucí účinky a/nebo není možné snížit dávky IS bez manifestace klinického relapsu nebo je nutné pokračovat v „záchranné terapii“ (IVIg nebo plasmaferéza/imunoabsorpce) nebo jsou u pacienta časté recidivující myastenické krize i při užívání konvenčních IS a symptomatik. Zhodnocení odpovědi na léčbu je prováděno pravidelně po 6 měsících léčby, kdy pro pokračování v léčbě je nutné snížení MG-ADL skóre o alespoň 3 body nebo více oproti stavu před nasazením léčby.*

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán dospěl k následujícím závěrům.

Po projednání případu poradní orgán většinou hlasů doporučil ministerstvu vyslovit souhlas se stanovením úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že generalizovaná myastenia gravis (dále jen „MG“) je závažné, chronické, autoimunitní onemocnění nervosvalového přenosu charakterizované kolísavou svalovou slabostí a unavitelností příčně pruhovaných svalů (očních, bulbárních, pletencových, šjiových a dýchacích). Klinické zhoršení stavu onemocnění významně ovlivňuje denní aktivity pacientů, je invalidizující a může být život ohrožující při výskytu myastenické krize se selháním respiračních svalů a nutností umělé plicní ventilace. Z perspektivy pacienta má největší dopad na kvalitu života hospitalizace a omezení funkčnosti při exacerbaci onemocnění, které však významně ovlivňují jeho rodinný, pracovní a sociální život.

Zatímco konvenční léčba kortikosteroidy a imunosupresivy je zatížena výskytem těžkých nežádoucích účinků, důkazy ve spise ukazují, že terapie LPVO SOLIRIS slibuje vysazení konvenčních přípravků či alespoň významné snížení jejich dávek. V prodlouženém sledování bylo pozorováno snížení denní dávky alespoň 1 imunosupresiva u 65 % pacientů; u 43,6 % pacientů byla dříve zahájená léčba imunosupresivy ukončena.

Většinu členů poradního orgánu rovněž přesvědčily předložené studie potvrzující, že léčba ekulizumabem přináší zlepšení kvality života pacientů s onemocněním rMG i v dlouhodobějším časovém horizontu (130 týdnů) spočívající ve snížení morbidity, invalidity pacientů a nákladů na léčbu myastenických krizí, exacerbací a nežádoucích účinků souvisejících s konvenční léčbou. Menšinový názor zahrnoval výhrady týkající se nepříznivých výsledků nákladových analýz a dopadů do rozpočtu, kdy výše nákladů na léčbu cílových, nejtěžší formou nemocných pacientů, je v tomto případě mimořádně vysoká, přičemž výsledky smluv mezi žadatelem a zdravotními pojišťovny tyto parametry nijak nezlepšují.

Ministerstvo se po seznámení se všemi okolnostmi projednávané věci rozhodlo odchýlit od závěru poradního orgánu a postupovat dle § 39da odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb., tedy nesouhlasit se stanovením úhrady ze zdravotního pojištění, a to z následujících důvodů.

Přestože si je ministerstvo vědomo pozitivních výsledků při léčbě (terapie LPVO SOLIRIS slibuje vysazení konvenčních přípravků či alespoň významné snížení jejich dávek, LPVO rovněž oproti placebo vede dle důkazů ve spise ke zlepšení kvality života pacienta, přičemž jeho přínos spočívá ve snížení morbidity, invalidity pacientů a nákladů na léčbu myastenických krizí, exacerbací a nežádoucích účinků souvisejících s konvenční léčbou) a rovněž si je ministerstvo vědomo pozitivního doporučení poradního orgánu, vzalo v potaz také další okolnosti, které se nevyhnutelně promítají do učinění závěru, zda je přiznání úhrady z veřejného zdravotního pojištění v souladu s veřejným zájmem na zajištění kvality a dostupnosti hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění. Posuzování veřejného zájmu je tedy multikriteriální záležitostí a nelze při něm opomínat jak medicínskou stránku věci, tak stránku finanční. Hrazení terapie, která již přesahuje finanční možnosti systému veřejného zdravotního pojištění, nemůže být označeno za souladné s veřejným zájmem, neboť fond

veřejného zdravotního pojištění není neomezený. Na tuto okolnost ostatně upozornili i někteří členové poradního orgánu.

Byť parametry ve spise uvedené studie sloužící pro registrační proceduru EMA (datum registrace: 17. 8. 2017) posloužily jako prokazatelné pro pozitivní poměr riziko/benefit, nelze přehlédnout, že rozdíl v primárním parametru studie nebyl oproti placebo klinicky významný (tj. zlepšení alespoň o 2 body), a že zároveň nebyla k dispozici data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala.

