



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 00 Praha 2

Praha, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 19571/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01SUV68

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	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L04AA58	0268132	VYVGART	20MG/ML INF CNC SOL 1X20ML

(dále jen „LPVO VYVGART“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS127032/2023,

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**“)

argenx BV, se sídlem Industriepark-Zwijnaarde 7, 9052 Gent, Belgické království,
IČ: 0818.292.196

Zastoupena: **Medison Pharma s.r.o.,** se sídlem Pujmanové 1753/10a, 14000 Praha 4
Nusle, IČ: 08818126 (dále též jen „**žadatel**“)

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

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 VYVGART z prostředků zdravotního pojištění.

O d ů v o d n ě n í:

Dne 17. 7. 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. SUKLS127032/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 31. 7. 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“), upravenou 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) VYVGART (obsahující léčivou látku efgartigimod alfa) je určen k léčbě generalizované myastenii gravis (dále jen „MG“ nebo „gMG“) u dospělých pacientů, u kterých jsou přítomny protilátky proti receptoru pro acetylcholin (dále jen „AChR“).

Ze spisové dokumentace vedené pod sp. zn. SUKLS127032/2023 (dále jen „podklady ve spise“) vyplynulo, že dosavadní klinický program zahrnuje 1 studii fáze III (26 týdnů) a následné prodloužené sledování (až 3 roky), kde se LPVO (v režimu přídatné léčby ke standardní terapii) srovnává s placebem (samotnou standardní terapií) a prokazuje vyšší účinnost v zastoupení respondérů v 1. léčebném cyklu v parametru MG-ADL (MG Activities of Daily Living) skóre (tj. snížení o ≥ 2 body oproti výchozí hodnotě) u pacientů s protilátkami proti AChR (68 % vs. 30 %; $p = < 0,0001$) a responze na léčbu přetrvává i v dalších léčebných cyklech (až 10 cyklů). Ústav k tomu uvádí, že dle charakteristik pacientů v registrační studii byla účinnost léčby efgartigimodem alfa prokázána pro pacienty, kteří v klinické praxi ČR odpovídají definici refrakterní MG (dále jen „rMG“). Poradní orgán byl informován o tom, že parametr zlepšení MG-ADL skóre o alespoň 2 body hodnotí Ústav jako klinicky významný, nicméně mezi léčebnými cykly docházelo ke zhoršování skóre k výchozím hodnotám, a tedy

ke kolísání klinického stavu pacienta, přestože cílem léčby MG je dosažení stabilní klinické remise.

Uvedené studie sloužily pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 11. 8. 2022) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit. Jsou k dispozici data z klinické praxe v USA, která doplňují podklady z klinických studií a poskytují informace o redukci konkomitantní léčby.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že **generalizovaná 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 rMG než u pacientů s odpovědí na konvenční léčbu. Při výskytu myastenické krize je 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 efgartigimodem alfa 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).

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 v zásadě jedinou možností terapie nad rámec konvenční léčby. Oproti standardní léčbě je přípravek na základě klinických studií fáze III statisticky a klinicky významně účinnější.

V této souvislosti bylo Ústavem v upravené hodnotící zprávě poznamenáno, že byť aktuálně probíhá správní řízení o stanovení výše a podmínek úhrady LPVO SOLIRIS (léčivá látka ekulizumab), kde je rovněž žádáno o úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění v léčbě pacientů s gMG dle § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění, nelze vzhledem k minoritnímu zastoupení léčených pacientů v ČR (2–4) považovat léčbu ekulizumabem za obvyklý terapeutický postup.

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.

Ústav v upravené hodnotící zprávě zhodnotil, že dlouhodobý přínos léčby efgartigimodem spočívající ve stabilizaci onemocnění, snížení četnosti výskytu exacerbací a myastenických krizí je však nejasný. Ve stejné souvislosti byl poradní orgán upozorněn, že dle stanoviska ČNS ze dne 14. 7. 2023 a navrhovaného indikačního omezení představuje dlouhodobý cíl léčby udržení hodnoty MG-ADL skóre < 5 a podávání cyklů léčby efgartigimodem tak, aby nedocházelo ke zřetelnému relapsu onemocnění (tj. MG-ADL skóre ≥ 5). Předložená klinická

data však u léčených pacientů navození dlouhodobé stabilní klinické remise onemocnění ani snížení četnosti výskytu exacerbací nebo myastenických krizí neprokázala.

Vzhledem k riziku těžkých nežádoucích účinků při konvenční léčbě kortikosteroidy a imunosupresivy je požadovaným cílem hodnocené terapie také vysazení, nebo alespoň snížení jejich dávek. Dle předložených dat z klinické praxe v USA bylo při léčbě hodnocenou intervencí pozorováno snížení denní dávky kortikosteroidů a také redukce další konkomitantní léčby.

Velikost cílové populace (refrakterní gMG ve stadiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 5 , s pozitivními protilátkami proti AchR) byla na základě vyjádření ČNS odhadnuta na 140 až 226 prevalentních pacientů, přičemž dle aktualizovaného stanoviska ČNS je na základě nejnovějších poznatků z klinické praxe předpokládáno zahájení léčby (LPVO VYVGART event LPVO SOLIRIS) u 40 pacientů za rok.

Výše uvedený počet Ústav považuje za relevantní pro populaci, kde se použití obou přípravků překrývá, tedy u pacientů s MG-ADL skóre ≥ 6 . K léčbě LPVO VYVGART jsou navíc rovněž indikováni pacienti s MG-ADL skóre = 5, kteří dle vyjádření ČNS představují navýšení počtu pacientů o 5–10 %, tedy zhruba o 3 pacienty 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.

Poradní orgán byl informován, že v rámci provedeného dotazníkového šetření bylo zjištěno, že 23 % pacientů s gMG léčených standardní terapií pobírá invalidní důchod a část pacientů čerpá příspěvek na mobilitu (měsíčně průměrně 821 Kč). Hodnocená intervence má tak potenciál snížit dopad na systém sociálního zabezpečení. Náklady na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči) nejsou zanedbatelné, průměrné měsíční náklady na jednoho pacienta činí 1 408 Kč. Podrobnější údaje k vyčíslení dopadu na rodinu nebyly poradnímu orgánu předloženy.

Poradnímu orgánu byla předložena studie, která sledovala kvalitu života prostřednictvím specifických dotazníků MG Quality of Life 15 (dále jen „MG QoL-15“), generického dotazníku EQ-5D-5L a vizuální analogové škály (dále jen „VAS“). Ze studie vyplynulo, že ve skupině s hodnocenou intervencí byl zaznamenán přínos na kvalitu života pacientů s protilátkami proti AchR oproti větvi s placebem (zlepšení skóre MG-QoL-15 v 5. týdnu cyklu o cca 5,5 bodu, $p < 0,05$). Podobně jako u parametrů účinnosti MG-ADL, resp. QMD skóre, i u kvality života dochází k fluktuaci, kdy nejlepších hodnot MG QoL-15 skóre je dosaženo 4. až 5. týden cyklu a poté dosažená změna klesá na úroveň placeba. Dle Evropské agentury pro léčivé přípravky je přitom za klinicky relevantní považováno zlepšení skóre MG-QoL-15 o 7 až 8 bodů. Z podkladů ve spise tedy vyplynulo, že změna skóre MG-QoL-15 u hodnocené intervence dosažená ve studii ADAPT oproti placebo není klinicky významná. V této souvislosti byl poradní orgán informován, že zejména s ohledem na chronickou povahu onemocnění vyhodnotil Ústav předložená data o kvalitě života jako nedostatečná, neboť nebylo prokázáno krátkodobé, dlouhodobé ani setrvalé zlepšení kvality života léčených pacientů.

Mezi důkazy ve spise posouzenými poradním orgánem bylo rovněž vyjádření patientské organizace MYGRA-CZ. Podle vyjádření byla léčba efgartigimodem v ČR podána 9 pacientům v rámci klinické studie, přičemž u nich došlo ke zlepšení jejich zdravotního stavu. 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.

Poradní orgán byl Ústavem informován, že hodnocená léčba by se mohla podávat ve specializovaných Neuromuskulárních centrech, kam je léčba pacientů s MG v ČR soustředěna. Patří mezi ně: VFN Praha, Fakultní Thomayerova nemocnice, FN Plzeň, KN Pardubice, FN Ostrava, FN Brno, FN Olomouc a FN Královské Vinohrady. Z důkazů ve spise vyplynulo, že pro terapii onemocnění je sice k dispozici Klinický standard pro diagnostiku a léčbu MG z roku 2012, jakož i aktualizace mezinárodních doporučených postupů z roku 2020, avšak léčba efgartigimodem v nich není uvedena.

Poradní orgán projednal podmínky úhrady, analýzu nákladové efektivity a dopady do rozpočtu. Shledal, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři se inkrementální benefit jeví 1,34 QALY a inkrementální náklady 17 512 505 Kč (ICER 13,1 mil. Kč/QALY) ve srovnání se standardní terapií. Nastavení tohoto scénáře nejlépe koreluje s předpoklady uplatněnými v analýze nákladové efektivity s LPVO SOLIRIS (v paralelně běžícím správním řízení – změny MG-ADL skóre ve výši 0,5/rok v ramenu standardní terapie či po ukončení aktivní léčby hodnocenou intervencí za horizontem pozorovaných dat souběžně s neuplatněním mortality a disutility spojených s užíváním kortikosteroidů). Současně je nastavena doba mezi léčebnými cykly (off-treatment periody) v délce 6 týdnů (po připočtení 4týdenní léčebné sekvence odpovídá délka cyklu 10 týdnům) u všech pacientů dle preference odborné společnosti.

V případě celospolečenské perspektivy jsou pak inkrementální náklady o 4 % nižší než z perspektivy zdravotního pojištění a v případě vládní perspektivy jsou pak inkrementální náklady o 1 % nižší než z perspektivy zdravotního pojištění. Inkrementální benefit je v obou případech shodný s perspektivou zdravotního pojištění. Poradní orgán byl v této souvislosti upozorněn, že vyhodnocení publikovaná v upravené hodnotící zprávě nezohledňují uzavřené finanční ujednání, s jehož obsahem byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku VYVGART z perspektivy plátců zdravotního pojištění vyčísluje dopad na rozpočet 220,5 až 639,9 milionů Kč v prvních pěti letech, při odhadovaném počtu 43 nově nasazených (incidentních) pacientů na léčbu ročně.

Celkové náklady v pětiletém horizontu na léčbu 1 pacienta léčeného LPVO VYVGART odpovídají 24 439 513 Kč. Náklady na 1 léčebný cyklus, odpovídající celkem 4 aplikacím (vždy 1 podání v týdenním intervalu po dobu cca 1 měsíce), představují 1 578 699 Kč.

V analýze je uvedeno i současné uplatnění LPVO VYVGART (pacienti s MG-ADL skóre ≥ 5) a LPVO SOLIRIS (pacienti s MG-ADL skóre ≥ 6), neboť jak bylo uvedeno výše, Ústav vede správním řízení pro oba LPVO paralelně.

Poradní orgán byl seznámen se scénářem modelujícím současné uplatnění obou LPVO v posuzované populaci, kde byla nastavena 60% penetrace, v souladu s aktualizovaným vyjádřením ČNS. K tomuto počtu pacientů zahajujících léčbu ročně byli připočtení pacienti připadající selektivně na léčbu efgartigimodem (rozdíl MG-ADL skóre ≥ 6 pro LP SOLIRIS vs

MG-ADL skóre ≥ 5 pro LPVO VYVGART). Tento scénář ukázal dopad na rozpočet 138,4 až 401,8 milionů Kč v prvních pěti letech při odhadovaném počtu 27 nově nasazených (incidentních) pacientů na léčbu ročně s tím, že uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, s jehož obsahem byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

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 navrhl stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Efgartigimod je hrazen jako přídatná léčba ke standardní léčbě dospělých pacientů s generalizovanou myasthenia gravis ve stadiu MGFA II-IV, s MG-ADL skóre ≥ 5 (alespoň 50 % symptomů musí tvořit nekulární symptomy), 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 (KS) 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“ (intravenózní imunoglobuliny IVIG nebo plasmferéza/imunoadsorpcce) nebo jsou u pacienta časté recidivující myastenické krize i při užívání konvenčních IS a symptomatik.

Odpověď na léčbu efgartigimodem je zhodnocena po dvou úvodních 4týdenních léčebných cyklech. Pacient odpovídá na léčbu, pokud dosáhne snížení hodnoty skóre MG-ADL o alespoň 2 body oproti výchozímu stavu.

Léčba bude přerušena u pacientů, kteří zaznamenali odpověď na léčbu a došlo u nich k poklesu hodnoty skóre MG-ADL na < 5 bodů. V léčbě efgartigimodem se pokračuje v případě, že pacient opět dosáhne hodnoty skóre MG-ADL ≥ 5 bodů. Přerušování a pokračování léčby efgartigimodem lze opakovat v návaznosti na změny hodnoty skóre MG-ADL.

Léčba efgartigimodem bude trvale ukončena v případě nedosažení odpovědi na léčbu po prvních dvou cyklech (viz. výše). Efekt léčby bude dále pravidelně hodnocen po každých třech 4týdenních cyklech a při nedosažení odpovědi (tj. snížení hodnoty skóre MG-ADL o alespoň 2 body oproti stavu před podáním posledního cyklu) bude léčba trvale ukončena. Léčba efgartigimodem je ukončena při myastenické krizi, pro non-compliance pacienta nebo v případě nutnosti podání záchranné terapie (IVIG, plasmferéza, imunoadsorpcce).

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě 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 s tím, že bude postupováno v souladu s dohodou mezi žadatelem (držitel rozhodnutí o registraci) a plátcí (zdravotní pojišťovny), s jejímiž výsledky, jak je uvedeno i výše, byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že generalizované myasthenia gravis (dále jen „rMG“) u dětí i dospělých pacientů, u kterých jsou přítomny protilátky proti receptoru pro acetylcholin, je závažné, invalidizující, 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 rMG než u pacientů s odpovědí na konvenční léčbu. Při výskytu myastenické krize je u hospitalizovaných pacientů žadatelem odhadována mortalita ve výši 12 %. 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.

Menšinový názor, který nepodpořil schválení úhrady, se opíral o důkazy ve spise poukazující na zkracování délky účinku LPVO v čase a rovněž důvody, které vedly ke zhodnocení, že „mezi léčebnými cykly docházelo ke zhoršování skóre k výchozím hodnotám, a tedy ke kolísání klinického stavu pacienta, přestože cílem léčby MG je dosažení stabilní klinické remise“. Proti schválení bylo argumentováno rovněž absencí doporučených postupů léčby tak, aby byla zajištěna racionální a účinná léčba.

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.

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na výsledky dosavadního klinického programu, ze kterého vyplynulo, že mezi léčebnými cykly docházelo ke zhoršování skóre k výchozím hodnotám, a tedy ke kolísání klinického stavu pacienta, přestože cílem léčby MG je dosažení stabilní klinické remise. Ministerstvo rovněž vzalo v potaz zhodnocení Ústavu, který ve své upravené hodnotící zprávě upozornil na výsledky průměrných změn MG-ADL a QMG skóre v jednotlivých cyklech s tím, že „je zřejmé, že s vyšším počtem cyklů léčby dochází k rychlejší ztrátě responze, a proto se zkracuje délka podávání hodnocené léčby.“ Přestože ve spise uvedené studie sloužily pro registrační proceduru na EMA pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit, při zvažování stanovení úhrady ze zdravotního pojištění musí posuzovaný LPVO prokázat celospolečenský zájem v celé škále požadavků (viz v úvodu citované parametry posuzování dle § 39da). V tomto případě ministerstvo přihlédlo k důkazům ve spise, které uvádí, že *„Dlouhodobý přínos léčby efgartigimodem spočívající ve stabilizaci onemocnění, snížení četnosti výskytu exacerbací a myastenických krizí je však nejasný,“* a rovněž, že *„Předložená klinická data však u léčených pacientů navození dlouhodobé stabilní klinické remise onemocnění ani snížení četnosti výskytu exacerbací nebo myastenických krizí neprokázala.“* Při hodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti se ministerstvo shoduje s názorem Ústavu, v tom, že *„dlouhodobý přínos léčby efgartigimodem spočívající ve stabilizaci onemocnění, snížení četnosti výskytu exacerbací a myastenických krizí je nejasný.“*

Ministerstvo při rozhodnutí vzalo v úvahu i absenci českých léčebných postupů zahrnujících léčivou látku efgartigimod alfa a rozpory panující mezi žadatelem o úhradu, Ústavem a odbornou společností, které panují ohledně názoru na cílovou skupinu a zahájení léčby.

Ministerstvo rovněž přihlédlo k přínosu LPVO na kvalitu života pacienta. Ve spise citované studie neprokázaly krátkodobé, dlouhodobé ani setrvalé zlepšení kvality života léčených pacientů. Zatímco účinnost (bezpečnost) efgartigimodu alfa byla hodnocena ve studii ADAPT u populace odpovídající pacientům s refrakterní MG a s průměrnou délkou onemocnění přibližně 10 let, odborná společnost navrhovala stanovení úhrady pro pacienty s podstatně

kratší délkou trvání nemoci (1 rok po stanovení diagnózy). Shoda rovněž nepanuje na délce léčebných cyklů, kdy se odborná společnost rozchází ve svých doporučeních s výsledky klinických studií apod.

Na základě výše uvedeného se při posuzování s ohledem na přínos pro jednotlivce, zdravotnický systém a společnost ministerstvo odchýlilo 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