



Vyvěšeno dne: 14. 4. 2023

ROZHODNUTÍ

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

Sanofi B.V.,

Paasheuvelweg 25, 1105BP Amsterdam
Nizozemské království

Zástupce:

sanofi-aventis, s.r.o.

IČ: 44848200

Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 – Vokovice
(dále jen „Sanofi“ nebo „žadatel“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, Vinohrady, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha - Žižkov

takto

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

podané dne **6. 12. 2022** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS267819/2022 a v souladu s ustanoveními § 15 odst. 10, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. stanovuje léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 26 977,50 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.

2. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků určených k enzymatické substituční léčbě Pompeho choroby**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 22 640,15 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 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 pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto **léčivému přípravku stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S/J4

P: Avalglukosidáza alfa je hrazena k léčbě potvrzené diagnózy Pompeho choroby (nedostatek kyselé alfa-glukosidázy).

Odůvodnění

Dne 6. 12. 2022 Ústav obdržel žádost účastníka Sanofi o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

(dále jen „NEXVIADYME“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení pod sp. zn. SUKLS267819/2022.

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

Dne 20. 12. 2022 Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny č. j. sukl278798/2022.

Dne 21. 12. 2022 Ústav obdržel podání žadatele (č. j. sukl281180/2022), ve kterém upozorňuje, že cena výrobce předmětného léčivého přípravku v Dánsku je uvedena nesprávně a marže distributora použitá Ústavem při přepočtu na cenu výrobce je chybná.

Žadatel jako důkaz předkládá smlouvy, které udávají realizovanou výši marží distributora v závislosti na ceně distributora bez daně (PPP/AIP), která je publikována a také byla Ústavem nalezena v referenčním zdroji. Žadatel dále upozorňuje, že v cenových referencích není uvedena cena výrobce předmětného přípravku ve Finsku. Žadatel žádá o zohlednění referenční ceny předmětného přípravku ve Finsku, která je dostupná ve zdroji KELA a jako důkaz předkládá otisk této databáze.

K tomu Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem Sanofi posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Dánsko

K tomu Ústav uvádí, že doložené důkazy o výši marže distributora posoudil jako průkazné a zohlednil prokázanou výši marže při přepočtu nalezené ceny léčivého přípravku NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1 v Dánsku.

Finsko

K tomu Ústav uvádí, že zjistil cenové reference v předmětném správním řízení ke dni 16. 12. 2022, přičemž ve finské referenční databázi nezjistil žádné reference. Ústav ověřil cenu léčivého přípravku NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1 ve finské databázi na základě odkazu https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication uvedeného ve vyjádření účastníka řízení a uvádí, že pro léčivý přípravek NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1 zjistil cenu ve výši 1 371,32 EUR. Cena ve sloupci „Hinta“ je dle informací v databázi na úrovni ceny pro konečného spotřebitele včetně DPH (https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/ohjeet/ohje2_fi.html?OpenDocument). Po odečtení zákonných odpočtů od ceny pro konečného spotřebitele (viz § 4, <https://www.finlex.fi/fi/laki/ajantasa/2013/20130713>) Ústav vypočítal velkoobchodní cenu ve výši 1 065,76 EUR a tuto cenu zohlednil do cenové reference pro léčivý přípravek NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1 a cenu výrobce vypočítal dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční.

Informativní přepočet pro NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1:

$$\begin{aligned} \text{CKS bez DPH} &= \frac{\text{CKS}}{1 + \text{DPH}} = \frac{1371,32}{1 + 10\%} = 1246,65454545 \text{ EUR} \\ \text{Velkoobchodní cena} &= \frac{\text{CKS bez DPH} - 47,68}{1,125} = \frac{1246,65454545 - 47,68}{1,125} = 1065,75515152 \text{ EUR} \\ &\cong 1065,76 \text{ EUR} \\ \text{CV} &= \text{Velkoobchodní cena} * (1 - 3\%) = 1065,76 * (1 - 0,03) = 1033,79 \text{ EUR} \end{aligned}$$

Dne 4. 1. 2023 Ústav vložil do spisu aktualizované (po námitce) cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny, č. j. sukl3226/2023.

Dne 17. 1. 2023 Ústav obdržel podání žadatele pod č. j. sukl15347/2023, ve kterém opakovaně upozorňuje, že v cenových referencích je cena předmětného přípravku zjištěná Ústavem ve Finsku uvedena nesprávně a jako důkaz referenční ceny předmětného přípravku ve Finsku opětovně předkládá otisk databáze KELA datovaný ke dni zaslání předchozího vyjádření, tj. ke dni 21. 12. 2022.

Ústav odkazuje na své vypořádání k předchozímu vyjádření žadatele ze dne 21. 12. 2022.

Dne 24. 3. 2022 Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl76397/2023, ve které Ústav navrhl léčivému přípravku NEXVIADYME stanovit maximální cenu a výši a podmínky úhrady. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl76406/2023 ze dne 24. 3. 2023. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádné podání účastníka řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC posuzovaných léčivých přípravků, dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Van der Ploeg AT et al., European consensus for starting and stopping enzyme replacement therapy in adult patients with Pompe disease: a 10-year experience, European Journal of Neurology, 2017, dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ene.13285>

3. Tarnopolsky M et al., Pompe Disease: Diagnosis and Management. Evidence-Based Guidelines from a Canadian Expert Panel, The Canadian Journal of Neurological Sciences, 2016, dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/journals/canadian-journal-of-neurological-sciences/article/pompe-disease-diagnosis-and-management-evidencebased-guidelines-from-a-canadian-expert-panel/0846BEE7B29905AC601D8D6D09A7A94A>
4. Chan J et al., The emerging phenotype of late-onset pompe disease: A systematic literature review, Molecular Genetics and Metabolism, 2016, založeno ve spise s podklady žadatele
5. Berli S et al., Clinical efficacy of the enzyme replacement therapy in patients with late-onset Pompe disease: a systematic review and a meta-analysis, Journal of Neurology, 2022, dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8782782/>
6. Schose B et al., Survival and long-term outcomes in late-onset Pompe disease following alglucosidase alfa treatment: a systematic review and meta-analysis, Journal of Neurology, 2016, založeno ve spise s podklady žadatele
7. Bolano-Diaz C et al., Therapeutic Options for the Management of Pompe Disease: Current Challenges and Clinical Evidence in Therapeutics and Clinical Risk Management, Therapeutics and Clinical Risk Management, 2022, dostupné z: <https://www.dovepress.com/therapeutic-options-for-the-management-of-pompe-disease-current-challe-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
8. European Medicines Agency, Assessment reort, NEVIADYME, 2021, založeno ve spise s podklady žadatele
9. National Institute for Health and Care Excellence, Avalglucosidase alfa for treating Pompe disease, 2022, dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821/resources/avalglucosidase-alfa-for-treating-pompe-disease-pdf-82613365782469>
10. NEXVIAZYME, Avalglucosidase Alfa, Canadian Journal of Health technologies, CADTH, 2022, dostupné z: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0703%20Nexviazyme%20combined.pdf>
11. Diaz-Manera J et al., Safety and efficacy of avalglucosidase alfa versus alglucosidase alfa in patients with late-onset Pompe disease (COMET): a phase 3, randomised, multicentre trial, Lancet Neurology, 2021, založeno ve spise s podklady žadatele
12. Pena LDM et al., Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study, Elsevier Neuromuscular Disorder, 2019, založeno ve spise s podklady žadatele
13. Dimachkie MM et al., Long-term Safety and Efficacy of Avalglucosidase Alfa in Patients With Late-Onset Pompe Disease, Neurology, 2022, v založeno ve spise s podklady žadatele
14. Kishnani PS et al., Safety and efficacy of avalglucosidase alfa in individuals with infantile-onset Pompe disease enrolled in the phase 2, open-label Mini-COMET study: The 6-month primary analysis report, Genetics in Medicine, 2023, dostupné z: <https://www.gimjournal.org/action/showPdf?pii=S1098-3600%2822%2900996-0>
15. Kronn D et al., Mini-COMET: Safety and efficacy of ≥97 weeks' avalglucosidase alfa in infantile-onset Pompe disease participants previously treated with alglucosidase alfa, Genetica in Medicine, 2022, založeno ve spise s podklady žadatele
16. WHO collaborating centre for drug statistics methodology, ATC/DDD, AVA, dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
17. WHO collaborating centre for drug statistics methodology, ATC/DDD, ALG, dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
18. Rozhodnutí v revizním správním řízení sp. zn. SUKLS282297/2016, které nabylo právní moci dne 20. 4. 2017
19. Cenové reference pro stanovení maximální ceny založené do spisu dne 4. 1. 2023 pod č. j. sukl3226/2023

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Avalglukosidáza alfa (AVA) je rekombinantní lidská kyselá α -glukosidáza (rhGAA), která slouží jako exogenní zdroj GAA. AVA je modifikací alglukosidázy alfa (ALG), která má na povrchu více manózo-6-fosfátových zbytků (1).

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Dlouhodobá enzymatická substituční léčba pacientů s Pompeho nemocí (PD), nedostatek kyselé α -glukosidázy. Jedná se o registrovanou indikaci posuzovaného LP.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Pompeho choroba (PD, glykogenóza II. typu) je vzácné autozomálně recesivní onemocnění, které vzniká v důsledku částečného nebo úplného deficitu lyzozomálního hydrolytického enzymu kyselá alfa-glukosidázy (GAA). Incidence v Evropě je 1:100 000 u včasného zachytu a 1:60 000 u dospělých. GAA zodpovídá za degradaci glykogenu v lysozomech. Deficit GAA vede k hromadění glykogenu v mnoha tkáních, což má za následek narušení buněčných funkcí a poškození tkání (progresivní metabolická myopatie, respirační dysfunkce a/nebo srdeční postižení, poškození jater, ledvin, centrálního nervového systému). PD se dělí 2 formy podle věku při nástupu příznaků, rozsahu postižení orgánů a rychlosti progresu (2,3):

- **Infantilní forma Pompeho nemoci (Infantile Onset Pompe Disease – IOPD)**, příznaky se objeví před dosažením věku 1 roku, aktivita GAA je pod 1 %. Je charakterizována těžkou a rychle progredující svalovou slabostí, hypotonií, problémy s krmením a dýcháním, zaostáváním ve vývoji a těžkou hypertrofickou kardiomyopatií, která bez léčby často vede ke smrti v prvních dvou letech života.
- **Adultní forma Pompeho choroby (Late-onset Pompe Disease – LOPD)**, pomalu progredující, s širokou škálou příznaků, které se objevují kdykoli od 1 roku věku až do 6. dekády. V případě absence léčby vede k progresivní invaliditě, včetně ztráty chůze a závislosti na invalidním vozíku či ventilátoru, dysartrii a dysfagii, osteoporóze a dalším poruchám postihující srdeční a mozkové funkce. Kvalita života pacientů je vážně narušena a doba dožití je kratší než u obecné populace. S ohledem na typ mutace genu pro GAA lze LOPD dále rozlišit na formu juvenilní a adultní. Nejčastější příčinou úmrtí u LOPD je respirační selhání. Reakce na léčbu je u těchto pacientů velmi variabilní v závislosti na zbytkové aktivitě GAA. I přes léčbu dochází k určitému poklesu respiračních funkcí, i když pomaleji, než před léčbou.

Postavení přípravku v managementu léčby

Zatím jedinou léčebnou možností byla enzymatická substituční terapie (ERT) pomocí humánní rekombinantní GAA (rhGAA) – alglukosidáza alfa (přípravek MYOZYME). U pacientů s IOPD ERT vede k prodloužení dlouhodobého přežití, zlepšení činnosti srdečních funkcí a snížení potřeby dechové podpory. Data z klinických studií dokládají, že ALG u pacientů s adultní formou má pozitivní vliv na 6-minutový test chůze, svalovou sílu a kvalitu života související se zdravím nebo stabilizaci respiračních funkcí. Zlepšení nebo stabilizace motorických a/nebo respiračních funkcí byla prokázán i u těžce postižených pacientů vyžadujících podpůrnou ventilaci a/nebo imobilních. Kromě ERT jsou pacienti závislí na intenzivní podpůrné léčbě, kterou zajišťuje multidisciplinární tým ve speciálních centech (4-6).

Problémem, kterému ERT čelí, je nízká míra její dodávky do svalových vláken, protože vychytávání rhGAA je zprostředkováno kationtonezávislým manóza-6-fosfátovým receptorem (CI-MPR), který není na membráně myofibril exprimován ve velkém množství. AVA představuje novou možnost ERT, jedná se o druhou generaci rekombinantní ERT se zvýšenou vazbou na receptory na povrchu lysozomů, která může vést ke zvýšení enzymatické aktivity na rozklad glykogenu (7).

Přestože ERT podstatně zlepšila prognózu IOPD, úmrtnost je stále značná a u dlouhodobě přežívajících pacientů dochází často k poklesu motorických funkcí v průběhu času. Je tedy nutné vyvinout další úsilí ke zlepšení výsledků u dětí postižených touto nejzávažnější formou Pompeho choroby, což poukazuje na neuspokojenou lékařskou potřebu u pacientů s IOPD, u nichž dochází ke zhoršování stavu na dostupné ERT (5-6).

Terapie AVA zatím není uvedena v evropských klinických doporučeních pro ERT v léčbě PD (4).

EMA vyhodnotila AVA s pozitivním poměrem benefit risk pro LOPD i IOPD populaci (8).

Zahraniční lékové agentury (NICE, CADTH) schválili AVA k terapii LOPD, resp. IOPD (jen NICE) s tím, že AVA je minimálně stejně účinná jako ALG (8,9).

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantním komparátorem je alglukosidáza alfa (ALG) - LP MYOZYME, který je s posuzovaným LP NEXVIADYME v zásadě terapeuticky zaměnitelný.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Díaz-Manera J et al., 2021, klinická studie COMET (10) – klinická studie fáze 3, randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, hodnotící účinnost a bezpečnost AVA (n=51, z toho 1 pediatrický pacient) v dávce 20 mg/kg každý druhý týden vs ALG (n=49) v dávce 20 mg/kg každý druhý týden u pacientů s potvrzenou LOPD (věk ≥ 3), kteří dosud nebyli léčeni ERT. Jednalo se o non-inferiorní studii, která měla prokázat, zda AVA není méně účinná než ALG, rozpětí non-inferiority bylo stanoveno – 1,1 %.

Primární outcome – změna od výchozího stavu v usilovné vitální kapacitě v procentech (FVC%) ve 49. týdnu léčby.

Sekundární outcomes – vliv na funkční vytrvalost (6-ti minutový test chůze, 6MWT). Bezpečnost, kvalita života související se zdravím.

Studie dále pokračovala open-label extenzí v délce až 238 týdnů a následné sledování po dobu až 4 týdnů (probíhající). Na konci dvojitě zaslepené fáze přešli pacienti z ramene ALG do ramene AVA po dobu trvání open-label fáze.

Výsledky: průměrný věk pacientů byl 48 let (SD = 14), přičemž v rameni s ALG byli pacienti starší. V rameni AVA měli pacienti nižší průměrný věk při stanovení diagnózy a lepší mobilitu.

Mezi oběma rameny byla v primárním parametru prokázána non-inferiorita, AVA sice vykazovala lepší číselné hodnoty, ale ty nebyly statisticky významné. Průměrný rozdíl změn mezi léčebnými rameny byl

2,43 % (95% CI = -0,13 až 4,99), pro který dolní hranice 95% CI nepřesáhla hranice noninferiority -1,1 %, kritéria noninferiority AVA vůči ALG byla splněna (P = 0,0074). Hodnota P pro testování superiority nebyla statisticky významná (P = 0,0626), takže statistické testování bylo pro všechny další parametry účinnosti zastaveno.

Rovněž v sekundárních parametrech nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly.

Tab. Výsledky sekundárních parametrů

	Avalglucosidase alfa (n=51)	Alglucosidase alfa (n=49)	Least-squares mean difference between treatments (95% CI)
Upright FVC% predicted	2.89 (0.88)	0.46 (0.93)	2.43 (-0.13 to 4.99)
6MWT, m	32.21 (9.93)	2.19 (10.40)	30.01 (1.33 to 58.69)
6MWT% predicted	5.02 (1.54)	0.31 (1.62)	4.71 (0.25 to 9.17)
MIP% predicted*	8.70 (2.09)	4.29 (2.19)	4.4 (-1.63 to 10.44)
MEP% predicted*	10.89 (2.84)	8.38 (2.96)	2.51 (-5.7 to 10.73)
HHD, lower extremity	260.69 (46.07)	153.72 (48.54)	106.97 (-26.56 to 240.5)
HHD, upper extremity	173.54 (38.04)	109.67 (38.98)	63.87 (-44.76 to 172.51)
QMFT total score	3.98 (0.63)	1.89 (0.69)	2.08 (0.22 to 3.95)
SF-12 PCS score	2.37 (0.99)	1.60 (1.07)	0.77 (-2.13 to 3.67)
SF-12 MCS score	2.88 (1.22)	0.76 (1.32)	2.12 (-1.46 to 5.69)

Data are least-squares mean (SE), unless otherwise indicated. All efficacy analyses were done in the modified intention-to-treat population. 6MWT=6-minute walk test. FVC=forced vital capacity. HHD=hand-held dynamometry; MCS=mental component summary. MEP=maximum expiratory pressure. MIP=maximum inspiratory pressure. PCS=physical component summary. QMFT=quick motor function test. SF-12=health-related quality of life 12-item short-form health survey. *Four participants (two in each group) with implausibly high MIP% predicted and MEP% predicted values at baseline were excluded from all MIP and MEP analyses.

Table 2: Changes from baseline to week 49 in predefined primary and secondary objectives for efficacy

Bezpečnost: výskyt nežádoucích účinků byl zaznamenán u 44 pacientů (86 %) v rameni AVA a u 45 pacientů (92 %) v rameni ALG. Nežádoucí účinky potenciálně spojené s léčbou byly zaznamenány u 23 pacientů (45 %) v rameni AVA a u 24 pacientů (49 %) v rameni ALG. U 8 pacientů (16 %) v rameni AVA a u 12 pacientů (25 %) v rameni ALG byly zaznamenány závažné nežádoucí účinky. Jeden pacient v rameni ALG zemřel z důvodu akutního infarktu myokardu, který však nebyl spojený s léčbou. Celkem 5 pacientů (10 %) trvale přerušilo léčbu a jednalo se o pacienty z ramene ALG.

Post-hoc analýza výsledků studie COMET – zaměřená na zvýšení velikosti vzorku sledované populace sloučením dat (n=163) ze studií COMET (AVA n = 51, ALG n = 49), NEO1/NEO-EXT (přípravky AVA n = 3) a klinické studie pro ALG fáze 3 (LOTS = late-onset treatment study, n =60).

NEO1 – otevřená, nerandomizovaná, multicentrická, mezinárodní, s ověřením dávkování (3 režimy – 5, 10 nebo 20 mg/kg každý druhý týden) klinická studie fáze 1 k posouzení bezpečnosti, tolerability, farmakokinetiky, farmakodynamiky AVA u naivních (n=10) i předléčených po dobu alespoň 9 předcházejících měsíců (n=14) pacientů (11). Délka sledování 25 týdnů. NEO-EXT byla dlouhodobá extenze (6,5 let intermin data set), kdy pacienti, kteří byli léčeni ALG v NEO1 přešli na léčbu AVA (n=19), sledována tolerabilita a farmakokinetika. Dlouhodobé sledování ukázalo stabilitu výsledků FVC% a 6MWT, u pacientů, kteří přešli z ALG na AVA nebyly lepší výsledky patrné. AVA byla obecně dobře tolerovaná, bez nových bezpečnostních rizik. Anti-AVA IgG/IgM protilátky se vyvinuly v počátečních měsících s postupně klesajícím titrem a tolerabilitou v dalším čase (12).

V rámci post-hoc analýzy byly vytvořeny čtyři modely:

Model 1: COMET + NEO1/NEO-EXT + LOTS

Model 2: COMET + LOTS (preferovaný)

Model 3: COMET + LOTS s adjustací pro výchozí použití ventilace

Model 4: COMET +NEO1/NEO-EXT

Výsledky všech čtyř modelů ukázaly zlepšení parametru FVC ve prospěch AVA ve srovnání s ALG ve 49. až 52. týdnu, konkrétní výsledky jsou předmětem obchodního tajemství.

Stanovisko Ústavu k post-hoc analýze: Ústav nepovažuje výsledky provedené post-hoc analýzy za dostatečně validní důkaz o vyšší účinnosti AVA vůči ALG s ohledem na to, že je k dispozici klinická studie přímého srovnání (COMET), která byla mezinárodně akceptována pro průkaz non-inferiority AVA vůči ALG. Poolované výsledky různých studií, i když ošetřené statistickými metodami, jsou zatíženy vyšší mírou nejistoty, než data z přímého srovnání dvou terapií v metodologicky validně uspořádané klinické studii.

Kishmani PS et al., mini-COMET (14,15) – pokračující, open-label, multicentrická, klinická studie fáze 2 zahrnující 3 kohorty pediatrických pacientů s IOPD (n=22, 1 – 12 let) s nedostatečnou odpovědí nebo poklesem odpovědi na předchozí alespoň 6 měsíční léčbu ALG. Kohorta 1 s prokázaným poklesem účinnosti ALG (n=6) měla dávku AVA 20 mg/kg každé 2 týdny a kohorta 2 (n=5) měla AVA 40 mg/kg každé 2 týdny. Kohorta 3 se suboptimální odpovědí na léčbu ALG představovala randomizovanou část studie, přičemž děti měly buď AVA v dávce 40 mg/kg (n=5), nebo ALG v aktuální stabilní dávce (n=6). Všichni pacienti pokračovali po 25 týdnech v otevřené fázi studie s dávkou AVA 20, 40 mg/kg nebo maximálně tolerovanou dávkou po dobu až 120 týdnů.

Primární outcome – bezpečnost a tolerabilita.

Sekundární outcome – účinnost např. měření hrubé motoriky GMFM-88 (gross motor function classification measure-88), test rychlých motorických funkcí (QMFT), dotazník pro hodnocení postižení u pediatrických pacientů s PD Pompe-PEDI (Pompe paediatric evaluation of disability inventory), skóre Z hmotnosti levé komory (LVM), měření polohy očních víček u pacientů, u nichž byl dříve pozorován klinický pokles nebo nedostatečná kontrola při léčbě ALG.

Primární analýza výsledků byla provedena ve 25 týdnu.

Výsledky: z 22 pacientů 20 dostávalo AVA v dávce 40 mg/kg a 2 pacienti z kohorty 1 zůstávají na dávce AVA 20 mg/kg. V souvislosti s léčbou se nevyskytly žádné závažné nebo těžké nežádoucích účinků spojených s léčbou (TEAE) nebo úmrtí.

Parametry účinnosti (6MWT, GMFM-88, QMFT, Pompe-PEDI, ptóza, a LVM z-skóre) se zlepšily nebo stabilizovaly při AVA v dávce 40 mg/kg každý druhý týden i při dávce AVA 20 mg/kg každý druhý týden a při ALG se tyto parametry stabilizovaly nebo klesaly (primární analýza).

Celkem u 6 pacientů na AVA se vyvinuly protilátky s titry vyvolanými léčbou, které však byly poměrně nízké. Imunogenicitu tak byla akceptovatelná.

Dobrý bezpečnostní profil zůstal zachován i po 97 týdnech. Vyšší dávka AVA (40 mg/kg) byla dobře snášena, bez zvýšeného rizika bezpečnosti u pacientů, kteří přešli z ALG na AVA.

Tab. Výsledky sekundárních parametrů v 97 týdnu (15):

Table Mean (standard deviation) change from Baseline (Week 0) at 97 weeks for motor function parameters and biomarkers

Parameter	Cohort 1	Cohort 2	Cohort 3	Cohort 3
	AVAL 20 mg/kg qow* (N=6)	AVAL 40 mg/kg qow (N=5)	AVAL 40 mg/kg qow (N=5)	PAP: ALGU 20 mg/kg qow to 40 mg/kg qw ETP: AVAL 40 mg/kg (N=6)
GMFM-88 - Total Percent Score, mean (SD)	+5.05 (17.50) [n=6]	+0.94 (1.33) [n=3]†	+4.32 (10.79) [n=4]	+9.85 (7.57) [n=6]
QMFT - total score, mean (SD)	+0.50 (6.89) [n=6]	+2.33 (8.74) [n=3]†	+4.00 (6.48) [n=4]	+7.17 (7.36) [n=6]
Pompe-PEDI Functional Skills Scale: Mobility Domain - scaled score, mean (SD)	+6.71 (12.66) [n=6]	+3.01 (2.30) [n=3]†	+4.61 (2.77) [n=3]	+10.94 (6.35) [n=6]
Creatine kinase, IU/L, mean (SD)	-267 (466) [n=6]	-1012 (342) [n=5]	-622 (478) [n=5]	-708 (555) [n=6]
Hexose tetrasaccharide, mmol/mol, mean (SD)	-34.4 (29.8) [n=6]	-47.6 (23.4) [n=4]	-30.4 (34.2) [n=5]	-29.9 (23.0) [n=6]

ALGLU, alglucosidase alfa; AVAL, avalglucosidase alfa; ETP, extended treatment period; GMFM-88, Gross Motor Function Measure-88; PAP, primary analysis period, Pompe-PEDI, Pompe specific Pediatric Evaluation of Disability Inventory; QMFT, Quick Motor Function Test total percent score; SD, standard deviation.

*4 participants had avalglucosidase alfa dose increases from 20 to 40 mg/kg qow (Weeks 55, 61, 97, and 161, respectively) per-protocol due to further clinical decline.

†Week 97 motor assessments for 2 participants in Cohort 2 were missed due to COVID-19 precautions.

Závěr Ústavu ke komparativní účinnosti a bezpečnosti u LOPD a OIPD populace:

Klinická studie COMET prokázala, že u pacientů s LOPD přináší NEXVIADIME obdobnou účinnost a bezpečnost, jako již hrazený přípravek MYOZYME. Byly prokázány jisté numericky vyšší hodnoty zlepšení jak FVC% nebo v 6MWT, ale bez statistické významnosti.

Srovnání účinnosti AVA u ALG u dětských pacientů bylo podloženo pouze výsledky z kohorty 3, avšak statistické analýzy výsledků účinnosti nebyly provedeny z důvodu nevyváženosti charakteristik pacientů v randomizovaných léčebných ramenech. To spolu s malým vzorkem v obou ramenech (n = 5 AVAL a n = 6 ALGLU) a omezenou dobou sledování vnáší do interpretace výsledků nejistotu.

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Jisté zkreslení výsledků studie COMET může být způsobeno rozdíly ve výchozích charakteristikách mezi jednotlivými léčebnými rameny. V rameni AVA byli pacienti na počátku studie mladšího věku, měli nižší věku při stanovení diagnózy, kratší dobu mezi stanovením diagnózy a zahájením léčby, vyšší průměrnou hodnotu 6MWT a méně pacientů během 6MWT používalo pomůcku pro mobilitu. Čím dříve a u mladšího pacienta se léčba zahájí, tím lepší výsledky lze očekávat.

S ohledem na celoživotní charakter onemocnění jsou data ze studie COMET pro průkaz dlouhodobé účinnosti zatížena nejistotou.

Ve studii Mini-COMET byl zahrnutý relativně malý počet pacientů s heterogenními charakteristikami, což je dáno charakterem onemocnění.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem NEXVIADYME u jedné nebo více podskupin pediatrické populace pro léčbu PD. Zároveň souhlasila s přenositelností výsledků o účinnosti a bezpečnosti z populace LOPD na IOPD.

Posouzení inovativnosti

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

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba pacientů s potvrzenou diagnózou Pompeho nemoci (glykogenóza typu II).

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku NEXVIADYME Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá **skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků určených k enzymatické substituční léčbě Pompeho choroby**, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto Ústav uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil. Do předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků jsou zařazeny léčivé přípravky s obsahem léčivých látek ALG (alglukosidáza alfa, A16AB07) a AVA (avalglukosidáza alfa, A16AB22).

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

Nenalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

107,1429 mg, frekvence dávkování intervalově.

Posouzení Ústavu

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

ODTD léčivé látky ALG byla stanovena v poslední hloubkové revizi úhrad, sp. zn. SUKLS282297/2016 (18) dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (16,17)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
Substituční enzymová terapie Pompeho choroby	Alglukosidáza alfa	A16AB07	107,1429	intervalově	100,00 mg	20 mg/kg jednou za 2 týdny
	Avalglukosidáza alfa	A16AB22	107,1429	intervalově	Není stanovena	20 mg/kg jednou za 2 týdny

Při stanovení ODTD obou léčivých látek Ústav vycházel z dávkování 20 mg/kg 1x za dva týdny a z průměrné hmotnosti dospělého pacienta 75 kg ($20\text{mg/kg} \times 75\text{ kg}/14 = 107,1429\text{ mg}$).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

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

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

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

Léčivá látka avalglukosidáza alfa není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivý přípravek podléhá regulaci maximální cenou.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Ústav stanovil základní úhradu v souladu s ustanovením § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle základní úhrady fixované v rámci hloubkové revize systému úhrad. Pro stanovení základní úhrady použil Ústav výši základní úhrady stanovenou pravomocně v rámci hloubkové revize systému úhrad.

Základní úhrada byla pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků určených k enzymatické substituční léčbě Pompeho choroby stanovena (zafixována) v revizním správním řízení vedeném Ústavem pod sp. zn. SUKLS282297/2016 (16). Rozhodnutí v tomto správním řízení nabylo právní moci dne 20. 4. 2017 a základní úhrada byla pro předmětnou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků stanovena takto:

Základní úhrada: 24 277,4522 Kč za ODTD

Podrobný postup stanovení základní úhrady je blíže popsán ve výše uvedeném rozhodnutí, které je součástí spisu.

Základní úhrada pro jednotlivé síly jednotek lékových forem je stanovena v souladu s ustanovením § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb. takto:

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **avalglukosidáza alfa** (ODTD 107,1429 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 53,5715 mg do 214,2858 mg

107,1429 mg (ODTD) 24 277,4522 Kč

100 mg 22 658,9463 Kč (24 277,4522 Kč/107,1429*100)

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1	22 640,15	22 658,95	27 289,85

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

Jedna další zvýšená úhrada

Nebyla stanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

S ohledem na způsob stanovení úhrady popsany v části „Stanovení výše úhrady“ s odkazem na ustanovení § 15 odst. 9 a § 39b odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění hodnocení není hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet vyžadováno.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navržené podmínky úhrady:

S/J4

P: Avalglukosidáza alfa je hrazena k léčbě potvrzené diagnózy Pompeho choroby (nedostatek kyselé alfa-glukosidázy).

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

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

S/J4

P: Avalglukosidáza alfa je hrazena k léčbě potvrzené diagnózy Pompeho choroby (nedostatek kyselé alfa-glukosidázy).

Odůvodnění podmínek úhrady:

Preskripční omezení:

Ústav stanovil vykazovací limit „S“, což je v souladu s návrhem žadatele. Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Do specializovaných center J4 (specializovaná pracoviště pro léčbu dědičných poruch metabolismu) je soustředěna diagnostika a terapie dědičných metabolických poruch. Na těchto pracovištích je přítomen vysoce odborný personál, který zajišťuje komplexní péči o pacienty s vrozenými poruchami metabolismu - biochemické, enzymologické a genetické vyšetření, diagnostiku, léčbu, genetické poradenství, nutriční poradenství, psychologickou péči. Takový komplexní přístup k léčbě pacientů s dědičnými metabolickými nemocemi nemohou zajistit běžná ambulantní zdravotnická zařízení. Takto stanovené preskripční omezení reflektuje současnou reálnou klinickou praxi v problematice řešení dědičných metabolických poruch.

Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení, tj. léčba potvrzené diagnózy Pompeho choroby, je v souladu s registrovanou indikací LP NEXVIADYME a i s aktuálními doporučeními.

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku NEXVIADYME s obsahem léčivé látky avalglukosidáza alfa stejné podmínky úhrady, jaké má stanoveny terapeuticky zaměnitelný léčivý přípravek MYOZYME.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil** léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

maximální cenu ve výši 26 977,50 Kč.

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Při stanovení byla použita cena výrobce přípravku s odlišnou velikostí balení dle ustanovení § 8 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 3. čtvrtletí 2022.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Finsko, Dánsko, Německo).

Návrh žadatele (30 300,00 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0268073	NEXVIADYME 100MG INF PLV CSL 1	26 977,50 Kč	31 212,56 Kč

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0268073	NEXVIADYME	100MG INF PLV CSL 1

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků určených k enzymatické substituční léčbě Pompeho choroby.

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část „Závěr k terapeutické zaměnitelnosti“) odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných určených k enzymatické substituční léčbě Pompeho choroby, a proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav **stanovil** výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 7 a 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 22 640,15 Kč.**

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

Ústavem stanovená výše úhrady předmětného léčivého přípravku (22 658,95 Kč) je vyšší než návrh žadatele a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

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

S/J4

P: Avalglukosidáza alfa je hrazena k léčbě potvrzené diagnózy Pompeho choroby (nedostatek kyselé alfa-glukosidázy).

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

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

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

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

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

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová v. r.
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 5. 5. 2023

Vyhotoveno dne 10.5.2023

Za správnost vyhotovení: Klára Krkonošková BA (Hons)