Z důkazů ve spise vyplynulo, že velikost cílové populace (refrakterní gMG ve stadiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 6 , s pozitivními protilátkami proti acetylcholinovému receptoru) byla na základě vyjádření České neurologické společnosti ČLS JEP (dále jen „ČNS“) ze dne 7. 6. 2023 odhadnuta na 130 až 210 prevalentních pacientů, přičemž dle aktualizovaného stanoviska ČNS ze dne 9. 2. 2024 je předpokládáno zahájení léčby (LP SOLIRIS event. LP VYVGART) u 40 pacientů za rok. V této souvislosti však byly ve spise postrádány spolehlivé údaje o dopadu na systém sociálního zabezpečení, který tak nebylo možno spolehlivě posoudit, neboť nebyla vyčíslena míra zvýšení pracovní schopnosti pacientů v důsledku léčby hodnocenou intervencí. Rovněž absentovalo předložení vyčíslení nákladů na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči), u nichž bylo pouze uvedeno, že nejsou zanedbatelné a významně zatěžují rodinné zdroje. Ani další podrobnější údaje k otázce dopadu na rodinu nebyly předloženy. Komplexní soubor údajů ze spisu je zde jen stručně shrnut pro dokreslení, neboť určuje přesnost a vypovídající hodnotu farmakoekonomických ukazatelů uvedených níže.

Ministerstvo si je vědomo nejistot spojených se specifickým hodnocením LPVO spočívajících zejména v nízké kvalitě a množství evidence ve specifických oblastech, nicméně tato musí být vždy maximálně popsána a doprovázena jejich minimalizací ze strany žadatele prostřednictvím aktivního přístupu v podobě např. adekvátní limitace nákladů či jiným typem ujednání o limitaci rizik (např. tzv. outcome based agreements apod.).

Při posuzování nákladové analýzy bylo na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři konstatováno, že inkrementální benefit se jeví v hodnotě 0,93 QALY a inkrementální náklady 13 439 358 Kč (ICER 14,5 mil. Kč/QALY) ve srovnání s konvenční léčbou. V případě celospolečenské perspektivy jsou pak inkrementální náklady 11 303 940 Kč (ICER 12,2 mil. Kč/QALY) a v případě vládní perspektivy jsou pak inkrementální náklady 12 867 821 Kč (ICER 13,8 mil. Kč/QALY), inkrementální benefit je v obou případech shodný s perspektivou zdravotního pojištění. **Analýzy z celospolečenské a vládní perspektivy jsou zatíženy nejistotou** vzhledem k arbitrárnímu stanovení rozdílu nákladů v rámci konvenční terapie (dvojnásobek celkových nákladů v rámci hodnocené intervence) a jejich nenavázání na stavy v modelu, díky čemuž pak **tyto náklady neodráží skutečné přínosy hodnocené intervence**. Výsledná hodnota ICER se tak jeví jako velmi vysoká.

Ve spise uvedené výsledky sice nezohledňují uzavřené finanční ujednání, nicméně lze konstatovat, že výsledek scénáře zohledňující toto finanční ujednání není příznivější než výsledek základního scénáře s Ústavem navrhovanou úhradou.

Při posuzování dopadu do rozpočtu bylo shledáno, že z perspektivy zdravotního pojištění dle žadatele činil dopad na rozpočet 229,5 milionů Kč až 651,9 milionů Kč v prvním až pátém roce při odhadovaném počtu 40 nově nasazených pacientů ročně. V případě celospolečenské

perspektivy je výsledek 222,9 až 618,8 milionů Kč v prvních pěti letech, tedy nižší o 6,6–33,1 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem z perspektivy veřejného zdravotního pojištění. V případě vládní perspektivy je výsledek 227,7 až 643,1 milionů Kč v prvních pěti letech, tedy nižší o 1,8–8,8 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem z perspektivy veřejného zdravotního pojištění. I v tomto případě bylo shledáno, že **analýzy z celospolečenské a vládní perspektivy jsou však zatíženy nejistotou** vzhledem k arbitrárnímu stanovení rozdílu nákladů v ramenu konvenční terapie (dvojnásobek celkových nákladů v ramenu hodnocené intervence) a jejich nenavázání na zdravotní stavy modelu, díky čemuž pak tyto **náklady neodráží skutečné přínosy hodnocené intervence**. Jako tomu je u nákladové analýzy, ani při posuzování dopadu do rozpočtu uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, které však, jak potvrzuje Ústav, a jak se tomu přesvědčili i členové poradního orgánu, kteří byli s výsledky seznámeni v režimu obchodního tajemství, **není příznivější** než výsledek základního scénáře s Ústavem navrhovanou úhradou při zohlednění stejného odhadu počtu léčených pacientů. Zajištění finanční stability systému veřejného zdravotního pojištění v souvislosti se vstupem hodnocené intervence do systému úhrad přitom obvykle lze zajistit uzavřením ujednání mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami, bohužel ale v předmětném správním řízení sice takový typ smlouvy byl dle vyjádření smluvních stran uzavřen, nicméně příznivější výsledek analýzy dopadu do rozpočtu nezajišťuje.

Na základě výše uvedeného se při posuzování s ohledem na přínos pro jednotlivce, zdravotnický systém a společnost ministerstvo odchylovalo od doporučení poradního orgánu a rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

Poučení:

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojit v rámci odvolání proti meritornímu rozhodnutí Ústavu. O potvrzení nebo změně závazného stanoviska rozhoduje ministr zdravotnictví jakožto nadřízený správní orgán ministerstva zdravotnictví. Nezákonné závazné stanovisko lze podle § 149 odst. 6 správního řádu zrušit nebo změnit v přezkumném řízení.

prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví