



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

Vyvěšeno dne: 7. 3. 2025

Rozhodnutí nabylo právní moci dne:

Praha 7. března 2025
Č.j.: MZDR 11855/2022-2/OLZP
Zn.: L22/2022
K sp. zn.: SUKLS79449/2019



MZDRX01LQLHE

ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný dle § 89 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), ve spojení s § 13 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), ve znění pozdějších předpisů, ve správním řízení, jehož účastníky jsou:

- **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234
- **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321
- **RBP, zdravotní pojišťovna,**
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036
- **Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975
- **Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182
- **Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

- **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518

▪ **Biogen Netherlands B.V.,**

se sídlem Prins Mauritslaan 13, 1171LP Badhoevedorp, Nizozemské království, ev. č.: 34108067

zastoupena: Biogen (Czech Republic) s.r.o., se sídlem Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, IČO: 27566137

r o z h o d l o o odvolání účastníků řízení

- České průmyslové zdravotní pojišťovny, se sídlem Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234, Oborové zdravotní pojišťovny zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, se sídlem Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4, IČO: 47114321, RBP, zdravotní pojišťovny, se sídlem Michálovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036, Vojenské zdravotní pojišťovny České republiky, se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975, Zaměstnanecké pojišťovny Škoda, se sídlem Husova 212, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182, Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra České republiky, se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304, *všech společně zastoupených* Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s., se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3 (dále jen „**odvolatel Svaz**“)
- Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky, se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518 (dále jen „**odvolatel VZP**“)

proti rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ze dne 9. 2. 2022, č. j. sukl29842/2022, sp. zn. SUKLS79449/2019 (dále také jen „napadené rozhodnutí“), vydanému v řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplněk názvu:
0168994	FAMPYRA	10MG TBL PRO 28(2X14)
0168995	FAMPYRA	10MG TBL PRO 56(4X14)

(dále také jen „předmětné přípravky“ či „FAMPYRA“)

t a k t o:

Podle § 90 odst. 5 správního řádu se odvolání zamítají a napadené rozhodnutí se v části výroků č. 2 a 4 potvrzuje.

O d ů v o d n ě n í :

I.

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „odvolací orgán“ nebo „ministerstvo“) zjistilo z obsahu spisu následující.

Dne 31. 3. 2019 obdržel Ústav žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady předmětných přípravků, podanou účastníkem řízení, společností Biogen Netherlands B.V., se sídlem Prins Mauritslaan 13, 1171LP Badhoevedorp, Nizozemské království, ev. č.: 34108067, zastoupenou společností Biogen (Czech Republic) s.r.o., se sídlem Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, IČO: 27566137 (dále též jen „žadatel“). Tím bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS79449/2019 (dále jen „předmětné správní řízení“).

Ústav vydal v předmětném správním řízení, vedeném dle 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.“ nebo „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), dne 9. 2. 2022 napadené rozhodnutí, ve kterém rozhodl tak, že Ústav:

„1.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** léčivému přípravku:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0168994	FAMPYRA	10MG TBL PRO 28(2X14)

maximální cenu ve výši 1 638,25 Kč.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0168377	FAMPYRA	10MG TBL PRO 28(2X14)

2.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje** léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplněk názvu:
0168994	FAMPYRA	10MG TBL PRO 28(2X14)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky fampridin,

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 1 576,44 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění účinném do 31. 12. 2021 (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto léčivému přípravku **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Fampridin je hrazen u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4-7). Léčba fampridinem je ukončena, pokud během prvních 4 týdnů nedojde ke klinicky významné odpovědi, která je definovaná zlepšením o 8 a více bodů v 12-položkové škále hodnocení poruch chůze onemocnění roztroušenou sklerózou (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) a zároveň zlepšením rychlosti chůze změřené pomocí testu chůze na čas – T25FW. Ověření účinnosti terapie se provádí každých 6 měsíců. Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplněk názvu:
0168377	FAMPYRA	10MG TBL PRO 28(2X14)

3.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje léčivému přípravku:**

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplněk názvu:
0168995	FAMPYRA	10MG TBL PRO 56(4X14)

maximální cenu ve výši 3 276,58 Kč.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 4 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0168378	FAMPYRA	10MG TBL PRO 56(4X14)

4.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje** léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0168995	FAMPYRA	10MG TBL PRO 56(4X14)

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky fampridin,

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **stanovuje** úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 3 152,87 Kč a

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. tomuto léčivému přípravku **stanovuje** podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:

S

P: Fampridin je hrazen u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4-7). Léčba fampridinem je ukončena, pokud během prvních 4 týdnů nedojde ke klinicky významné odpovědi, která je definovaná zlepšením o 8 a více bodů v 12-položkové škále hodnocení poruch chůze onemocnění roztroušenou sklerózou (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) a zároveň zlepšením rychlosti chůze změřené pomocí testu chůze na čas – T25FW. Ověření účinnosti terapie se provádí každých 6 měsíců. Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena.

Toto platí i pro léčivý přípravek:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňek názvu:
0168378	FAMPYRA	10MG TBL PRO 56(4X14)

Část napadeného rozhodnutí Ústavu nabyla právní moci dne 2. 3. 2022, a to v rozsahu výroků č. 1 a 3.

II. Odvolání

Odvolatel Svaz podal dne 1. 3. 2022 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel Svaz napadá napadené rozhodnutí v rozsahu výroků č. 2 a 4 a domáhá se zrušení této části napadeného rozhodnutí a navrácení věci Ústavu k novému projednání.

Odvolatel VZP podal dne 1. 3. 2022 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel VZP napadá napadené rozhodnutí v rozsahu výroků č. 2 a 4 a domáhá se zrušení této části napadeného rozhodnutí a navrácení věci Ústavu k novému projednání.

Dne 10. 3. 2022 bylo Ústavu doručeno podání žadatele označené jako „*Reakce na odvolání plátců zdravotní péče proti Rozhodnutí*“ (dále jen „vyjádření k odvolání“).

Dne 18. 3. 2022 bylo Ústavu doručeno podání Sekce klinické neuroimunologie a likvorologie České neurologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (jinde též „ČNS“ či „neurologická společnost“) označené jako „*Vyjádření odborné společnosti k odvolání zdravotních pojišťoven proti rozhodnutí výše a podmínek úhrady pro léčivý přípravek Fampyra*“ (dále také „vyjádření odborné společnosti“).

Ministerstvo na základě předložených odvolání a spisové dokumentace Ústavu přezkoumalo napadené rozhodnutí v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu, jakož i řízení, které mu předcházelo, a dospělo k následujícím skutkovým zjištěním a právním závěrům.

III. Vypořádání odvolacích námitek

Odvolatelé brojí proti napadenému rozhodnutí odvolacími námitkami, se kterými se odvolací orgán vypořádává následovně.

Odvolatel Svaz člení své odvolání na námítky týkající se **stanovení výše a podmínek úhrady** předmětných přípravků, námítky týkající se **hodnocení dopadu na rozpočet** a námítky stran **navržených podmínek úhrady**.

1) Odvolatel Svaz uvádí námítky týkající se **stanovení výše a podmínek úhrady** předmětných přípravků.

Odvolatel Svaz popisuje, že v předešlém správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady předmětných přípravků (sp. zn. SUKLS146804/2015) bylo v rozhodnutí

Ústavu č. j. sukl264938/2018 ze dne 29. 6. 2018 nejprve konstatováno, že podmínky pro stanovení úhrady ze zdravotního pojištění nejsou splněny, poněvadž předmětné přípravky nesplňují podmínku účelné terapeutické intervence s ohledem na nedostatky analýzy nákladové efektivity.

V předmětném správním řízení pak byla stanovena vyšší konečná úhrada ve srovnání s předchozím řízením – konkrétně 787,27 Kč za 28 tablet, resp. 1 574,54 Kč za 56 tablet, a poté 2063,76 Kč, resp. 4 127,50 Kč za balení. Odvolatel Svaz nesouhlasí s tím, že přestože je nyní stanovena úhrada mnohem vyšší, Ústav ji vyhodnotil jako nákladově efektivní. Vliv na to měl především jiný zvolený parametr hodnocení, jež žadatel uvedl jako lepší ukazatel.

Ústav měl související námitku odvolatele Svaz vypořádat následovně:

„(...) K námitce Svazu ZP týkající se opakovaného ověření účinnosti fampridinu Ústav uvádí, že zlepšení v parametru MSWS-12 lze u pacientů pozorovat 2. - 4. týden léčby a následně se účinnost v čase snižuje. V dlouhodobém časovém horizontu je obtížné rozlišit progresi onemocnění od snížení účinnosti léčby fampridinem, proto je vhodné při ověření účinnosti terapie u subpopulace respondérů hodnotit jako přínos léčby jakékoliv zlepšení parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před léčbou. Ústav k tomu dále uvádí, že z definice uvedené v navrhovaném indikačním omezení jednoznačně plyne, že pokud již pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením terapie, léčba musí být ukončena. Tedy terapie fampridinem již nepřináší pacientovi benefit ve smyslu zlepšení schopnosti chůze oproti stavu před zahájením léčby.

Základní nastavení kontroly odpovědi na léčbu hodnocenou intervencí (po 4 týdnech léčby, zlepšení ≥ 8 bodů MSWS-12) v předloženém farmakoekonomickém modelu odpovídá aktuálně navrhovanému znění indikačního omezení.“

Odvolatel Svaz v této souvislosti přibližuje, že v předchozím správním řízení byl ve farmakoekonomickém modelu užit jako parametr účinnosti test T25FW (test rychlosti chůze na 25 stop – pozn. odvolacího orgánu); Ústav nicméně v tehdejší případě seznal, že odkazovaná analýza nákladové efektivity byla sestrojena pro jiné znění indikačního omezení a zároveň klinická data do ní vstupující pocházela z jiných zdrojů.

Odvolatel Svaz v tomto světle zdůrazňuje, že Ústav v předchozím správním řízení sp. zn. SUKLS146804/2015 posuzoval předmětné přípravky pro použití pouze u pacientů, kteří prokáží zlepšení o 20 % v parametru T25FW, což je zároveň deklarováno jako objektivní kritérium pro hodnocení účinnosti.

V předmětném správním řízení pak Ústav krom hodnocení terapeutické odpovědi objektivním parametrem navrhuje hodnotit přínos i pomocí parametru MSWS-12 (12položková škála hodnocení poruch chůze onemocnění roztroušenou sklerózou – pozn. odvolacího orgánu), který sám označil za subjektivní hodnocení z hlediska pacienta. Mění se i podmínky úhrady, kdy vzal Ústav za určující pro pokračování nebo ukončení léčby

čtyřtýdenní podávání, tudíž je možno podávat a hradit léčivý přípravek čtyři týdny, aniž by byl zjištěn pozitivní terapeutický efekt. Za pozitivní odpověď na léčbu je následně dle podmínek úhrady možno považovat zlepšení i v parametru MSWS-12, který je ovšem, jak bylo výše uvedeno, vysoce subjektivní. Pohledem odvolatele Svaz nelze vyhodnocením výlučně parametru MSWS-12 dost dobře určit objektivní zlepšení zdravotního stavu pacienta.

Dle odvolatelova soudu tedy není možné z podmínek úhrady stanovit, jaký léčebný benefit je očekáván při vyhodnocení účinnosti terapie vždy po 6 měsících při použití parametru MSWS-12. Odvolatel Svaz v tomto kontextu připomíná, že podmínky úhrady umožňují vyhodnocení parametru MSWS-12 *nebo* T25FW. Hodnocení účinnosti tudíž skutečně může proběhnout pouze dle posouzení pacienta, jež nelze objektivizovat.

Ústav měl ve vypořádání námitek mj. sdělit, že ve studii ENHANCE byla k hodnocení účinnosti použita celá škála testů. Dále Ústav konstatoval, že „*Uvedená studie sloužila k určení nejvhodnějších parametrů pro klasifikaci respondérů a non-respondérů, přičemž kombinace parametrů T25FW a MSWS-12 byla vyhodnocena jako nejvíce citlivá*“ (zvýraznění dle odvolatele Svaz).

Odvolatel Svaz k tomu poznamenává, že Ústav tak ve vypořádání námitek sám uvedl, že pro hodnocení účinnosti, resp. respondérů a non-respondérů je citlivá kombinace hodnoticích parametrů T25FW a MSWS-12. V podmínkách úhrady se ovšem jasně uvádí užití pouze jednoho z nich – MSWS-12 *nebo* T25FW.

Odvolatel Svaz rovněž připomíná, že zatímco v předcházejícím řízení požadoval žadatel úhradu až od pátého týdne terapie – a to pouze u pacientů s prokázanou odpovědí na léčbu ve 4. týdnu –, v napadeném rozhodnutí navrhuje Ústav stanovit úhradu od počátku léčby, tedy i pro pacienty, u kterých zatím není jisté, zda na léčbu odpoví.

Odvolatel Svaz popisuje, že žadatel nahrazuje srovnávací studii ENABLE novou podkladovou studii ENHANCE. Právě podle této nově předložené studie ENHANCE bylo dosaženo zlepšení chůze pouze u 43,2 % pacientů léčených fampridinem oproti 33,6 % pacientů na placebo. Jako parametr srovnání obou skupin bylo zvoleno zlepšení MSWS-12 o ≥ 8 bodů. Přínos aktivní terapie v subjektivním parametru MSWS-12 činil tedy ve 24. týdnu studie necelých 10 %.

Odvolateli Svaz se popsaná míra účinnosti jeví jako velmi nízká pro stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění.

Podle odvolatele Svaz spojením parametru T25FW a MSWS-12 – a potažmo navíc ještě zvýrazněním nového hodnoticího parametru MSWS-12 jakožto hodnoticího kritéria – došlo ke změně hodnocení nákladové efektivity do té míry, že i přes zvýšení nákladů na léčbu, resp. vyšší úhradu za balení, bylo hodnocení nákladové efektivity přidáním parametru MSWS-12 příznivější. Je tedy zřejmé, že zvolení subjektivního parametru mělo na výsledek hodnocení nákladové efektivity zásadní vliv. Dle názoru odvolatele Svaz je takové hodnocení nákladové efektivity nesprávné.

Odvolatel Svaz mimoto znovu připomíná, že Ústav zahrnul do hodnocení navíc i pacienty, kteří z léčby v úvodních 4 týdnech neměli prospěch. Neuvádí zcela jasně, kolik pacientů odpovědělo na léčbu fampridinem během 4 týdnů. Jelikož bylo hodnocení prováděno různými testy, nelze přesněji určit, jaký podíl pacientů odpoví na léčbu podle parametrů MSWS-12 nebo T25FW.

2) Odvolatel Svaz uvádí námitky týkající se problematiky **dopadu na rozpočet**.

Odvolatel Svaz již ve vyjádření ze dne 29. 12. 2021 namítal, že dle předložených údajů nelze jednoznačně určit podíl pacientů odpovídajících na léčbu, což je velmi důležitý parametr z hlediska hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Odvolatel Svaz v reakci na hodnotící zprávu žádal, aby Ústav podíl respondérů a non-respondérů objasnil a vysvětlil odlišné podíly nonrespondérů uvedených v analýze dopadu na rozpočet.

Odvolatel Svaz popisuje, že zatímco v předchozím správním řízení činil očekávaný počet pacientů od 2 823 do 4 253 s očekávaným dopadem od 65,2 mil. Kč do 101,2 mil. Kč při nižších nákladech za balení, v předmětném správním řízení očekává Ústav 1 430, 2 118, 2 679, 1 764 a 1 665 pacientů při očekávaném dopadu 37,5 mil. Kč, 71,3 mil. Kč, 101,7 mil. Kč, 92 mil. Kč a 87 mil. Kč. Dle odvolatele Svaz je tedy zjevné, že očekávaný počet pacientů a dopad na rozpočet se mezi jednotlivými správními řízeními velmi odlišuje, přičemž není zřejmé, proč Ústav počítal po třetím roce podávání s nižším počtem nonrespondérů.

Ústav měl v rámci napadeného rozhodnutí na námitku odpovědět s odkazem na podklady předložené žadatelem. Odvolatel Svaz nicméně poznamenává, že úkolem Ústavu je hodnotit předložené podklady, nikoli odkázat na jejich založení do spisu. Ústav se má v části hodnocení zabývat předloženými podklady – má v hodnocení uvést, zda jsou dostatečné, a především proč. Snížení dopadu po třetím roce přitom Ústav v hodnocení nijak nekomentoval.

Ústav se měl s připomínkami odvolatele Svaz k výši dopadu na rozpočet vypořádat se závěrem, že odvolatelovo vyjádření mělo být podloženo konkrétními důkazy, aby mohl Ústav považovat námitku k neakceptovatelnosti dopadu na rozpočet za relevantně odůvodněnou a podloženou. Ústav nicméně neuvedl, o jaké důkazy by se mělo v případě v době námitek nehrázeného přípravku jednat. Odvolatel Svaz poukázal na diametrálně odlišné hodnocení Ústavu v současném a předchozím správním řízení. Upozornil zároveň, že očekávaný dopad na rozpočet přes 100 mil. Kč ve třetím roce může ohrozit stabilitu financování péče pro pojištěnce v České republice. Jako správci prostředků na hrazenou zdravotní péči jsou zdravotní pojišťovny povinny zacházet se svěřenými prostředky řádně a hospodárně – Ústavem odhadovaný dopad na rozpočet pro předmětné přípravky přitom odvolatel Svaz pokládá za značný i s ohledem na nejasnosti přínosu a hodnocení odpovědi dle podmínek úhrady.

Odvolatel Svaz je toho názoru, že má Ústav posuzovat vyjádření jako celek, v kontextu všech uváděných skutečností. Pohledem odvolatele Svaz je totiž zřejmé, že odhadovaný dopad na rozpočet, resp. očekávané náklady na hodnocený přípravek, je při vysokém podílu nonrespondérů a malém čistém přínosu u respondérů skutečně vysoký. Prostředky na úhrady fampridinu by mohly být využity hospodárněji, pokud by byly vynaloženy na léčbu intervencí, která přináší pojištěncům větší prokazatelný benefit, uvažuje odvolatel Svaz.

3) Odvolatel Svaz brojí proti stanoveným podmínkám úhrady.

V navržených podmínkách úhrady mj. stojí:

*„(...) Ověření účinnosti terapie se provádí každých 6 měsíců. Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 **nebo** T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena (...).“* (zvýraznění dle odvolatele Svaz).

Podle odvolatele Svaz se tedy v podmínkách úhrady uvádí kontrola účinnosti parametrem, jež lékař nemůže objektivně zhodnotit, a neuvádí se, jaký počet bodů musí být dosažen pro ověření účinnosti terapie. Podmínky ukončení léčby jsou proto očima odvolatele Svaz nejasné a lékař se podle nich nemůže jednoznačně řídit a léčbu ukončit.

Ústav se dle odvolatele Svaz podmínkám úhrady nevěnuje ve vypořádání souhrnně v jedné části, v úvodu vypořádání připomínek však uvádí, že *„(...) pro účely vyhodnocení respondéra je při klinicky významném zlepšení parametru MSWS-12 o ≥ 8 bodů vhodné doplnění objektivního testu T25FW, jak je podrobně uvedeno v tomto hodnocení v částech ‚Hodnocení klinického přínosu‘ a ‚Podmínky úhrady‘“.*

Citované vypořádání námitky však dle názoru odvolatele Svaz neodpovídá textu podmínek úhrady, kde je uvedeno, že *„Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 **nebo** T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena“* (zvýraznění dle odvolatele Svaz).

Odvolateli Svaz se tedy jeví zřejmým, že podmínky úhrady neuvádějí, že pro vyhodnocení účinnosti mají být provedeny oba testy, jak uvedl Ústav ve vypořádání připomínek k hodnocení.

Odvolatel Svaz znovu připomíná, že Ústav sám vyhodnotil parametr MSWS-12 jako subjektivní. Přínos terapie fampridinem po odečtení vlivu placebo na zlepšení chůze – které v tomto případě činilo velmi vysokých 33,6 % odpovědí právě v parametru MSWS-12 – byl tedy ve 24. týdnu studie ENHANCE necelých 10 %, upozorňuje opět odvolatel Svaz.

Při takto vysokém podílu odpovědí u placebo (obvykle se dle odvolatele Svaz uvádí podíl účinnosti placebo kolem 10 %) a při Ústavem samotným zmiňované neobjektivnosti parametru MSWS-12 je z pohledu odvolatele Svaz zřejmé, že použití tohoto parametru pro měření odpovědi na léčbu silně nadhodnocuje výsledek léčby. Toto nadhodnocení má pak vliv na výsledek nákladové efektivity.

Odvolatel Svaz ve stínu popsaných skutečností nesouhlasí s rozhodnutím stanovit fampridinu výši a podmínky úhrady z veřejného zdravotního pojištění, jelikož Ústav vybral neobjektivní parametr pro hodnocení přínosu, pomocí kterého dospěl k pozitivnímu hodnocení nákladové efektivity při vyšších nákladech než při minulém hodnocení, kde uvedený parametr použit nebyl. Dopad na rozpočet je očima odvolatele Svaz konstruován nejasně, bez vysvětlení kolísání v počtu pacientů respondérů a nonrespondérů. Ústav přitom svůj postup při hodnocení dopadu řádně nevysvětlil. Odvolatel Svaz zásadně odmítá, že by jeho vyjádření k výši dopadu na rozpočet bylo neodůvodněné a nepodložené. Podle odvolatelova soudu stanovené podmínky úhrady neumožňují lékaři správné hodnocení odpovědi na léčbu, tudíž je ukončení léčby dle podmínek úhrady nevhodné pro klinickou praxi.

Odvolatel Svaz je přesvědčen, že v důsledku neúplného hodnocení přínosu a nesprávně stanovených podmínek úhrady není zřejmé, zda lze předmětné přípravky považovat za nákladově efektivní a zda je Ústavem hodnocený dopad na rozpočet (a s tím spojené náklady ze zdravotního pojištění) skutečně vhodným výdajem. Odvolatel Svaz touto optikou soudí, že napadené rozhodnutí odporuje § 15 odst. 6 písm. d) a odst. 7 a 8 zákona č. 48/1997 Sb.

K odvolacím námitkám odvolatele Svaz uvádí **odvolací orgán** následující.

Jak zmínil odvolatel Svaz ve svém odvolání, předmětné správní řízení není prvním řízením, ve kterém se rozhodovalo o přiznání výši a podmínek úhrady pro předmětné přípravky – před ním tu bylo správní řízení sp. zn. SUKLS146804/2015 (jinde také jen jako „první správní řízení“).

V prvním správním řízení žadatel, na rozdíl od předmětného správního řízení, neuspěl – úhrada v něm s odkazem na § 15 odst. 6 písm. d) zákona č. 48/1997 Sb. nebyla přiznána, jelikož tehdy s ohledem na nedostatky analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění nebylo prokázáno splnění podmínek účelné terapeutické intervence. Tyto okolnosti jsou zřejmé z rozhodnutí Ústavu vydaného dne 29. 6. 2018 v prvním správním řízení, jež bylo dne 15. 12. 2021 pod č. j. suk1336050/2021 založeno do spisu předmětného správního řízení (jinde také jen jako „rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení“).

V rámci prvního správního řízení žadatel usiloval o stanovení úhrady pro předmětný přípravek FAMPYRA 10MG TBL PRO 28(2X14), kód Ústavu 0168994 (jinde také jen jako „FAMPYRA 2X14“), ve výši 558,51 Kč/balení. Pro předmětný přípravek FAMPYRA 10MG TBL PRO 56(4X14), kód Ústavu 0168995 (jinde také jen jako „FAMPYRA 4X14“), požadoval žadatel úhradu ve výši 1 117,02 Kč/balení. Tyto okolnosti jsou zřejmé např. ze str. 32 rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení. Podmínky úhrady pro oba předmětné přípravky navrhoval žadatel v rámci prvního správního řízení stanovit ve znění „*E/NEU P: Fampridin je hrazen u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4-7), u nichž došlo po 4 týdenní terapii ke klinicky významné*

odpovědi, za kterou se považuje zlepšení rychlosti chůze oproti výchozí hodnotě alespoň o 20% změřené pomocí testu chůze na čas - T25FW. Léčba fampridinem je tak hrazena pouze u pacientů s klinicky významnou odpovědí až od 5. týdne jejich terapie (včetně). Při pozorovaném snížení schopnosti chůze je léčba přerušena za účelem ověření úspěšnosti léčby. Pokud po provedeném testu chůze na čas je rychlost chůze stejná nebo vyšší než rychlost změřená před vysazením terapie, není léčba dále hrazena“. Toto je zřejmé např. ze str. 42 rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení.

Při porovnání s tím, jaké výše a podmínky úhrady byly předmětným přípravkům stanoveny napadeným rozhodnutím (viz výroky č. 2 a 4 napadeného rozhodnutí), je zjevné, že Ústav nyní předmětným přípravkům stanovil výrazně vyšší úhrady za balení (1 576,44 Kč/balení vs. 558,51 Kč/balení, resp. 3 152,87 Kč vs. 1 117,02 Kč/balení) a výrazně rozdílné podmínky úhrady (podle nyní stanovených podmínek úhrady se předmětné přípravky např. hradí i v prvních 4 týdnech léčby), než jaké žadatel požadoval v prvním správním řízení.

Úvodem je vhodné ještě zvláště upozornit, že předmětné přípravky jsou klinicky využívány u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchami chůze, a to právě ke zlepšení chůze. Tyto okolnosti jsou patrné např. ze souhrnu údajů o přípravku (jinde jen „SPC“) předmětných přípravků, jenž byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 15. 12. 2021 pod č. j. sukl336050/2021.

Dále se již bude odvolací orgán věcně zabývat argumentací odvolatele Svaz.

Co se týče odvolatelova tvrzení, že Ústav na str. 9–12 napadeného rozhodnutí vypořádal námítky odvolatele Svaz k hodnotící zprávě vydané dne 29. 12. 2021, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán k tomuto upřesňuje, že Ústav v předmětném správním řízení vydal toliko jednu hodnotící zprávu, a to dne 15. 12. 2021. Tato hodnotící zpráva byla vložena do předmětné spisové dokumentace téhož dne pod č. j. sukl336090/2021.

Na hodnotící zprávu Ústavu reagoval odvolatel Svaz svým vyjádřením ze dne 29. 12. 2021 (do spisu vloženo stejného dne pod č. j. sukl344283/2021).

S námítkami z vyjádření odvolatele Svaz ze dne 29. 12. 2021 se pak Ústav vypořádal na stranách 9 až 13 napadeného rozhodnutí. Přepis námitek odvolatele Svaz je uveden na stranách 8 a 9 napadeného rozhodnutí.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že v prvním správním řízení bylo v rozhodnutí Ústavu nejprve konstatováno, že nejsou splněny podmínky pro stanovení úhrady ze zdravotního pojištění posuzovanému léčivému přípravku, protože nesplňuje podmínku účelné terapeutické intervence s ohledem na nedostatky analýzy nákladové efektivity, avšak v předmětném správním řízení byla stanovena úhrada mnohem vyšší, ho již Ústav vyhodnotil jako nákladově efektivní, na což měl vliv především jiný zvolený parametr

hodnocení účinnosti, uvedený žadatelem jakožto lepší ukazatel, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Je pravdou, že Ústav napadeným rozhodnutím předmětným přípravkům stanovil vyšší úhrady, než jaké pro ně žadatel neúspěšně požadoval v prvním správním řízení.

V rámci prvního správního řízení se Ústav tehdy předloženou analýzou nákladové efektivity zabýval (posuzoval ji) na str. 32 až 39 rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení. Nedostatky tehdy předložené analýzy nákladové efektivity tam Ústav shrnul slovy:

„Ústav uvádí, že za zásadní limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především: - cílovou populaci – hodnocená intervence je určena pouze pro respondéry na fampridin, do analýzy byli zahrnuti jak ‚respondéři‘, tak ‚non-respondéři‘ - údaje o účinnosti a bezpečnosti – míra odpovědi pacientů na fampridin dle post-hoc analýzy studie ENABLE, není v souladu s předchozími klinickými studiemi fáze III. Výskyt nežádoucích účinků na základě post-hoc analýzy studie ENABLE může být zatížen ‚reporting bias‘. - náklady – možné podhodnocení nákladů na management NÚ související s podkladovou post-hoc analýzou studie ENABLE – výsledek a jeho prezentaci – výsledek analýzy nákladové efektivity není prezentován pro cílovou populaci, náklady a přínosy nebyly měřeny ve stejném období – hraniční výsledek analýzy.“ (Viz str. 38 rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení.)

Odvolací orgán také připomíná, že v prvním správním řízení žadatel pro předmětné přípravky požadoval oproti předmětnému správnímu řízení významně odlišné podmínky úhrady – jeden z rozdílů spočíval např. v tom, že v podmínkách úhrady navrhovaných v prvním správním řízení figuroval jako konkrétní parametr hodnocení účinnosti toliko objektivní test T25FW, zatímco v nyní stanovených podmínkách úhrady předmětných přípravků působí krom testu T25FW jako parametr hodnocení účinnosti i výsledné subjektivně stanovené skóre dle dotazníku MSWS-12.

Připomeňme, že prostřednictvím testu T25FW se objektivně hodnotí rychlost chůze na čas, zatímco dotazník MSWS-12 vyplňují na základě subjektivního uvážení sami pacienti (jedná se o subjektivní 12položkový škálovací dotazník k poruchám chůze, jehož prostřednictvím lze na základě dvanácti otázek zjistit, zda pacient pociťuje omezení ve stoji, při chůzi, běhu či v rovnováze).

Kupříkladu na straně 9 napadeného rozhodnutí Ústav v relaci k těmto parametrům uvedl, že „v předmětném správním řízení shromáždil nové podklady (zejména reference č. 5,28,29,31,32,33,37) a dospěl k závěru, že parametr MSWS-12 umožňuje relevantní měření účinnosti léčby fampridinem v klinické praxi. Objektivní testy (např. T25FW) hodnotí jen krátký úsek chůze a nejsou schopny posoudit chůzi pacienta na delší vzdálenost a zhodnotit tak vliv zvýšené únavnosti na potíže s chůzí (33), proto Ústav vyhodnotil parametr MSWS-12 jako více senzitivní a pro účely posouzení komplexní klinické odpovědi na léčbu fampridinem je tedy vhodnější než test rychlosti chůze (T25FW)“.

Je vhodné dodat, že v části rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení, která se týkala posouzení tehdejší analýzy nákladové efektivity (viz str. 32 až 39 rozhodnutí Ústavu v prvním správním řízení), se ke skóre dle dotazníku MSWS-12 nic neuvádí. Jinak tomu je ovšem v korespondující části napadeného rozhodnutí (viz str. 31 až 33 napadeného rozhodnutí), kde se o skóre dle dotazníku MSWS-12 pojednává. V nynějším případě pak toto skóre již mělo vliv na výsledek předložené analýzy nákladové efektivity.

Odvolací orgán k výše uvedenému podotýká, že ač se může zdát zvýšení nároků žadatele na výši úhrady předmětných přípravků na terénu předchozího neúspěchu s nižší požadovanou úhradou v prvním správním řízení na první pohled poněkud překvapivé, platné právní předpisy takovou eventualitu nevyklučují (nejedná se o zákonnou překážku pro přiznání úhrady). Žadatel jistě mohl požadovat vyšší úhradu pro předmětné přípravky, než požadoval dříve v prvním správním řízení, obzvláště panují-li nyní odlišné skutkové či právní okolnosti (zde např. žadatel navrhoval odlišné podmínky úhrady, zahrnující mj. i subjektivní hodnocení dle dotazníku MSWS-12). Uvedené na druhou stranu pochopitelně samo o sobě ještě neznamená, že Ústav musel žadateli vyhovět a stanovit předmětným přípravkům požadovanou úhradu.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že Ústav v předmětném správním řízení krom hodnocení terapeutické odpovědi objektivním parametrem navrhuje hodnotit přínos i pomocí parametru MSWS-12, který sám označil za subjektivní hodnocení z hlediska pacienta, přičemž se mění i podmínky úhrady, kdy jako určující pro pokračování nebo ukončení léčby určil Ústav čtyřtýdenní podávání, tudíž je možno podávat a hradit léčivý přípravek 4 týdny, aniž by byl zjištěn pozitivní terapeutický efekt, načež lze za pozitivní odpověď na léčbu dle podmínek úhrady považovat zlepšení i v parametru MSWS-12, ovšem vyhodnocením pouze parametru MSWS-12 nelze dost dobře určit objektivní zlepšení zdravotního stavu pacienta, a tudíž z podmínek úhrady není možné stanovit, jaký léčebný benefit je očekáván při vyhodnocení účinnosti terapie vždy po 6 měsících při použití parametru MSWS-12, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán připomíná, že indikační omezení bylo pro předmětné přípravky stanoveno napadeným rozhodnutím v následující podobě.

„P: Fampridin je hrazen u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4-7). Léčba fampridinem je ukončena, pokud během prvních 4 týdnů nedojde ke klinicky významné odpovědi, která je definovaná zlepšením o 8 a více bodů v 12-položkové škále hodnocení poruch chůze onemocnění roztroušenou sklerózou (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, MSWS-12) a zároveň zlepšením rychlosti chůze změřené pomocí testu chůze na čas – T25FW. Ověření účinnosti terapie se provádí každých 6 měsíců. Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena.“

Ke skóre dle dotazníku MSWS-12 odvolací orgán uvádí, že toto skóre je jakožto výsledek vskutku subjektivního sebehodnocení pacienta uváděno např. v SPC předmětných přípravků („K vyhodnocení zlepšení po dvou až čtyřech týdnech léčby je doporučeno použít testu

schopnosti chůze (např. tzv. T25FW test, kdy je měřen čas, za který pacient ujde vzdálenost 7,62 m (tj. 25 stop) nebo 12položkové škály hodnocení poruch chůze při onemocnění roztroušenou sklerózou (Twelve Item Multiple Sclerosis Walking Scale, skóre MSWS-12). Pokud nedojde ke zlepšení, má být léčba přípravkem Fampyra ukončena.“).

Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy z roku 2020, jenž byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 15. 12. 2021 pod názvem dokumentu „5_RS_Odborna_klinicka_doporuceni_2.0.pdf“ a č. j. sukI336050/2021 (dále také jen jako „Doporučení 2020“), sice explicitně dotazník MSWS-12 nezmiňuje, na druhou stranu v něm stojí, že se má u poruch chůze hodnotit mj. i pacientovo vnímání účinku léčby (čili ryze subjektivní parametr; viz str. 72 podkladu Doporučení 2020).

Odvolací orgán má na základě těchto skutečností za prokázané, že pacientovo subjektivní hodnocení zdravotního stavu stran kvality jeho chůze se v klinické praxi při léčbě pacientů s roztroušenou sklerózou reálně uplatňuje. Použití konkrétně dotazníku MSWS-12 ve vztahu ke klinickému využití předmětných přípravků je pak doloženo třeba právě skrze SPC předmětných přípravků.

Ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a b) zákona č. 48/1997 Sb. či § 34 vyhlášky č. 376/2011 Sb. postulují při stanovování podmínek úhrady určité odborné okolnosti, mezi něž lze jistě podřadit i možnost využití určitých subjektivních klinicky relevantních parametrů. Žádný právní předpis nestanoví, že by subjektivní parametry nebylo možné do podmínek úhrady v žádném případě zahrnout. V běžné klinické praxi se subjektivní parametry často používají – bez zájmu o subjektivní názory léčeného pacienta si poskytování moderní zdravotní péče v obecné rovině snad ani nelze představit.

Dle názoru odvolacího orgánu tedy obecně nic nebrání tomu, aby byl dotazník MSWS-12, přestože je subjektivním parametrem, zahrnut v indikačním omezení předmětných přípravků.

K dílčímu argumentu, že je předmětné přípravky dle jejich podmínek úhrady možno podávat a hradit 4 týdny, aniž by byl zjištěn pozitivní terapeutický efekt, odvolací orgán uvádí, že v SPC předmětných přípravků je uveden pokyn, že *„První preskripce má být omezena na dva až čtyři týdny léčby, neboť klinické účinky přípravku Fampyra by obecně měly být zaznamenány do dvou až čtyř týdnů od zahájení jeho užívání“.*

Je tedy zjevné, že účinek předmětných přípravků se nemusí projevit ihned po jejich první aplikaci, ale u některých pacientů, u kterých jsou předmětné přípravky dostatečně účinné, to může trvat až 4 týdny.

Dle názoru odvolacího orgánu obecně nic nebrání tomu, aby byly předmětné přípravky dle podmínek úhrady hrazeny i v prvních čtyřech týdnech léčby, byť do té doby nemusí být ještě prokázán jejich dostatečný terapeutický účinek u konkrétního pacienta.

K dílčímu argumentu, že za pozitivní odpověď na léčbu je dle podmínek úhrady možno považovat zlepšení i v parametru MSWS-12, který je vysoce subjektivní, odvolací orgán poznamenává, že v prvních 4 týdnech léčby předmětnými přípravky je podle podmínek úhrady třeba prokázat dostatečný terapeutický účinek u daného pacienta nejen pomocí dotazníku MSWS-12, který představuje onen subjektivní parametr, nýbrž zároveň i pomocí objektivního testu T25FW. V tomto kontextu je pak i zřejmé, že již před začátkem terapie předmětnými přípravky musí být pacient vyšetřen oběma metodami (tj. jak pomocí testu T25FW, tak pomocí dotazníku MSWS-12), čímž se získají výchozí hodnoty pro porovnání dle věty druhé a čtvrté indikačního omezení předmětných přípravků. Pakliže by nebyl v prvních čtyřech týdnech léčby předmětnými přípravky dostatečný terapeutický účinek u daného pacienta prokázán prostřednictvím obou metod, terapie předmětnými přípravky by neměla být dle stanovených podmínek úhrady dále (tj. nejpozději po ukončení 4. týdnu léčby) hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ověřování účinnosti léčby po 6 měsících léčby by obecně mělo probíhat v souladu s doporučenými postupy na náležité odborné úrovni. Ve světle 4. věty indikačního omezení se však přitom evidentně předpokládá i možnost využití vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12, na čemž odvolací orgán neshledává nic překvapivého, neboť tuto možnost vyšetření zmiňuje např. i SPC předmětných přípravků již v počáteční fázi léčby – i v rámci registrace předmětných přípravků se tedy s takovým způsobem vyšetřování pacientů evidentně počítalo.

Odvolací orgán opakuje, že obecně nic nebrání tomu, aby byl dotazník MSWS-12, přestože je subjektivním parametrem, zahrnut v indikačním omezení předmětných přípravků.

K dílčímu argumentu, že vyhodnocením pouze parametru MSWS-12 nelze dost dobře určit objektivní zlepšení zdravotního stavu pacienta, a proto není možné z podmínek úhrady stanovit, jaký léčebný benefit je očekáván při vyhodnocení účinnosti terapie vždy po 6 měsících při použití parametru MSWS-12, k čemuž odvolatel Svaz připomíná, že podmínky úhrady umožňují vyhodnocení parametru MSWS-12 nebo T25FW, a tudíž hodnocení účinnosti skutečně může proběhnout pouze dle posouzení pacienta, které nelze objektivizovat, odvolací orgán nejprve opakuje, že subjektivní hodnocení dle dotazníku MSWS-12 vskutku není objektivním typem vyšetření, je však typem vyšetření, se kterým se v rámci procesu registrace předmětných přípravků zjevně počítalo, a jistě tedy může být v rámci podmínek úhrady předmětných přípravků zahrnuto.

Lze znovu připomenout, že např. SPC předmětných přípravků v počátcích léčby striktně nevyžaduje současné provedení objektivního a subjektivního testu (pozn. v tom jsou tak podmínky úhrady u předmětných přípravků v počátcích léčby přísnější). Pokud by však objektivní vyšetření dle testu T25FW po 6 měsících léčby provedeno nebylo, muselo by jistě být provedeno alespoň subjektivní vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12, neboť bez toho by byla porušena dikce čtvrté věty indikačního omezení předmětných přípravků.

Lze dodat, že v souladu s podmínkami úhrady předmětných přípravků lze naopak připustit i neprovedení subjektivního vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12 po šesti měsících léčby, pak by ovšem zase muselo být provedeno objektivní vyšetření dle testu T25FW. Konečně by byl v souladu s podmínkami úhrady i postup, kdy by bylo po šesti měsících léčby zároveň provedeno objektivní vyšetření dle testu T25FW i subjektivní vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12.

Vzhledem k tomu, že předmětné přípravky jsou již pro počáteční fázi léčby registrovány tak, že u cílové skupiny pacientů nemusí být nutně prováděno objektivní vyšetření dle testu T25FW, ale může být provedeno jen subjektivní vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12, neshledává odvolací orgán nic překvapujícího a ani nesprávného na tom, že by k takovému užšímu vyšetření případně mohlo docházet i po šesti měsících léčby.

Dává-li SPC předmětných přípravků ošetřujícímu lékaři již v počáteční fázi léčby v zásadě možnost, že nemusí pro ověření účinnosti předmětných přípravků použít objektivní vyšetření dle testu T25FW, ale může použít pouze subjektivní vyšetření pomocí dotazníku MSWS-12, nelze přisvědčit ani námitkám odvolatele Svaz, kterými takovou možnost kontroly účinnosti u předmětných přípravků zpochybňuje, neboť to je již dostatečně podloženo okolnostmi registračního řízení.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že Ústav ve vypořádání námitek mj. poznamenal, že ve studii ENHANCE byla k hodnocení účinnosti použita celá škála testů, a konstatoval, že *„Uvedená studie sloužila k určení nejvhodnějších parametrů pro klasifikaci respondérů a non-respondérů, přičemž kombinace parametrů T25FW a MSWS-12 byla vyhodnocena jako nejvíce citlivá“*, tudíž Ústav sám seznal, že pro hodnocení účinnosti, resp. respondérů a non-respondérů je citlivá kombinace hodnotících parametrů T25FW a MSWS-12, avšak v podmínkách úhrady je připuštěno použití pouze jednoho, MSWS-12 nebo T25FW, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatel Svaz svou argumentací zjevně naráží na znění poslední (resp. čtvrté) věty indikačního omezení předmětných přípravků (obsahující spojku „nebo“). V této větě konkrétně stojí, že *„Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena“*.

Ústav v rámci napadeného rozhodnutí vskutku shledal možnost současného použití testu T25FW a vyplnění dotazníku MSWS-12 jako nejvíce citlivou a specifickou metodu pro hodnocení účinnosti fampridinu (léčivé látky obsažené v předmětných přípravcích) z pohledu pacienta i ošetřujícího lékaře (viz str. 11 a 22 napadeného rozhodnutí). Podmínky úhrady předmětných přípravků přitom vyžadují použití této širší metody jen v počátcích léčby předmětnými přípravky (srov. druhou větu indikačního omezení předmětných přípravků) a pro účely ověření účinnosti po každých šesti měsících léčby již není tato širší metoda podmínkami úhrady vyžadována (není však ani vyloučena) a postačí jen provedení samotného testu T25FW či samotné vyplnění dotazníku MSWS-12 (srov. větu třetí a čtvrtou indikačního omezení předmětných přípravků).

SPC předmětných přípravků sice v počátcích léčby předmětnými přípravky současné provedení testu T25FW a vyplnění dotazníku MSWS-12 nevyžaduje (podle SPC postačuje třeba i jen vyplnění dotazníku MSWS-12 či třeba i jen provedení testu T25FW), ovšem má-li Ústav současné provedení testu T25FW a vyplnění dotazníku MSWS-12 na základě posouzení odborných spisových podkladů za vhodnější, pak to tak lze v rámci podmínek úhrady předmětných přípravků (resp. ve 2. větě indikačního omezení) pro počáteční fázi léčby připustit, neboť se tím patrně zvyšuje šance na selekci pacientů, kteří mají z léčby předmětnými přípravky prospěch.

Nevyužití (jakož i využití) možnosti současného provedení testu T25FW a vyplnění dotazníku MSWS-12 po každých 6 měsících léčby je jistě rovněž možné, neboť to opět není např. v nějakém zjevném rozporu s SPC předmětných přípravků. Dle názoru odvolacího orgánu tak lze v rámci podmínek úhrady předmětných přípravků (resp. ve 3. a 4. větě indikačního omezení) pro pozdější fázi léčby připustit i možnost provedení užšího vyšetření (třeba i vyplněním dotazníku MSWS-12 bez současného provedení testu T25FW) – má se však jednat již jen o dříve specifičtější selektované pacienty.

Okolnost, že Ústav na jednu stranu shledal současné provedení testu T25FW a vyplnění dotazníku MSWS-12 jako citlivější a specifičtější vyšetření oproti třeba jen samotnému vyplnění dotazníku MSWS-12, tak s ohledem na výše uvedené nebyla na překážku pro zahrnutí méně citlivějšího a specifičtějšího vyšetření v rámci dlouhodobého ověřování účinnosti předmětných přípravků podle věty třetí a čtvrté indikačního omezení předmětných přípravků.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že zatímco v předchozím správním řízení žadatel požadoval úhradu léčivého přípravku až od pátého týdne terapie, a to pouze u pacientů s prokázanou odpovědí na léčbu ve 4. týdnu, v napadeném rozhodnutí Ústav navrhuje stanovit úhradu od počátku léčby, tedy i pro pacienty, u kterých zatím není jisté, zda na léčbu odpoví, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Žadatel toto navrhopvat může – žádná právní okolnost mu v tom nebrání. Žádný právní předpis nestanoví pravidlo, že by léčivý přípravek bylo možno z prostředků veřejného zdravotního pojištění hradit až v okamžiku, kdy má u konkrétního pojištěnce prokázaný dostatečný terapeutický účinek.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že žadatel nahrazuje srovnávací studii ENABLE novou podkladovou studií ENHANCE, podle níž bylo dosaženo zlepšení chůze pouze u 43,2 % pacientů léčených fampridinem oproti 33,6 % pacientů na placebo, přičemž jako parametr srovnání obou skupin bylo zvoleno zlepšení MSWS-12 o ≥ 8 bodů, a přínos aktivní terapie v subjektivním parametru MSWS byl tedy ve 24. týdnu studie necelých 10 %, kdy taková účinnost se jeví odvolateli Svaz jako velmi nízká pro stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán obecně upozorňuje, že i léčivým přípravkům s nízkou terapeutickou účinností lze přiznat úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění (srov. např. § 39c

odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb.). Případná nízká terapeutická účinnost léčivého přípravku tedy ještě nemusí být na překážku stanovení úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V některých případech však jistě lze i primárně na základě nízké terapeutické účinnosti úhradu léčivým přípravkům postupem dle § 15 odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. nepřiznat. Kupříkladu by se mohlo jednat o situaci, kdy by kvůli tomu již bylo možno používání přípravků považovat z odborného hlediska za nevhodné (srov. § 15 odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb.) či kdy by kvůli tomu byl popřen účel dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby (srov. § 15 odst. 6 písm. d) a § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb.).

Pokud jde o podklady ENABLE a ENHANCE, Ústav se posouzením těchto studií v rámci napadeného rozhodnutí zabývá. Posouzení studie ENABLE se Ústav věnuje např. na straně 24 napadeného rozhodnutí, posouzení studie ENHANCE pak např. na straně 25 napadeného rozhodnutí. Studie ENABLE je ve spisové dokumentaci zastoupena podklady „14. Macdonell_2013_ECTRIMS_ENABLE_9 months.pdf“ a „21. Macdonell 2015.pdf“, studie ENABLE je ve spisové dokumentaci zastoupena podkladem „17. Hobart.pdf“ a zmíněna je též v SPC předmětných přípravků coby studie 218MS305. Všechny tyto odborné podklady byly do předmětné spisové dokumentace vloženy dne 15. 12. 2021 pod č. j. sukl336050/2021.

Krom dalších podkladů pak Ústav právě i na základě posouzení studií ENABLE a ENHANCE na straně 27 napadeného rozhodnutí mj. uzavřel, že „u pacientů se všemi typy RS s EDSS 4 – 7 byl prokázán vyšší účinek fampridinu ve srovnání s placebem na zlepšení schopnosti chůze v parametru MSWS-12 (16,17,21,26,27,28)“.

Ke studii ENHANCE Ústav na straně 25 napadeného rozhodnutí dodal, že „Evropská agentura pro léčivé přípravky (dále jen ‚EMA‘) na základě výsledků studie ENHANCE vydala v roce 2017 doplnění Assessment reportu (20), ve kterém konstatuje, že byla prokázána dlouhodobá účinnost a bezpečnost terapie fampridinem, ale účinek zůstává skromný“. Příslušná zpráva o hodnocení od EMA byla do předmětné spisové dokumentace vložena dne 15. 12. 2021 jako podklad „20. EMA_Assessment_report_2017.pdf“ pod č. j. sukl336050/2021. V této zprávě se pak např. na str. 22 ke studii ENHANCE píše:

„In conclusion the results of the ENHANCE study confirm that treatment with fampridine results in a clinically meaningful improvement in a proportion of patients with multiple sclerosis with walking abilities. The aim of the ENHANCE study i.e. to evaluate the clinical meaningfulness of the effect of fampridine in terms of walking ability and to evaluate long term efficacy is considered met. Efficacy was maintained over 24 weeks and disappeared after stopping treatment. Early detection of non-responders facilitates the decision to discontinue treatment. However, it is also confirmed that the effect remains modest.“

Dle názoru odvolacího orgánu je tedy i z posouzení studie ENHANCE zjevné, že účinnost předmětných přípravků má určité nikoliv zcela nevýznamné limity.

Na druhou stranu však odvolací orgán bez dalšího neshledal, že by takové limity bránily přiznání úhrady předmětným přípravkům. Odvolací orgán totiž např. neseznal, že by kvůli

tomu bylo možno používání předmětných přípravků považovat z odborného hlediska za nevhodné (srov. § 15 odst. 6 písm. b) zákona č. 48/1997 Sb.) či že by kvůli tomu byl např. popřen účel dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby (srov. § 15 odst. 6 písm. d) a § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb.). Kupř. v podkladu Doporučení 2020 (který je novější než třeba zpráva o hodnocení od EMA z roku 2017) je farmakoterapie fampridinem spojená s doporučením typu A (tj. *de facto* silné doporučení), přičemž žádná jiná farmakoterapie pro poruchy chůze tam ani doporučována není.

Odvolacímu orgánu se tak bez dalšího nejeví účinnost předmětných přípravků natolik nízká, aby to u nich vylučovalo možnost přiznání úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že spojením parametru T25FW a MSWS-12, potažmo navíc ještě zvýrazněním nového hodnotícího parametru MSWS-12 jakožto hodnotícího kritéria, došlo ke změně hodnocení nákladové efektivity do té míry, že i přes zvýšení nákladů na léčbu (resp. vyšší úhradu za balení) bylo hodnocení nákladové efektivity příznivější, tudíž je zřejmé, že zvolení subjektivního parametru mělo na výsledek hodnocení nákladové efektivity zásadní vliv, pročež je hodnocení nákladové efektivity nesprávné, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Zahrnutí subjektivních parametrů do analýz nákladové efektivity nepovažuje odvolací orgán v obecném duchu za nedostatek či vadu takových analýz. Ostatně, ve větě druhé § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb., kde jsou specifikovány nákladově efektivní léčebné postupy, figuruje např. parametr „zlepšení kvality života“, což je jistě do nemalé míry parametr subjektivní. V tomto ohledu odvolací orgán obecně žádnou zjevnou nesprávnost analýzy nákladové efektivity nevidí.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že Ústav navíc zahrnul do hodnocení i pacienty, kteří z léčby ve čtyřech úvodních týdnech neměli prospěch, a neuvádí zcela jasně, kolik pacientů na léčbu fampridinem odpovědělo během 4 týdnů, kdy hodnocení bylo prováděno různými testy, tudíž nelze přesněji určit, jaký podíl pacientů odpoví na léčbu podle parametrů MSWS-12 nebo T25FW, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolacímu orgánu není zcela jasné, kam konkrétně odvolatel Svaz touto argumentací míří.

Jestliže odvolatel Svaz cílí na oblast analýzy nákladové efektivity, odvolací orgán poznamenává, že na straně 32 napadeného rozhodnutí je k tomuto kupř. uvedeno, že *„Na konci prvního cyklu, tj. ve 4. týdnu, byl použit podíl respondérů dle parametru MSWS-12 odpovídající podílu respondérů ve 24. týdnu ve studii ENHANCE (17). Podíl respondérů ve 24. týdnu terapie byl odvozen z průměrné změny skóre parametru MSWS-12 v týdnech 2 až 24. Žadatel použil tento přístup z důvodu fluktuace změny MSWS-12 skóre v čase. Zároveň v rámci analýzy senzitivity byl na konci prvního cyklu terapie použit podíl respondérů ve 4. týdnu ze studie ENHANCE (17)“*.

Kupříkladu na straně 11 napadeného rozhodnutí je zase upřesněno, že „V předložené analýze nákladové efektivity vychází účinnost hodnocené intervence z podkladové studie ENHANCE (17), ve které dosáhlo ve skupině pacientů léčených fampridinem zlepšení MSWS-12 o ≥ 8 bodů ve 24. týdnu 43,2 % nemocných. Na konci prvního cyklu, tj. ve 4. týdnu, byl použit podíl respondérů dle parametru MSWS-12 odpovídající podílu respondérů ve 24. týdnu ve studii ENHANCE (17)“.

Z uvedeného je zjevné, že analýza nákladové efektivity počítala v základním scénáři s tím, že po 4 týdnech léčby bude 43,2 % pacientů dostatečně odpovídat na léčbu předmětnými přípravky a že se přitom jedná o údaj odvozený ze studie ENHANCE. Pro úplnost odvolací orgán dodává, že dne 11. 8. 2021 zaslal žadatel do předmětného spisu podklad „VEREJNA_Odpoved na vyzvu k soucinnosti poskytovani informaci, c.j. suk1144454 2021.pdf“ (do spisu vložen spolu s dalšími podklady téhož dne pod č.j. suk1229258/2021; dále jen „veřejná odpověď na výzvu“). Ve veřejné odpovědi na výzvu se přitom na straně 21 k základnímu scénáři analýzy nákladové efektivity uvádí parametr „Fampyra week4 response rate“, který nabývá právě hodnoty 43,2 %. Dle názoru odvolacího orgánu je tedy veskrze jasné, s jakým podílem respondérů po 4 týdnech terapie předmětnými přípravky příslušná analýza nákladové efektivity počítala.

Pokud tím odvolatel Svaz nemíří do oblasti analýzy nákladové efektivity, uvádí k tomu odvolací orgán alespoň obecně následující.

Kupříkladu ze stanovených podmínek úhrady (z druhé věty indikačního omezení) je zcela jasné, že první čtyři týdny hrazené terapie předmětnými přípravky mají být spojeny s testováním pacienta oběma metodami (tj. testem T25FW i dotazníkem MSWS-12). Pokud nemá pacient s využitím obou těchto metod během prvních čtyřech týdnů léčby předmětnými přípravky prokázaný náležitý přínos léčby, není mu léčba dále hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že dle předložených údajů nelze jednoznačně určit podíl pacientů odpovídajících na léčbu, což je velmi důležitý parametr pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, přičemž odvolatel Svaz v reakci na hodnotící zprávu žádal Ústav, aby podíl respondérů a non-respondérů objasnil a vysvětlil odlišné podíly non-respondérů uvedených v analýze dopadu na rozpočet, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatel v rámci svého vyjádření ze dne 29. 12. 2021 mimo jiného uvedl, že „V hodnocení dopadu na rozpočet na str. 18 se dokonce uvádí, že v prvním roce bude 618 respondérů a 812 non-respondérů, tedy v prvním roce bude více non-respondérů než respondérů, ve druhém roce 1239 respondérů a 879 non-respondérů, ve třetím roce 1808 respondérů a 871 non-respondérů. Ve čtvrtém roce ale prudce klesá počet non-respondérů na 53 a v pátém roce na 48 a je nižší i počet respondérů 1711 ve čtvrtém a 1617 v pátém roce. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu tedy z hodnocení jednoznačně určit nelze, přitom je to velmi důležitý parametr pro hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet.“

Žádáme Ústav, aby podíl respondérů a non-respondérů objasnil a vysvětlil odlišné podíly non-respondérů uvedených v analýze dopadu na rozpočet“.

Ústav na to reagoval na straně 12 a 13 napadeného rozhodnutí následovně:

„K námitce týkající se postupu výpočtu pacientů vhodných k terapii přípravkem FAMPYRA uvádí Ústav následující. Žadatel v první řadě uvažuje, že k 100 % penetraci přípravku FAMPYRA u vhodné populace dojde v průběhu prvních 3 let. Proto je také populace 4 289 pacientů rozdělena na třetiny v letech 1 až 3, a zároveň v letech 2 a 3 je k těmto pacientům přičtena ještě aktuální incidence. Následně pak v letech 4 a 5 je již přípravek FAMPYRA penetrován ve 100 % výchozí populace (4 289 pacientů) a jeho použití je možné nově uvažovat již jen u nových pacientů v daném roce (reprezentováno incidencí). Dále pak je v dalším kroku odvození pacientů léčených v jednotlivých letech nutné zohlednit znění indikačního omezení. Ze znění indikačního omezení je zřejmé, že přínos terapie přípravkem FAMPYRA bude po 4. týdnu přehodnocen a následně v léčbě hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění budou pokračovat pouze pacienti, u kterých je zaznamenána odpověď. Podíl respondérů byl odvozen ze studie ENHANCE (17), a to ve výši 43,2 %. Tento postup odpovídá postupu v analýze nákladové efektivity a Ústav považuje tento postup za vhodný. V prvním roce analýzy tak dojde k rozdělení pacientů léčených přípravkem FAMPYRA. U 43,2 % (618) pacientů dojde k odpovědi a u 56,8 % (813) pacientů k odpovědi nedojde. Respondéři dále pokračují terapií i v následujících letech a jejich počet je dále očištěn o drop-out ve výši 7,6 % na konci každého roku. Ve 2. roce je výchozí počet pacientů tvořen 1/3 pacientů z 1. roku + incidence v roce 2. Tento počet je následně upraven o podíl respondérů a pravděpodobnost ukončení terapie. Ve 3. je výchozí počet pacientů tvořen 1/3 pacientů z 1. roku + incidence v roce 3. Tento počet je následně upraven o podíl respondérů a pravděpodobnost ukončení terapie. V roce 4 a 5 je výchozí počet pacientů pro úpravu o respondéry a pravděpodobnost ukončení terapie dán pouze incidentním počtem pacientů v daném roce. K tomuto počtu je pak připočten počet pacientů pokračujících v terapii z předchozích let. V tabulce výpočtu dopadu na rozpočet je uveden také celkový (čili kumulativní) počet pacientů v jednotlivých letech. Ústav upozorňuje, že details a rozpis toku pacientů v jednotlivých letech uvedl také žadatel ve své odpovědi na výzvu k součinnosti. Ústav dodává, že rozdělení pacientů na respondéry a nonrespondéry, a zároveň aplikace pravděpodobnosti ukončení terapie, je v rámci analýzy dopadu na rozpočet v tomto konkrétním případě nezbytné vzhledem k rozdílnému trvání léčby u těchto skupin, a tudíž i k rozdílné výši finálních nákladů.“

Dle názoru odvolacího orgánu je toto vysvětlení Ústavu stran podílu respondérů a non-respondérů bez dalšího dostatečně srozumitelné. Pokud měl odvolatel Svaz s porozuměním některého dílčího argumentu Ústavu stran respondérů a non-respondérů potíže, mohl to ve svém odvolání blíže upřesnit. Jelikož k tomu nedošlo, odvolací orgán se nemůže k námitce konkrétněji vyjádřit.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že zatímco v předchozím správním řízení byl očekávaný počet pacientů od 2 823 do 4 253 s očekávaným dopadem od 65,2 mil. do 101,2 mil. Kč při nižších nákladech za balení, v předmětném správním řízení očekává

Ústav 1 430, 2 118, 2 679, 1 764 a 1 665 pacientů při očekávaném dopadu 37,5 mil., 71,3 mil., 101,7 mil., 92 mil. a 87 mil. Kč, z čehož je zjevné, že očekávaný počet pacientů a dopad na rozpočet se mezi jednotlivými správními řízeními velmi odlišuje, a to aniž by bylo zřejmé, proč Ústav počítal po třetím roce podávání s nižším počtem non-respondérů, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Rozdíl je zjevně daný tím, že se zde oproti prvnímu správnímu řízení vyskytla celá řada odlišných okolností – žadatel například žádá o stanovení jiných podmínek úhrady, a tím pádem vcelku očekávaně zkonstruoval i poněkud odlišná farmakoekonomická hodnocení. Navíc lze dodat, že Ústav farmakoekonomická hodnocení předložená v rámci prvního správního řízení odmítl, z povahy věci tudíž bez dalšího postrádá hlubší smysl zabývat se nyní jejich relevancí. Ve zde projednávaném případě jsou podstatná farmakoekonomická hodnocení předložená žadatelem ve vztahu k předmětnému správnímu řízení.

Z argumentace Ústavu ze strany 12 a 13 napadeného rozhodnutí (již odvolací orgán cituje výše) je zřejmé, že během prvních třech let se předpokládá postupné nasycování trhu předmětnými přípravky. To mj. souvisí třeba s tím, že např. v prvním roce po přiznání úhrady předmětným přípravkům se obecně nepředpokládá, že by byly předmětnými přípravky léčeni úplně všichni pacienti, kteří by na úhradu předmětných přípravků mohli dosáhnout (plošné nasazování předmětných přípravků pro vhodné pacienty není dílem jediného okamžiku). Hlavně proto je tedy v prvních třech letech patrný nárůst léčených pacientů. Po třetím roce se již předpokládá nasycenost trhu předmětnými přípravky. Někteří noví pacienti sice stále přicházejí, ovšem jak i sám Ústav na základě podkladu od EMA seznal, „účinek zůstává skromný“. Z toho důvodu je očekávaný určitý propad počtu pacientů v letech následujících po třetím roce, neboť chybí již efekt nasycování trhu a začíná převládat efekt „skromného účinku“ předmětných přípravků, s čímž patrně souvisí mj. i onen Ústavem zmiňovaný „drop-out ve výši 7,6 % na konci každého roku“. Podobně to dle názoru odvolacího orgánu platí i pro skupinu non-respondérů, neboť i specificky u této skupiny pacientů se uplatní v prvních třech letech efekt nasycování trhu, a proto i jejich počet je v prvních třech letech vyšší než v letech následujících. Je nasnadě, že non-respondéři v terapii předmětnými přípravky dále vůbec nepokračují, a proto je propad jejich počtu mezi třetím (tj. posledním nasycovacím rokem) a čtvrtým rokem výrazný (871 vs. 53 – viz str. 34 napadeného rozhodnutí).

Ve vztahu k poklesu počtu pacientů mezi třetím a čtvrtým rokem tedy odvolací orgán obecně bez dalšího žádné podstatné vady v postupu Ústavu a napadeném rozhodnutí neshledal.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že Ústav na námitku odpověděl ve vypořádání v napadeném rozhodnutí s odkazem na podklady předložené držitelem, zde však odvolatel Svaz připomíná, že úkolem Ústavu je hodnotit předložené podklady, nikoliv odkázat na jejich založení do spisu, přičemž v části hodnocení se má Ústav zabývat předloženými podklady – má v hodnocení uvést, zda jsou dostatečné, a především proč, avšak snížení dopadu po třetím roce Ústav v hodnocení nijak nekomentoval, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Není pravdou, že by Ústav v rámci vypořádání námitek odvolatele Svaz pouze odkázal na analýzy předložené žadatelem (například s tím, ať si je odvolatel Svaz sám přečte a udělá si na to nějaký názor). O tom ostatně svědčí i ministerstvem výše citovaná argumentace Ústavu ze str. 12 a 13 napadeného rozhodnutí, kde Ústav některé okolnosti z těchto analýz popisuje.

Posouzením žadatelem předložených farmakoekonomických analýz se Ústav zabýval na stranách 31 až 35 napadeného rozhodnutí. Nelze přitom přisvědčit odvolatelovu tvrzení, že by se Ústav posouzení vyhnul skrze odkazy na existenci farmakoekonomických analýz ve spise. Lze pak v obecném duchu dodat, že pokud se správní orgán ztotožní s určitými argumenty žadatele, nemusí být bez dalšího vždy nezbytně nutné dopodrobna vysvětlovat, proč se zrovna s danou argumentací správní orgán shoduje.

Snížení dopadu do rozpočtu po třetím roce je zcela logicky poplatné snížení počtu pacientů po třetím roce. To je dle názoru odvolacího orgánu zcela jasné.

Odvolací orgán ani v tomto ohledu žádnou podstatnou vadu v postupu Ústavu či napadeném rozhodnutí neshledal.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že se Ústav s připomínkami k výši dopadu na rozpočet vypořádal tak, že dle jeho názoru mělo být vyjádření odvolatele Svaz podloženo konkrétními důkazy, aby Ústav považoval námitku k neakceptovatelnosti dopadu na rozpočet za relevantně odůvodněnou a podloženou, Ústav však nevedl, jaké by takové důkazy mohly být u přípravku, který v době námitek nebyl hrazen ze zdravotního pojištění, přičemž odvolatel Svaz poukázal na diametrálně odlišné hodnocení Ústavu v současném a předchozím správním řízení a uvedl, že očekávaný dopad na rozpočet přes 100 mil. Kč ve třetím roce může ohrozit stabilitu financování péče pro pojištěnce v České republice, kdy Ústavem odhadovaný dopad na rozpočet je značný i s ohledem na nejasnosti přínosu a hodnocení odpovědi dle podmínek úhrady předmětného přípravku, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatel Svaz ve vyjádření ze dne 29. 12. 2021 uvedl, že „dopad přesahující 100 miliónů Kč ve třetím roce považuje za nepřiměřeně vysoký a v rozporu s § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Tento dopad má potenciál ohrozit stabilitu rozpočtu veřejného zdravotního pojištění. Se stanovením úhrady fampridinu s tímto dopadem na rozpočet tedy Svaz ZP zásadně nesouhlasí“.

K tomu Ústav na straně 12 napadeného rozhodnutí sdělil, že *„tvrzení účastníka Svaz ZP, že dopad na rozpočet přípravku FAMPYRA je nepřiměřeně vysoký, nebylo podloženo žádnými konkrétními a relevantními úvahami, výpočty, analýzami nebo jinými podklady. Pokud se Svaz ZP domníval, že dopad na rozpočet přípravku FAMPYRA prezentovaný Ústavem v základním scénáři analýzy dopadu na rozpočet může ohrozit fungování systému zdravotnictví a jeho stability, a je tak v rozporu s veřejným zájmem, jak sám uvádí, měl takové relevantní podklady či úvahy Ústavu předložit. Ústav tedy nepovažuje vyjádření*

účastníka Svaz ZP k neakceptovatelnosti dopadu na rozpočet za relevantně odůvodněné a podložené“.

Odvolací orgán s touto odpovědí Ústavu v zásadě souhlasí – dle názoru odvolacího orgánu se se zřetelem k charakteru odvolatelovy námitky jednalo o přiměřenou reakci. Námitka odvolatele Svaz byla totiž formulována vskutku mimořádně stručně. Pakliže si má správní orgán na základě negativního vyjádření zdravotní pojišťovny (ale v zásadě třeba i jakéhokoliv jiného účastníka správního řízení) učinit řádný úsudek o tom, že je prezentovaný dopad do rozpočtu již neakceptovatelný (tj. jdoucí nad možnosti fondu veřejného zdravotního pojištění), měl by mít k tomu k dispozici poněkud obsáhlejší a směrodatnější vyjádření.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že má Ústav posuzovat vyjádření jako celek, v kontextu všech uvedených skutečností – je totiž zřejmé, že odhadovaný dopad na rozpočet, resp. očekávané náklady na hodnocený přípravek při vysokém podílu non-respondérů a malém čistém přínosu u respondérů, je skutečně vysoký, kdy prostředky na úhradu fampridinu by mohly být užity hospodárněji, pokud by byly vynaloženy na léčbu intervencí přinášející pojištěncům větší prokazatelný benefit, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Jak již uvedl odvolací orgán výše, vyjádření odvolatele Svaz stran akceptovatelnosti prezentovaného dopadu do rozpočtu bylo povážlivě stručné, a proto i následná stručná reakce Ústavu byla v zásadě přiléhavá a co do rozsahu adekvátní. Úlohou správního orgánu není domýšlet si další účastníkem neuváděné okolnosti a souvislosti.

Co se týče argumentace, že odvolatel Svaz vyjádřil námitky rovněž ke stanoveným podmínkám úhrady, avšak Ústav i přes řadu neobjasněných úvah a zvolení subjektivního parametru pro hodnocení výsledku léčby dospěl k závěru stanovit předmětnému přípravku úhradu z veřejného zdravotního pojištění, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Uvedení subjektivního parametru (dotazníku MSWS-12) v podmínkách úhrady předmětných přípravků odvolací orgán za překážku přiznání úhrady samo o sobě nepovažuje – podrobněji se k tomu odvolací orgán vyslovil výše.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že v podmínkách úhrady se uvádí kontrola účinnosti parametrem, který lékař nemůže objektivně zhodnotit, a to aniž by bylo stanoveno, jaký počet bodů musí být dosažen pro ověření účinnosti terapie, tudíž podmínky ukončení léčby jsou nejasné a lékař se podle nich nemůže jednoznačně řídit a léčbu ukončit, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán opakuje, že uvedení subjektivního parametru v podmínkách úhrady je obecně možné a není na překážku přiznání úhrady.

Ve smyslu druhé věty indikačního omezení předmětných přípravků musí v počáteční fázi léčby (resp. během prvních čtyřech týdnů léčby) dojít u pacienta ke zlepšení o alespoň 8 bodů dle vyplněného dotazníku MSWS-12 a zároveň musí dojít ke zlepšení rychlosti chůze změřené pomocí testu T25FW. To vše vůči výchozímu stavu na úplném začátku léčby

předmětnými přípravky. Není-li to splněno, nelze předmětné přípravky danému pacientovi dále hradit z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Ve smyslu třetí věty indikačního omezení předmětných přípravků musí v pozdější fázi léčby (resp. po prvních čtyřech týdnech léčby) pacient podstupovat každých 6 měsíců vyšetření pro ověření účinnosti terapie. S přihlédnutím ke čtvrté větě indikačního omezení předmětných přípravků musí takové vyšetření zahrnovat alespoň provedení testu T25FW či alespoň vyplnění dotazníku MSWS-12 (může však jistě zahrnovat i obojí). Lékař pak musí vždy svá zjištění komparovat se stavem konkrétního pacienta na samém počátku léčby předmětnými přípravky, neboť tak to vyžaduje čtvrtá věta indikačního omezení předmětných přípravků – pacient by se zjevně neměl v průběhu pozdější fáze terapie předmětnými přípravky dostat do stavu klinicky stejného či horšího než při samém začátku léčby

Pro úplnost odvolací orgán dodává, že hrazenou léčbu předmětnými přípravky může lékař samozřejmě i u již dlouhodobě zaléčeného pacienta ukončit dříve než při pravidelném vyšetření po půl roce ve smyslu věty třetí indikačního omezení předmětných přípravků, jsou-li k tomu např. náležitě odborné důvody. Ministerstvo připomíná, že se zde jedná o přípravky, jejichž hrazené použití je vázáno na specializovaná pracoviště (tzv. centra), a nějaké vážné odborné rozpaky lékařů stran ukončení či pokračování terapie tedy ani nelze bez dalšího důvodně předpokládat.

Co se týče argumentace odvolatele Svaz, že Ústav se podmínkám úhrady ve vypořádání nevěnuje souhrnně v jedné části, v úvodu vypořádání připomínek odvolatele Svaz však uvádí, že „*pro účely vyhodnocení respondéra je při klinicky významném zlepšení parametru MSWS-12 o ≥ 8 bodů vhodné doplnění objektivního testu T25FW, jak je podrobně uvedeno v tomto hodnocení v částech ‚Hodnocení klinického přínosu‘ a ‚Podmínky úhrady‘*“, avšak toto vypořádání námitky neodpovídá textu podmínek úhrady, kde je uvedeno, že „*Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena*“, z čehož je zřejmé, že podmínky úhrady nestanoví, že pro vyhodnocení účinnosti mají být provedeny oba testy, jak uvedl Ústav ve vypořádání připomínek k hodnocení, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatelem Svaz citovaná argumentace Ústavu ze strany 10 napadeného rozhodnutí se zjevně týkala počáteční fáze léčby (tj. prvních 4 týdnů od zahájení léčby) předmětnými přípravky, a nikoliv vyhodnocení v pozdější fázi léčby, kde se současné provedení testu T25FW i vyplnění dotazníku MSWS-12 striktně nevyžaduje. To je ostatně patrné i z posloupnosti argumentace Ústavu, kdy za odvolatelem Svaz citovanou argumentací Ústavu hned na straně 10 napadeného rozhodnutí navazuje argumentace „*K námitce Svazu ZP týkající se opakovaného ověření účinnosti fampridinu Ústav uvádí, že...*“.

Jelikož je v počáteční fázi léčby předmětnými přípravky nutno současně provést test T25FW i vyplnění dotazníku MSWS-12, jak přímo vyplývá z věty druhé indikačního omezení předmětných přípravků, nespátňuje zde odvolací orgán na odvolatelem Svaz citovaném argumentu Ústavu – který se zjevně týká právě počáteční fáze léčby předmětnými přípravky – nic nepatřičného.

Co se týče připomenutí odvolatele Svaz, že Ústav sám vyhodnotil parametr MSWS-12 jako subjektivní a že přínos terapie fampridinem po odečtení vlivu placebo na zlepšení chůze byl ve 24. týdnu studie ENHANCE necelých 10 %, kdy při vysokém podílu odpovědí u placebo a při Ústavem zmíněné neobjektivnosti parametru MSWS-12 je zřejmé, že použití uvedeného parametru pro měření odpovědi na léčbu silně nadhodnocuje výsledek léčby, což má pak vliv na výsledek nákladové efektivity, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán k tomu předně opakuje, že subjektivní parametry mohou být součástí podmínek úhrady i analýz nákladové efektivity. Případná „skromná“ účinnost předmětných přípravků není obecně vzato na překážku pro přiznání úhrady.

Námítky odvolatele Svaz jsou **nedůvodné**.

Odvolatel VZP namítá **nesplnění podmínek účelné terapeutické intervence** s ohledem na nedostatky **analýzy nákladové efektivity** a přetrvávající riziko **vysokého dopadu do rozpočtu**.

1) Odvolatel VZP namítá **nesplnění podmínek účelné terapeutické intervence** s ohledem na nedostatky **analýzy nákladové efektivity**.

Odvolatel VZP připomíná, že Ústav stanovil výši a podmínky úhrady přípravků FAMPYRA navzdory nesouhlasným vyjádřením plátců.

Odvolatel VZP brojil proti hodnocení nákladové efektivity, a to z důvodů přetrvávající neakceptovatelnosti kalkulace celkového QALY (*quality-adjusted life years*, roky života v plné kvalitě – pozn odvolacího orgánu), spočívající v zakalkulování vyššího QALY pro non-respondéry do celkového přínosu hodnocené intervence.

Ústav k námitce odvolatele VZP v napadeném rozhodnutí uvedl, že vzhledem k aktuálně navrhovanému znění indikačního omezení musí být součástí farmakoekonomické modelace také non-respondéři. Dále Ústav konstatoval, že ve stavu non-responze je možné generovat vyšší QALY nežli u respondérů, např. když non-respondéři setrvávají ve svém stavu déle než respondéři. V tomto duchu vyjádřil Ústav souhlas s akceptací celkového QALY pro hodnocenou intervenci ve výši 2,91 (respondéři = 1,12 QALY; non-respondéři = 1,79 QALY).

Odvolatel VZP dlouhodobě nesouhlasí se způsobem vypořádání námítky Ústavem, a tedy s akceptací celkového QALY pro hodnocenou intervenci, u kterého se zahrnutím QALY pro nonrespondéry zvýšila hodnota QALY pro posuzovanou intervenci. Odvolatel VZP je přesvědčen, že nebyla splněna podmínka zachování nákladové efektivity, a to z toho důvodu, že při kalkulaci QALY zahrnující pouze respondéry (QALY = 1,12) ve srovnání s *best supportive care* (QALY = 2,80) negeneruje hodnocená intervence žádný přínos ve srovnání se stávajícím postupem. Dle odvolatele VZP nadále přetrvává rozpor v kalkulaci celkového QALY, jelikož vezme-li se v úvahu princip QALY, v principu by vyšší hodnota QALY u nonrespondérů znamenala, že léčba předmětnými přípravky generuje u respondérů

v porovnání s nonrespondéry nižší přínos. To platí i pokud vezmeme v potaz vypořádání námitky Ústavem, neboť výsledek celkového vyššího QALY ve skupině nonrespondérů reflektuje již diskutovaný nízký přínos předmětné intervence a skutečnost, že zisk QALY může být způsoben i jinými faktory.

Odvolatel VZP dále poznamenává, že podkladová studie ENHANCE hodnotila dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčivé látky fampridin v léčbě poruch chůze u pacientů s diagnózou roztroušená skleróza po dobu 24 týdnů. Primárním cílovým parametrem bylo zlepšení schopnosti chůze měřené jako podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu 24 týdnů průměrného zlepšení o ≥ 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre v pacientem vyplňovaném dotazníkovém testu MSWS-12 (responder). Primárního cílového parametru zlepšení MSWS-12 o ≥ 8 bodů dosáhlo ve 24. týdnu 43,2 % pacientů léčených fampridinem a 33,6 % pacientů na placebo s *Odds Ratio* (OR) 1,61 (95 % CI 1,15 – 2,26; $p = 0,006$). Ústav dále uvedl, že Evropská agentura pro léčivé přípravky (jinde jen „EMA“) vydala na základě výsledů studie ENHANCE v roce 2017 doplnění *assessment reportu*, ve kterém konstatovala, že byla prokázána dlouhodobá účinnost a bezpečnost terapie fampridinem, ale že účinek zůstává skromný. V závěru vypořádání námitky odvolatele VZP nicméně Ústav uvedl, že z charakteru onemocnění a výsledků klinických studií je zřejmé, že terapie přípravkem FAMPYRA bude mít u některých pacientů klesající efekt. Odvolatel VZP je toho názoru, že s ohledem na uvedené skutečnosti nelze akceptovat zvolený 5letý časový horizont. Krom toho mají pohledem odvolatele VZP na výsledek analýzy nákladové efektivity zásadní vliv rovněž výše uvedené parametry (zejména diskutabilní přínos v parametru QALY), tudíž výsledek předložený Ústavem nebude reflektovat skutečné přínosy předmětné terapie.

2) Odvolatel VZP namítá riziko **vysokého dopadu do rozpočtu.**

Odvolatel VZP připomíná, že Ústav v napadeném rozhodnutí dospěl k závěru, že vzhledem k tomu, že se výše dopadu na rozpočet jeví jako přiměřená ve srovnání se skutkově obdobnými případy a zároveň Ústav nedisponuje důkazem, podle něhož by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, Ústav pokládá dopad na rozpočet ve výši 37,6 mil. Kč až 87,0 mil. Kč v pěti letech za akceptovatelný. Počet pacientů odhadl Ústav v napadeném rozhodnutí na 1 430 až 1 655.

Odvolatel VZP v průběhu předmětného správního řízení v prvním stupni brojil proti hodnocení dopadu do rozpočtu, a to konkrétně z hlediska odhadovaného počtu pacientů. Odvolateli VZP se jeví počet pacientů vhodných k terapii předmětnými přípravky nesprávným, v důsledku čehož pokládá odvolatel VZP dopad do rozpočtu za podhodnocený a zatížený velkou měrou nejistot. Odvolatel VZP ve svém vyjádření uvedl, že dle interních dat bylo v roce 2020 léčeno 9 215 pacientů s indikací roztroušená skleróza ve specializovaných centrech, rozdíl mezi předloženým odhadem v rámci správního řízení proto odvolatel VZP označil za podhodnocený. Podle odvolatele VZP lze v následujících letech (2022 až 2023) očekávat výrazné navýšení počtu indikovaných pacientů, a to v řádech stovek až tisíců pacientů.

Ústav měl vypořádat vyjádření odvolatele VZP s odkazem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci aktualizoval v rámci správního řízení počet pacientů, jelikož původní data pocházela z let 2015–2017 a v současné době jsou již k dispozici data aktuálnější – takový postup považuje Ústav za běžný, přezkoumatelný a akceptovatelný. Dále Ústav uvedl, že pokud by byla na aktuální počty pacientů aplikována úvaha odvolatele VZP o rozložení počtu pacientů v roce 2020, pak je zřejmé, že aktuální počty pacientů jsou spíše nadhodnocené.

Odvolatel VZP se ovšem neztotožňuje s aktualizací analýzy, založenou do spisu pod č. j. suk1229258//2021, ve které došlo ke změně předpokladu penetrace z předpokládané 100% penetrace v prvním roce na postupnou 100% penetraci v průběhu prvních tří let (v prvním podání bylo kalkulováno nejdříve s „1 844 pacientů ($4\,289 \times 0,43$) + 50 ($117 \times 0,43$) = 1894 + nonrespondéry za 1. rok“, zatímco v aktualizaci je počet respondérů rozložen do tří let). Touto aktualizací dochází ke snížení počtu léčených pacientů, jelikož v prvním a druhém roce se jejich počet relativně podhodnotil, vysvětluje odvolatel VZP. To vyústilo ve snížení nákladů na léčbu za prvních pět let. Žadatel komentoval tento postup v předložené analýze tak, že 100% penetrace v prvním roce by nebyla vzhledem ke kapacitám center realistická. Neobjasnil však (a ani to nijak nepodložil), proč je realistická 100% penetrace v průběhu prvních tří let.

S ohledem na výše popsané skutečnosti považuje odvolatel VZP předložený dopad do rozpočtu za výrazně podhodnocený, s vysokou mírou nejistoty, a tudíž neakceptovatelný. Coby správce rozpočtu veřejných financí odvolatel VZP k hodnocení Ústavu poznamenává, že 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 je v rámci nákladných diagnostických skupin v některých případech nezbytné uzavírat smlouvy o sdílení rizik a limitaci nákladů s držiteli rozhodnutí o registraci. Uzavření smluvních ujednání, ve kterých držitel rozhodnutí o registraci sdílí riziko s plátcí zdravotní péče, zajišťuje udržitelnost financování zdravotní péče a stabilitu veřejných financí k zajištění potřebné péče pro všechny indikované pacienty.

V návaznosti na uvedené odvolatel VZP zdůrazňuje, že správný odhad počtu pacientů je naprosto stěžejním parametrem pro jakékoli relevantní hodnocení dopadu na rozpočet a je rovněž kritickým bodem pro predikci nákladů v příslušných diagnostických skupinách na určité časové období.

Ústav v napadeném rozhodnutí vyjádření odvolatele VZP nezohlednil. V závěru Ústav poznamenal, že odvolatel VZP svoji námitku nepodložil žádnou odbornou argumentací či např. analýzou dat, která by podpořila jeho tvrzení. Ústav dále konstatoval, že požaduje vyjádření o neakceptovatelnosti dopadu do rozpočtu od všech zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům. Jelikož Ústav nedisponoval důkazem od všech zdravotních pojišťoven, shledal dopad do rozpočtu akceptovatelným.

S tímto procesním postupem Ústavu odvolatel VZP zásadně nesouhlasí. Dle odvolatelova názoru byl Ústav povinen řádně se s vyjádřením odvolatele VZP – jenž je správcem rozpočtu

veřejného zdravotního pojištění s 60% podílem pojištěnců na trhu – vypořádat, situaci detailně prozkoumat a následně precizně odůvodnit, z jakého důvodu pokládá Ústav dopad do rozpočtu za akceptovatelný, podkladu od plátce navzdory. Odvolatel VZP upozorňuje, že Ústav musí při hodnocení veškerých podkladů pro vydání rozhodnutí pečlivě přihlížet ke všemu, co vyšlo v řízení najevo, včetně toho, co uvedli účastníci. Ústav je povinen důsledně zhodnotit veškeré podklady a důkazy. Odvolatel VZP je přesvědčen, že se Ústav námitkou ohledně dopadu na rozpočet náležitě nezabýval a analýza dopadu do rozpočtu nebyla řádně zhodnocena.

Ve stínu uvedeného se zvolený postup Ústavu jeví odvolateli VZP v příkrém rozporu s tradiční procesní zásadou materiální pravdy, ukládající Ústavu coby správnímu orgánu povinnost zjišťovat skutkový stav věci bez důvodných pochybností, se zohledněním zásad legality, proporcionality, právní jistoty a v souladu s veřejným zájmem. Odvolatel VZP spatřuje v krocích Ústavu rozpor s § 3 správního řádu.

Zároveň odvolatel VZP shledává v postupu Ústavu nesoulad s rozhodnutím ministerstva ze dne 9. 4. 2020, č. j. MZDR50688/2019-2/CAU, v němž ministerstvo seznalo, že únosnost výše dopadu do rozpočtu je třeba nahlížet v kontextu reálných možností fondu veřejného zdravotního pojištění.

Pohledem odvolatele VZP tak Ústav chyboval stran řešení otázky nadměrně vysokého dopadu do rozpočtu, čímž se dopustil rozporu s právními předpisy, zejména § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb.

K odvolacím námitkám odvolatele VZP uvádí **odvolací orgán** následující.

Co se týče argumentace odvolatele VZP, že Ústav v napadeném rozhodnutí stanovil výši a podmínky úhrady LP FAMPYRA i přes nesouhlasná vyjádření plátců, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nesouhlas zdravotních pojišťoven se stanovením výši a podmínek úhrady pro léčivé přípravky není v obecné rovině na překážku jejich stanovení. Jinak by tomu bylo např. v rámci řízení o stanovení výši a podmínek úhrady pro přípravky, které mohou být vydávány i bez lékařského předpisu (srov. např. § 15 odst. 6 písm. f) zákona č. 48/1997 Sb.), což ovšem není zde projednávaný případ.

Zdravotní pojišťovny však mohou svůj nesouhlas s úhradou ve správním řízení systému úhrad prosadit např. skrze doložení neakceptovatelné výše dopadu do rozpočtu. Okolnost natolik vysokého dopadu do rozpočtu posuzované terapie, která by již mohla ohrozit finanční stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění, by jistě mohla bránit stanovení výše a podmínek úhrady takové terapie. Jsou to přitom právě zdravotní pojišťovny, kdo spravuje prostředky veřejného zdravotního pojištění a kdo zodpovídá za dostupnost hrazených zdravotních služeb svým pojištěncům. Z těchto důvodů mohou zdravotní pojišťovny disponovat relevantními informacemi o tom, zda je dopad do rozpočtu posuzované terapie ještě akceptovatelný, či už nikoliv. Dospějí-li však k závěru, že dopad do rozpočtu

posuzované terapie již překračuje možnosti veřejného zdravotního pojištění, tuto skutečnost musí v rámci správního řízení správním orgánům sdělit a dostatečně podložit.

Co se týče argumentace, že odvolatel VZP brojil vůči hodnocení nákladové efektivity, a to z důvodů přetrvávající neakceptovatelnosti kalkulace celkového QALY, spočívající v zakalkulování vyššího QALY pro non-respondéry do celkového přínosu hodnocené intervence, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve si odvolací orgán dovoluje upřesnit určitý vývoj v oblasti analýz nákladové efektivity, ke kterému v předmětném správním řízení došlo.

Žadatel nejdříve spolu se svou žádostí předložil souhrnnou farmakoekonomickou analýzu, zahrnující i analýzu nákladové efektivity. Konkrétně se jednalo o podklad „*Fampyra_CEABIA_29_03_2019_FINAL.pdf*“, založený do spisu dne 1. 4. 2019 pod č. j. sukl79449/2019 (dále také jen jako „souhrnná farmakoekonomická analýza“). Nutno dodat, že tehdy bylo požadováno přiznání úhrady předmětným přípravkům za jiných podmínek úhrady (kdy např. první čtyři týdny terapie předmětnými přípravky vůbec neměly být hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění).

Ústav v reakci na souhrnnou farmakoekonomickou analýzu adresoval dne 17. 5. 2021 žadateli výzvu k součinnosti poskytování informací (do spisu vložena téhož dne pod č. j. sukl144454/2021). Ústav upozornil žadatele na některé limitace analýzy a vyzval jej k nápravě.

Na základě výzvy Ústavu pak žadatel mj. upravil své požadavky na znění podmínek úhrady předmětných přípravků a změnil a doplnil též některé okolnosti ze souhrnné farmakoekonomické analýzy, jak je zřejmé z podkladů založených do předmětné spisové dokumentace ke dni 11. 8. 2021 pod č. j. sukl229258/2021 a sukl229259/2021 (mezi nimi pak mimo jiných i s odvolacím orgánem výše zmiňovaným podkladem veřejná odpověď na výzvu).

Odvolatel VZP pak ve vyjádření ze dne 30. 12. 2021 (do spisu založeno téhož dne pod č. j. sukl345350/2021) poukázal mj. na tabulku č. 7 uvedenou na str. 19 podkladu veřejná odpověď na výzvu, ze které bylo mj. zjevné, že v rameni s předmětnými přípravky (tj. v rameni s posuzovanou terapií) došlo k zisku celkem 2,91 QALY, kdy na pacienty pozitivně (resp. dostatečně) odpovídající na léčbu (respondéry) připadala dílčí hodnota 1,12 QALY, zatímco na pacienty pozitivně neodpovídající na léčbu (non-respondéry) připadala dílčí hodnota 1,79 QALY.

V rameni komparátora (jímž byla nejlepší podpůrná terapie – jinde též jako „BSC“) pak došlo k zisku celkem 2,8 QALY. Rozdíl v získaných QALY vyzněl ve prospěch ramene s posuzovanou terapií – ta získala navíc 0,11 QALY oproti komparátoru, jak se lze dopočítat z rovnice $0,11 = (1,12 + 1,79) - 2,8$. Odvolatel VZP k tomu pak ve vyjádření ze dne 30. 12. 2021 mj. uvedl, že „*Na základě předložených podkladů je nejasný postup kalkulace*

celkového QALY zahrnujícího jak QALY za respondery tak i QALY za non-respondery. Dále není zcela jasná vyšší hodnota QALY u non-responderů ve srovnání s respondery“.

Ústav na to reagoval na straně 13 napadeného rozhodnutí s tím, že „Celkové přínosy v daném zdravotním stavu jsou dány nejen výší generovaných utilit, ale také časovou délkou, jakou pacient v daném stavu stráví. Ve stavu nonresponze je pak možné generovat vyšší QALY nežli u respondérů např. když non-respondéři zůstávají ve svém stavu déle nežli respondéři. V tomto konkrétním případě Ústav tuto situaci reflektoval tak, že požadoval v rámci výzvy k součinnosti zkrácení časového horizontu farmakoekonomické modelace na 5 let. Z charakteru onemocnění a výsledků klinických studií je zřejmé, že terapie přípravkem FAMPYRA bude mít u některých pacientů klesající efekt“.

Z výše uvedeného je tak zřejmé, že Ústav na námitku odvolatele VZP stran prezentované a započítané vyšší hodnoty QALY u non-respondérů než u respondérů reagoval adresně a věcně.

Co se týče argumentace odvolatele VZP, že v napadeném rozhodnutí Ústav konstatoval, že vzhledem k aktuálně navrhovanému znění indikačního omezení musí být součástí farmakoekonomické modelace také non-respondéři, kdy dále Ústav také uvedl, že ve stavu non-responze je pak možné generovat vyšší QALY nežli u respondérů, např. když nonrespondéři zůstávají ve svém stavu déle nežli respondéři, pročež Ústav i nadále souhlasil s akceptací celkového QALY pro hodnocenou intervenci ve výši 2,91, avšak odvolatel VZP s tímto vypořádáním, a tedy i s akceptací celkového QALY pro hodnocenou intervenci nesouhlasí a stojí za názorem, že nebyla splněna podmínka nákladové efektivity, když při kalkulaci QALY zahrnující pouze respondéry (QALY = 1,12) ve srovnání s BSC (QALY = 2,80) hodnocená intervence negeneruje žádný přínos a nadále přetrvává rozpor v kalkulaci celkového QALY, jelikož vezme-li se v úvahu princip QALY, v principu by vyšší hodnota QALY u skupiny non-respondérů znamenala, že léčba LP FAMPYRA generuje u respondérů v porovnání s non-respondéry nižší přínos – což platí i pokud vezmeme v potaz vypořádání námítky Ústavem (neboť výsledek celkového vyššího QALY ve skupině nonrespondérů reflektuje již diskutovaný nízký přínos předmětné intervence a skutečnost, že zisk QALY může být způsoben i jinými faktory) – uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán v obecné rovině poznamenává, že non-respondéři by zřejmě měli být součástí farmakoekonomické modelace, jelikož v praxi je obvyklé, že ne všichni pacienti reagují na podání léčiva žádoucím způsobem. Má-li tedy modelace co možná nejvěrněji reflektovat skutečný stav, mělo by do ní být i toto zahrnuto. Navíc i navrhované podmínky úhrady předmětných přípravků non-respondéry adresně reflektují – hrazení předmětných přípravků se u non-respondérů ukončuje po určité době, kdy byli léčeni předmětnými přípravky. Vzhledem k tomu, že i u non-respondérů může docházet k určitým ziskům QALY (jistě se nejedná jen o pacienty s nulovou kvalitou života), přičemž i non-respondéři jsou předmětnými přípravky léčeni (dokud se u nich nezjistí nedostatky v účinnosti předmětných přípravků), neshledává odvolací orgán nic překvapivého na tom, že jsou do kalkulací analýzy nákladové efektivity na straně terapie s předmětnými přípravky zahrnuty i zisky QALY související s non-respondéry.

Kritické věcné argumenty odvolatele VZP stran vyšší hodnoty QALY u non-respondérů než u respondérů se odvolacímu orgánu jeví veskrze racionální, na druhou stranu si však odvolací orgán dovoluje upozornit, že všechny tyto argumenty mohl odvolatel VZP zcela jistě uplatnit již dříve v řízení v prvním stupni, nejspíše již ve vyjádření ze dne 30. 12. 2021. Tam se však odvolatel VZP stran uvedené problematiky omezil pouze na stručné konstatování, že „Dále není zcela jasná vyšší hodnota QALY u non-responderů ve srovnání s respondery“.

Odvolatel VZP ve svém vyjádření ze dne 30. 12. 2021 tedy poukazoval na nedostatečnou objasněnost vyšší hodnoty QALY u non-respondérů, nikoliv na její nesprávnost, jak činí nyní v rámci svého odvolání. Odvolatel VZP přitom sám uznává, že vypořádání Ústavu s jeho dřívějšími námitkami na jeho aktuálních odvolacích argumentech ničeho nemění, což jen umocňuje názor odvolacího orgánu, že své námitky ohledně nesprávnosti vyšší hodnoty QALY u non-respondérů mohl odvolatel VZP uplatnit dříve, v době před vydáním napadeného rozhodnutí. Odvolací orgán proto k věcným argumentům odvolatele stran nesprávnosti vyšší hodnoty QALY u non-respondérů v souladu s § 82 odst. 4 správního řádu nebude přihlížet.

Co se týče argumentace odvolatele VZP, že podkladová studie ENHANCE hodnotila dlouhodobou účinnost a bezpečnost léčivé látky fampridin v léčbě poruch chůze u pacientů s diagnózou roztroušená skleróza po dobu 24 týdnů, kdy primárním cílovým parametrem bylo zlepšení schopnosti chůze měřené jako podíl pacientů, kteří dosáhli v průběhu 24 týdnů průměrného zlepšení o > 8 bodů oproti výchozí hodnotě skóre v pacientem vyplňovaném dotazníkovém testu MSWS-12 (responder), načež EMA na základě výsledků studie ENHANCE v roce 2017 vydala doplnění *Assesment reportu*, ve kterém konstatuje, že byla prokázána dlouhodobá účinnost a bezpečnost terapie fampridinem, ale účinek zůstává skromný, nicméně Ústav v závěru vypořádání vyjádření odvolatele VZP uvedl, že z charakteru onemocnění a výsledků klinických studií je zřejmé, že terapie přípravkem FAMPYRA bude mít u některých pacientů klesající efekt, tudíž zvolený 5-letý časový horizont nelze akceptovat, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatel VZP blíže neupřesňuje, zda se mu ve světle uvedených okolností jeví pětiletý horizont jako příliš dlouhý, či krátký. Dle názoru odvolacího orgánu však tyto odvolatelem VZP uvedené okolnosti bez dalšího nijak zjevně nesouvisí se správným nastavením délky časového horizontu, pro který má být analýza nákladové efektivity provedena, a tím pádem nemohou ani nějakým způsobem negovat zvolený pětiletý horizont v žadatelem formulované analýze nákladové efektivity. Okolnost, že mají předmětné přípravky limitovaný (resp. skromný) účinek a že časem i u pacientů dříve na předmětné přípravky pozitivně (resp. dostatečně) reagujících může dojít k zásadnímu poklesu účinku, dle názoru odvolacího orgánu použití pětiletého časového horizontu přímo nijak zjevně nevyklučuje. Uvedené samozřejmě neznamená, že by měl být kvůli tomu zvolený pětiletý časový horizont automaticky považován za správný, z důvodů, které zde uvádí odvolatel VZP, se ovšem odvolacímu orgánu nesprávným nejeví.

Dále si odvolací orgán dovoluje upozornit, že analýza nákladové efektivity (podobně jako analýza dopadu do rozpočtu) je v zásadě jen odhadem. V době vydání napadeného rozhodnutí nebyly předmětné přípravky v České republice hrazeny ve výších a za podmínek úhrady, které byly stanoveny až napadeným rozhodnutím. Zde předložená a posuzovaná analýza nákladové efektivity (podobně jako analýza dopadu do rozpočtu) nemá, a ani prakticky nemůže mít retrospektivní charakter vycházející výhradně jen z reálií tuzemské klinické praxe. Předložené analýze nákladové efektivity tak nelze spravedlivě vytýkat případné odchylky od reálného stavu, který nastal později v souvislosti s vydáním napadeného rozhodnutí.

Co se týče argumentace odvolatele VZP, že v napadeném rozhodnutí dospěl Ústav k závěru, že vzhledem k tomu, že se výše dopadu na rozpočet jeví jako přiměřená při srovnání se skutkově obdobnými případy, a protože Ústav nedisponoval důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, shledal dopad na rozpočet ve výši 37,6–87,0 miliónů Kč v pěti letech za akceptovatelný, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Argumentace Ústavu stran akceptovatelného dopadu do rozpočtu se odvolacím orgánem bez dalšího jeví dostatečně přesvědčivou.

Co se týče argumentace odvolatele VZP ohledně podhodnocení uvažovaného počtu pacientů a nepodloženosti uvažované míry penetrace, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Předně si odvolací orgán dovoluje připomenout, pro jakou konkrétní skupinu pacientů s roztroušenou sklerózou jsou hrazené předmětné přípravky určeny. V první větě indikačního omezení předmětných přípravků stojí, že *„Fampridin je hrazen u dospělých pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4-7)“*.

Dále odvolací orgán upřesňuje, že dle žadatelem předložené analýzy dopadu do rozpočtu by mělo být v prvním roce léčeno předmětnými přípravky 1 430 pacientů, ve druhém roce 2 118 pacientů, ve třetím roce 2 679 pacientů, ve čtvrtém roce 1 764 pacientů a konečně v pátém roce 1 665 pacientů (viz také např. str. 34 napadeného rozhodnutí). To lze dovodit z tabulek č. 14 a 16 podkladu veřejná odpověď na výzvu (viz str. 29 až 31 podkladu).

Z předložené argumentace se jeví, že odvolatel VZP naráží zejména na odhadované rozložení počtu pacientů v prvních třech letech od zahájení hrazení předmětných přípravků. K tomu tedy odvolací orgán upřesňuje následující.

Dle podkladu veřejná odpověď na výzvu je počet 1 430 pacientů za první rok po zavedení úhrady asi třetinou z počtu pacientů 4 289 pacientů. 4 289 pacientů je přitom dle úvahy žadatele počet pacientů s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně

zdravotního postižení, 4–7), kteří představují asi 23,4 % celkového počtu pacientů s roztroušenou sklerózou – z celku 18 345 pacientů.

Lze dodat, že celkový počet pacientů s roztroušenou sklerózou (tj. bez ohledu na výskyt poruchy chůze) žadatel odhadl pro první rok na 18 345 pacientů, pro druhý rok na 18 847 pacientů, pro třetí rok na 19 289 pacientů, pro čtvrtý rok na 19 685 pacientů a pro pátý rok na 20 042 pacientů (viz např. tabulka 13 na str. 28 veřejné odpovědi na výzvu). Ze stran 27 až 28 veřejné odpovědi na výzvu je zároveň patrné, že se jedná o extrapolaci dat z registru ReMuS (celostátní registr pacientů s roztroušenou sklerózou).

Lze také dodat, že výše zmíněný 23,4% podíl pacientů z celkového počtu všech pacientů s roztroušenou sklerózou, který představuje dospělé pacienty s roztroušenou sklerózou s poruchou chůze (EDSS, škála stupně zdravotního postižení, 4–7) – tj. cílovou skupinu pacientů – byl žadatelem rovněž odvozen z dat registru ReMuS a dále také ze studie COMS (viz např. str. 29 veřejné odpovědi na výzvu).

Dle podkladu veřejná odpověď na výzvu je počet 2 118 pacientů za druhý rok součtem 571 pacientů (tj. pacientů pokračujících v léčbě z prvního roku) a 1 547 pacientů (tj. pacientů nově nasazených na léčbu v druhém roce po zavedení úhrady). Počet 571 pacientů vychází z rozdílu respondérů z prvního roku (tj. asi 618 pacientů jakožto 43,2 % z 1 430 pacientů) a 47 pacientů (tj. 7,6 % z 618 pacientů ukončujících léčbu z jiného důvodu). Počet 1547 pacientů je dán součtem 1 430 pacientů (tj. asi třetina z 4289 pacientů; viz také výše) a 117 pacientů (tj. asi 23,4 % z přírůstku nových pacientů s roztroušenou sklerózou, který je dán rozdílem 18 847 pacientů a 18 345 pacientů).

Výše zmíněný 43,2% podíl pacientů představuje podíl respondérů na léčbu předmětnými přípravky, jež žadatel zakládá na studii ENHANCE (viz str. 29 veřejné odpovědi na výzvu).

Podíl 7,6 % pacientů, kteří ukončují léčbu předmětnými přípravky z jiného důvodu, zakládá žadatel na údajích ze studií MS-F03EXT and MS-F04EXT (viz str. 29 veřejné odpovědi na výzvu).

Dle podkladu veřejná odpověď na výzvu je počet 2 679 pacientů za třetí rok součtem 528 pacientů (tj. pacientů pokračujících v léčbě již z prvního roku), 618 pacientů (tj. pacientů pokračujících v léčbě z druhého roku) a 1 533 pacientů (tj. pacientů nově nasazených na léčbu ve třetím roce po zavedení úhrady). Počet 528 pacientů je dán dalším 7,6% úbytkem pacientů z předcházejícího počtu 571 respondérů. Počet 618 pacientů vychází z rozdílu respondérů z druhého roku (tj. asi 668 pacientů jakožto 43,2 % z 1 547 pacientů) a 50 pacientů (tj. asi 7,6 % z 668 pacientů ukončujících léčbu z jiného důvodu). Počet 1 533 pacientů vychází ze součtu 1 430 pacientů (tj. asi třetina z 4 289 pacientů; viz také výše) a 103 pacientů (tj. asi 23,4 % z přírůstku nových pacientů s roztroušenou sklerózou, který je dán rozdílem 19 289 pacientů a 18 847 pacientů).

Třetím rokem má žadatel trh za nasycený – tzn. že všech 4 289 pacientů zjištěných jako cíloví pacienti v prvním roce (resp. ještě před zavedením přípravku na trh) by mělo být

postupně během prvních tří let nasazeno na léčbu předmětnými přípravky. Žadatel přitom zvolil rovnoměrné nasycení – tj. po třetinách, a to postupem, který odvolací orgán rekonstruoval výše. Ve výpočtech pro čtvrtý a pátý rok tedy již tyto třetiny nefigurují, což je rovněž jedním z důvodů určitého propadu odhadovaného počtu pacientů po třetím roce.

Odvolatel VZP ve svém vyjádření ze dne 30. 12. 2021 poukázal na tabulku č. 14 ze strany 29 veřejné odpovědi na výzvu, což doprovodil argumentací, že *„Dle dat VZP bylo v roce 2020 léčeno 9 215 pacientů. Při aplikaci 60 % podílu na výše uvedený odhadovaný počet pacientů za rok 2020 (odhadovaný počet pacientů 11 411 na systém v. z. p.) by činil počet pacientů pro VZP 6 846 pacientů. Ve srovnání s reálnými daty dle VZP se jedná o rozdíl cca 2 300 pacientů. Na základě predikce kalkulované dle dat VZP lze očekávat v následujících letech (2022 až 2023) výrazné navýšení počtu indikovaných pacientů, a to v řádech stovek až tisíců pacientů. S ohledem na výše popsané skutečnosti považuje VZP předložený dopad do rozpočtu za výrazně podhodnocený s vysokou mírou nejistoty a ze strany VZP neakceptovatelný“.*

Odvolacímu orgánu však není zcela srozumitelné, do kontrastu s jakými konkrétními počty pacientů uvedenými v tabulkách z podkladu veřejná odpověď na výzvu (tj. včetně odkazované tabulky č. 14) odvolatel VZP uvedené dává, a proč to tedy konkrétně považuje ze strany žadatele za výrazně podhodnocené a s vysokou mírou nejistoty. Odvolacímu orgánu je sice zřejmé, že odvolatelem VZP uvedené počty nejsou uvedeny v tabulce č. 14 ze spisového podkladu veřejná odpověď na výzvu, to však ještě nesvědčí o zásadních nedostatcích žadatelovy analýzy. Ostatně odhad počtu pacientů do budoucna je vždy spojen s určitou nejistotou (resp. s určitou mírou nepřesnosti). Chtěl-li odvolatel VZP postavit najisto, že je nepřesnost žadatelova odhadu počtu pacientů zcela zásadní a již nepřijatelná, měl být ve své argumentaci pregnanternější.

Ústav na výtku odvolatele VZP stran odhadovaného počtu pacientů reagoval mj. na straně 14 napadeného rozhodnutí s konstatováním, že *„v průběhu předmětného správního řízení VZP nepředložil konkrétní počty pacientů, které považuje za správné. Zároveň nepředložil žádnou odbornou argumentaci ke svému tvrzení nebo např. analýzu dat VZP, která by podpořila jeho tvrzení“.*

Tato argumentace Ústavu se odvolacímu orgánu ve světle výše uvedeného jeví jako přiměřená.

K odvolatelem VZP rozporovanému parametru rozložení nasycení trhu do prvních tří let odvolací orgán poznamenává, že k tomu Ústav v rámci hodnotící zprávy ze dne 15. 12. 2021, na straně 17 uvedl, že *„Přibližně 34 % pacientů z prvního roku bude postupně léčeno v 1. až 3. roce, přičemž v každém roce jsou započítáni také noví pacienti odvození z incidence. Penetrace na trh tak souhrnně představovala 100 %, což odpovídá celkem 1 430 až 1 666 pacientů léčených v prvních pěti letech“.* Jelikož odvolatel VZP na uvedené věcně reagoval až v odvolání, neměl Ústav příležitost tuto odvolatelovu připomínku vypořádat v napadeném rozhodnutí.

Lze podotknout, že postupné nasycování trhu nově hrazeným přípravkem během několika let považuje odvolací orgán z obecného hlediska za mnohdy reálnější scénář než rychlé nasycení hned během prvního roku. Mohlo by se sice zdát, že nasycení trhu u přípravku, jenž nemá konkurenta v podobě nějakého jiného léčiva, bude velmi rychlé, na druhou stranu je však např. ze strany EMA v relaci k užívání předmětných přípravků zmiňován skromný účinek. Navíc se jedná o přípravky, u kterých je úhrada podmíněna používáním na specializovaném pracovišti, se kterým je ještě třeba navíc uzavřít zvláštní smlouvu (srov. § 15 odst. 11 zákona č. 48/1997 Sb.), přičemž počet specializovaných pracovišť je zároveň menší než třeba celkový počet pracovišť pečujících o pacienty s roztroušenou sklerózou.

Rozložení nasycení trhu do prvních tří let tedy odvolací orgán nijak překvapivým, či vyloženě neočekávaným neshledává.

Co se týče argumentace odvolatele VZP o tom, že v rámci nákladných diagnostických skupin je v některých případech nezbytné uzavírat smlouvy o sdílení rizik a limitaci nákladů s držiteli rozhodnutí o registraci, a o tom, že správný odhad počtu pacientů je naprosto stěžejním parametrem pro jakékoliv relevantní hodnocení dopadu na rozpočet a pro plátce rovněž kritickým bodem pro predikci nákladů v příslušných diagnostických skupinách na určité časové období, avšak Ústav vyjádření odvolatele VZP v napadeném rozhodnutí nezohlednil a v závěru uvedl, že odvolatel VZP nepodložil námitku žádnou odbornou argumentací či např. analýzou dat, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Uzavírání smluv o sdílení rizik a limitaci nákladů s držiteli rozhodnutí o registraci není zákonnou podmínkou pro přiznání úhrady. V tomto ohledu odvolací orgán nemůže shledat postup Ústavu či napadené rozhodnutí v nesouladu s platnými právními předpisy.

Ministerstvo nicméně souhlasí s odvolatelovým úsudkem, že odhad počtu nově léčených pacientů je v řešení otázky dopadu do rozpočtu klíčový. Podstatné vady v tomto odhadu jistě mohou činit analýzu dopadu do rozpočtu neakceptovatelnou. Na druhou stranu, žadatelem prezentovaný odhad počtu pacientů byl z velké části podložen konkrétními zdroji (např. daty z registru ReMuS). Je sice pravdou, že třeba zrovna v případě rozložení nasycení trhu do tří let šlo patrně o hrubý odhad, nejednalo se však o odhad nelogický, či vyloženě odporující skutkovým okolnostem, které by byly zjevné ze správního spisu. Žádné zásadní vady v tomto odhadu proto odvolací orgán bez dalšího nevidí.

Co se týče argumentace odvolatele VZP, že Ústav v napadeném rozhodnutí uvedl, že požaduje vyjádření o neakceptovatelném dopadu do rozpočtu od všech zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům, přičemž jelikož Ústav nedisponoval důkazem od všech zdravotních pojišťoven, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu, shledal dopad na rozpočet akceptovatelným – s tímto procesním postupem Ústavu však odvolatel VZP i vzhledem ke svému postavení zásadně nesouhlasí, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolací orgán neshledal, že by se odvolatel VZP v době před vydáním napadeného rozhodnutí vyjádřil směrem k Ústavu v tom smyslu, že by byla výše prezentovaného dopadu do rozpočtu již natolik velká, že by kvůli tomu byl prezentovaný dopad do rozpočtu neakceptovatelný. Odvolatel VZP sice ve svém vyjádření ze dne 30. 12. 2021 vznášel námitky i do oblasti řešení otázky dopadu do rozpočtu, avšak to jen stran predikovaného počtu pacientů, a nikoliv stran akceptovatelnosti prezentované výše dopadu do rozpočtu. Ve vztahu k predikovanému počtu pacientů se Ústav s námitkami odvolatele VZP vypořádal na straně 14 napadeného rozhodnutí, a to, dle názoru odvolacího orgánu, dostatečně.

Je pravdou, že podle strany 35 napadeného rozhodnutí Ústav v kapitole nazvané „*Posouzení výše dopadu na rozpočet*“ vyžaduje, aby neakceptovatelnost prezentovaného dopadu do rozpočtu co do jeho výše byla podložena vyjádřeními od všech zdravotních pojišťoven. S tím odvolací orgán nesouhlasí a považuje to za vadu odůvodnění napadeného rozhodnutí, neboť neakceptovatelnost prezentované výše dopadu do rozpočtu jistě může prokázat třeba i jen jediná zdravotní pojišťovna (či případně i někdo jiný). Ve zde projednávaném případě však odvolatel VZP stran akceptovatelnosti prezentované výše dopadu do rozpočtu zrovna ničeho nenamítal, a tím pádem na toto nemohl ani Ústav věcně reagovat. Z tohoto důvodu se dle odvolacího orgánu nejedná o podstatnou vadu napadeného rozhodnutí. Eventualitu prokázání neakceptovatelnosti výše prezentovaného dopadu do rozpočtu třeba i ze strany jediné zdravotní pojišťovny nicméně Ústav nemůže vyloučit.

Odvolací námitky odvolatele VZP jsou **nedůvodné**.

Dále se bude odvolací orgán věnovat vyjádření k odvolání zaslanému žadatelem.

Žadatel ve **vyjádření k odvolání** vyslovuje názor, že většina z námitek odvolatelů byla vypořádána již v průběhu předmětného správního řízení v prvním stupni. Nad rámec toho se žadatel vymezuje vůči námitkám odvolatelů následovně.

K odvolání **odvolatele Svaz** uvádí žadatel následující.

Ad 1) Žadatel poznamenává, že není relevantní odkazovat se z hlediska časové posloupnosti na návrh úhrady ve starším správním řízení. Porovnávají se sice správní řízení pro jeden léčivý přípravek, ovšem s několikaletým odstupem, kdy je nutné hodnotit obě řízení samostatně, na základě nových zjištění, aktualizací a úprav vstupů/parametrů analýzy nákladové efektivity. Podle žadatele je důvodem, proč je přípravek FAMPYRA nákladově efektivní s aktuálně vyšší navrhovanou úhradou, aktualizace vstupů do farmakoekonomického modelu. Model v předchozím správním řízení vycházel ze studie ENABLE, současný model vychází z novější studie ENHANCE. Jedná se především o změnu v definici respondéra a zdroj utilit z těchto studií.

Žadatel zastává názor, že použití novější studie je nejvhodnějším přístupem farmakoekonomického hodnocení a dle metodiky posuzování analýzy nákladové efektivity (SP-CAU-028) byly po doplnění/aktualizaci vstupů modelu na novější studii a vypořádání

připomínek Ústavu v rámci odpovědi na výzvu splněny požadavky na kvalitu předmětné analýzy nákladové efektivity. Splněna byla také podmínka nepřekročení hranice ochoty platit (i s touto vyšší navrhovanou úhradou) a nákladová efektivita v rámci nadpoloviční většiny simulací PSA.

Stanovení úhrady pro všechny pacienty splňující navrhované podmínky úhrady pokládá žadatel za logické a v rámci zdravotního systému České republiky za přirozené, neboť před zahájením léčby nelze určit, který pacient zaznamená dostatečnou léčebnou odpověď, a který ne.

Hodnocení respondéra testem MSWS-12 je dle žadatele plně v souladu s SPC předmětných přípravků FAMPYRA. V tomto testu pacient ve 12 bodech a 5 úrovních hodnotí – sice subjektivně – jak ho onemocnění roztroušenou sklerózou (jinde též „RS“) omezuje v pohybu, tento test je však opakovatelně a objektivně vyhodnotitelný (lze jednoduše vyhodnotit a přehledně chronologicky porovnat vyšetření před léčbou a během ní), popisuje žadatel.

MSWS-12 je dle žadatele zároveň vysoce doporučovaným testem kvality chůze pro pacienty s EDSS 3,5–7,5 a jedná se o test používaný i v rámci klinických studií, včetně registrační studie předmětných přípravků, studie ENHANCE. Vhodnost testu MSWS-12 potvrdilo též odborné stanovisko ČNS, ve kterém je zmíněna zaměnitelnost s objektivními testy fyzické výkonnosti (T25FW, 6MW):

„Studie Pilutti et al. (13), která se zabývá validací pacientem subjektivně reportovaného testu MSWS-12 vzhledem k testům chůze, kde je měřena skutečná prostorově-časová výkonost pacienta (T25FW, 6MW-šestiminutová chůze), potvrzuje statisticky významnou korelaci mezi testováním pomocí MSWS-12, T25FW a také 6MW. Objektivně jsou výsledky těchto testů tedy zaměnitelné, přestože jeden z testů hodnotí pacient subjektivně a ostatní jsou hodnoceny na základě objektivní fyzické výkonosti. Studie Bennett et al. (14) zkoumající validitu a spolehlivost testů schopnosti chůze u pacientů s roztroušenou sklerózou uvádí, že MSWS-12 dosáhlo nejvyšší korelace s konkrétní hodnotou stavu postižení dle EDSS, tudíž by měl nejvíce reflektovat případnou změnu stavu dle EDSS.“

Žadatel opětovně vyslovuje názor, že test MSWS-12 je vhodný pro určení respondéra, což potvrzuje i vyjádření odborné společnosti ČNS. Tvrzení odvolatele Svaz, že jde o vysoce subjektivní test, pokládá žadatel v tomto světle za zavádějící.

Žadatel dále poukazuje na citaci odvolatele Svaz z odůvodnění napadeného rozhodnutí, kde Ústav uvedl:

„Uvedená studie sloužila k určení nejvhodnějších parametrů pro klasifikaci respondérů a non-respondérů, přičemž kombinace parametrů T25FW a MSWS-12 byla vyhodnocena jako nejvíce citlivá.“

Žadatel k tomu dodává, že toto tvrzení vychází ze studie Rodriguez-Leal et al., 2018. Z dat této studie dle žadatele rovněž vyplývá, že testy MSWS-12 a T25FW dosahují v posuzovaných parametrech velmi podobných hodnot.

Také studie Baert et al., 2014 dle žadatele výše uvedené podporuje. Podle této studie je MSWS-12 k evaluaci zlepšení chůze u pacientů s RS dokonce senzitivnější než T25FW.

Studie Rodriguez-Leal et al. 2018 dále uvádí, že ideálním zlepšením pro určení respondéra testem MSWS-12 je zlepšení o 6,9 bodu. V podmínkách úhrady je přitom požadováno určení respondéra na léčbu při zlepšení o více než 8 bodů. Žadatel vzhledem k tomu považuje požadovanou úroveň zlepšení v testu MSWS-12 pro určení respondéra za konzervativní přístup.

Dle žadatele je z podmínek úhrady naprosto jasně zřejmé, jaký benefit je očekáván při hodnocení účinnosti po 6 měsících:

„Pokud pacient nevykazuje zlepšení v parametru MSWS-12 nebo T25FW oproti stavu před zahájením léčby, musí být léčba ukončena.“

Žadatel považuje toto nastavení za naprosto správné a vzhledem k výše uvedeným skutečnostem také za logické. Žadatel je přesvědčen, že změna testu pro určení respondéra z T25FW na primárně MSWS-12 s potvrzením také ve zlepšení testu T25FW výsledek nákladové efektivity „účelově“ neovlivňuje ve prospěch žadatele.

Ad 2) K námitkám stran dopadu na rozpočet žadatel uvádí, že podíl respondérů použitý při kalkulaci činí 43,2 %, což je hodnota založená na datech ze studie ENHANCE – tato hodnota je použita také v rámci analýzy nákladové efektivity a dále je kalkulováno s pravděpodobností ukončení léčby pacienta 7,6 % každý rok, což vychází ze studií MS-F03EXT a MS-F04EXT. Tyto hodnoty jsou uvedeny např. také v odpovědi na výzvu.

Jak je také poznamenáno v odpovědi na výzvu či hodnotící zprávě, z kapacitních důvodů a propustnosti center pro léčbu RS v České republice (dle vykazovacího limitu může být přípravek FAMPYRA indikován pacientům pouze zde) nelze reálně předpokládat, že všech 4 289 vhodných pacientů bude léčeno předmětnými přípravky najednou, v prvním roce po získání úhrady.

Žadatel popisuje, že pro realistickou koncepci BIA byla léčba vhodné populace od prvního roku zvažována ve třetinách v prvních třech letech po získání úhrady. Žadatel předpokládá, že v průběhu času (v prvních 3 letech) bude léčeno zmíněných 4 289 pacientů postupně, což je dle žadatelova názoru realističtější než předpoklad, že 100 % těchto pacientů bude léčeno první rok. K léčené třetině pacientů od prvního roku se přidávají noví pacienti způsobilí pro léčbu přípravkem FAMPYRA dle incidence.

Žadatel dodává, že *retreatment* po vysazení léčby přípravkem FAMPYRA není uvažován, což je důvodem poklesu počtu pacientů ve čtvrtém a pátém roce, poněvadž jsou zde léčeni pouze respondéři pokračující z předchozích let a dále noví pacienti odvození dle incidence.

Dle žadatele je zpracování analýzy dopadu na rozpočet metodicky správné a přehledné, což potvrzuje také kladné vyjádření Ústavu v rámci hodnotící zprávy.

Ad 3) Žadatel popisuje, že dle podmínek úhrady má docházet k přehodnocení účinnosti léčby každých šest měsíců – jako nutné toto přehodnocení účinnosti jedním z parametrů potvrzuje i vyjádření odborné společnosti. Hodnota naměřená na kontrole má být porovnána s výsledkem testů MSWS-12 či T25FW před zahájením léčby.

Popsaný individuální přístup je dle žadatele jediný správný, neboť takto je každý pacient měřítkem sám sobě po celou dobu léčby. Vzhledem k podmínkám úhrady je dle odvolatele tento přístup také jediný možný, protože respondér je hodnocen na základě zlepšení o určitý počet bodů (%), avšak není stanoveno nutné maximum či minimum.

Žadatel je přesvědčen, že podmínky ukončení léčby jsou definovány dostatečně jasně.

Žadatel dodává, že postupem času nebude u některých pacientů možné rozeznat, zda přestává účinkovat léčba, anebo se zhoršuje jejich zdravotní stav. Je proto pravděpodobné, že léčbu ukončí i pacienti, kteří ve skutečnosti budou na léčbu předmětnými přípravky dobře reagovat, avšak jejich zdravotní stav se bude zhoršovat z jiných důvodů.

K odvolání **odvolatele VZP** uvádí žadatel následující.

Co se týče námitek stran podmínek úhrady a nejasností v analýze nákladové efektivity, žadatel poznamenává, že nezahrnutí non-respondérů v rameni hodnocené intervence by zkreslilo výsledky nákladové efektivity v tomto rameni. Dále žadatel konstatuje, že před zahájením léčby pacient ani lékař nemohou tušit, zda u daného pacienta dojde k odezvě na léčbu, či nikoli.

Vyšší hodnota QALY u nonrespondérů v rameni hodnocené intervence je způsobena právě nadpoloviční většinou nonrespondérů (43,2 % respondérů dle studie ENHANCE), ale samotný nonrespondér samozřejmě dosahuje menšího přírůstku QALY než respondér, vysvětluje žadatel. Podrobně byl tento bod řešen v rámci odpovědi na výzvu, kdy následně bylo řešení kladně hodnoceno Ústavem v rámci hodnotící zprávy.

I zde žadatel dodává, že terapie předmětnými přípravky nebude mít u některých pacientů pouze klesající efekt, jak uvádí odvolatel VZP, nýbrž postupem času nebude u některých pacientů možné rozeznat, zda přestává účinkovat léčba, anebo se zhoršuje jejich zdravotní stav. Je proto pravděpodobné, že léčbu ukončí i pacienti, kteří ve skutečnosti na léčbu přípravkem FAMPYRA stále dobře reagují, avšak jejich zdravotní stav se bude zhoršovat z jiných důvodů.

Co se týče námitek stran dopadu do rozpočtu, odvolatel poznamenává, že v odpovědi na výzvu aktualizoval počty pacientů dle požadavků Ústavu na základě veřejně přístupných ročních výkazů z registru ReMuS.

Žadatel dále upozorňuje, že odvolatel VZP nepřesně interpretuje výpočty v rámci předložené analýzy dopadu do rozpočtu (jinde též „BIA“). Žadatel popisuje, že všichni aktuálně vhodní pacienti byli rozděleni na třetiny a do analýzy vstupovali v prvních třech letech především z důvodu propustnosti center. K těmto třetinám jsou následně přičtení pacienti diagnostikovaní dle incidence v každém roce. Tímto přístupem k sestrojení BIA dle žadatelova názoru nedochází k podhodnocení či snížení počtu pacientů, nákladů ani penetrace, jak uvádí VZP, nýbrž pouze k simulaci reálného nasazení přípravku FAMPYRA na trh, protože všichni pacienti vhodní k léčbě by jistě nebyli léčeni od prvního dne úhrady. Pacienti jsou takto rovnoměrně rozprostřeni do prvních třech let po získání úhrady a 100% penetrace je tímto přístupem také zachována.

Dále žadatel poznamenává, že odvolatel VZP kalkuluje ve svém vyjádření pro výpočet třetiny s desetinným číslem 0,43, což se žadateli jeví přinejmenším zavádějící. Kalkulace výsledku analýzy nákladové efektivity je dle žadatele provedena správně – není výrazně podhodnocená, jak uvádí VZP, a modeluje reálnou situaci postupného nasazení velkého počtu pacientů na předmětné přípravky v podmínkách České republiky.

Podrobně je kalkulace počtu pacientů uvedena v rámci odpovědi na výzvu, kdy následně byla celá BIA kladně hodnocena Ústavem v rámci hodnotící zprávy, dodává opět žadatel.

Žadatel setrvává na názoru, že logika a metodika analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet je správná.

Odvolací orgán se s žadatelovými argumenty seznámil a v obecné rovině se shodl s žadatelem v závěru, že námitky odvolatelů jsou nedůvodné. Nedůvodnými však ministerstvo odvolací námitky shledalo na základě skutečností popsanych ve vypořádání výše.

Dále se odvolací orgán vyjádří ke stanovisku odborné společnosti.

ČNS ve **stanovisku odborné společnosti** vyjadřuje souhlas s napadeným rozhodnutím a trvá na v něm stanovených výších a podmínkách úhrady předmětných přípravků. Se svým stanoviskem seznámila ČNS Ústav již dne 10. 11. 2021, kdy jednoznačně vyjádřila vhodnost úhrady předmětných přípravků ze zdravotního pojištění.

ČNS popisuje, že předmětné přípravky jsou již dlouhodobě užívány v symptomatické léčbě a u respondérů jsou významným přínosem ke zkvalitnění života pacientů s RS. Dosavadní nehrazení léčby ze zdravotního pojištění pohledem ČNS limituje skupinu pacientů, kteří by z terapie mohli těžit. Tím v důsledku dochází k rychlejší ztrátě samostatné hybnosti pacientů a potažmo k vyšším nákladům na péči o nemocné. Zvýšené náklady spatřuje ČNS jak v léčbě farmakologické, tak i v nutnosti vybavení kompenzačními pomůckami. Účinnost

předmětných přípravků byla dle ČNS prokázána ve validních klinických studiích a není možné ji zpochybnit.

ČNS vyjadřuje pochopení nad obavami zdravotních pojišťoven z úhrady léčby non-respondérů, jejichž podíl není nízký. ČNS v této souvislosti poznamenává, že zkušenost neurologů a systém ošetření v centrech vysoce specializované péče pro nemocné s RS jsou zárukou včasného odlišení nemocných, u kterých není léčba přínosem. Proto také neurologická společnost jednoznačně doporučila užití předmětných přípravků ve specializovaných centrech.

ČNS dále přibližuje, že dle SPC předmětných přípravků je doporučeno vyhodnocení po 2 až 4 týdnech užívání. To je dle názoru ČNS optimální interval, kdy je srovnání stavu před a při užívání léčiva vhodné provést. Dříve než po 14 dnech užívání není dle ČNS hodnocení jednoznačné. ČNS v doporučení z listopadu 2021 uvedla obě možnosti stanovení účinnosti – měření rychlosti chůze pomocí testu T25FW a její zvýšení o 20 % při léčbě fampridinem, jakož i dotazníkové šetření MSWS-12 a vylepšení o 8 bodů oproti stavu před zahájením léčby. Obě metody byly v tomto směru validovány. Každé centrum má své standardizované postupy dlouhodobého sledování nemocných s RS – některá více využívají dotazníkové metody, jiná se více opírají o měření rychlosti chůze. Právě proto je vhodná možnost volby z těchto metod k určení nemocných, kteří na léčbu dobře odpovídají, vysvětluje ČNS. Tím je také odstraněno riziko léčby non-respondérů.

Vzhledem k vysokému procentu non-respondérů (nad 50 %) je dle ČNS nepravděpodobné, že by uvažovaný počet léčených byl jakkoli podhodnocen. ČNS na základě poznatků z klinické praxe dovozuje, že toto číslo je reálné a pacient sám v případě nedostatečného efektu léčby nepokračuje v užívání léčiva.

Odvolací orgán se s argumentací ČNS seznámil. Odvolací orgán rovněž souhlasí s napadeným rozhodnutím, a proto v něm stanovené výše a podmínky úhrady potvrzuje.

Souhlas odborné společnosti s napadeným rozhodnutím si pak odvolací orgán vykládá mj. i tak, že v praxi by měli být lékaři schopni precizně dodržovat podmínky úhrady předmětných přípravků (tj. včetně třetí a čtvrté věty indikačního omezení), které byly napadeným rozhodnutím rovněž stanoveny, aniž by v praxi docházelo k nějakým nejasnostem stran jejich výkladu, kterých se ve svých odvolacích námitkách zjevně obává odvolatel Svaz.

IV.

Na základě všech výše uvedených skutečností bylo rozhodnuto tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto rozhodnutí.

Poučení:

Proti tomuto rozhodnutí se nelze podle § 91 odst. 1 správního řádu dále odvolat.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

Mgr. Daniela Rrahmaniová
ředitelka odboru léčiv a zdravotnických prostředků
podepsáno elektronicky