



Vyvěšeno dne: 6. 11. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 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“) ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39da, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění:**

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

zahájeném dne 30. 9. 2024 na základě žádosti společnosti:

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

Č: 753922582

100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin, La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex

Francouzská republika

Zastoupena:

CSL Behring s.r.o.

IČ: 24139769

Vyskočilova 1461/2a, 14000 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Vifor Fresenius“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS251154/2024, vedle žadatele, **s těmito účastníky řízení:**

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 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

Michálkovicská 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

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, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 63830515

Náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

IČ: 00444359

Sokolská 490/31, 120 00, Praha 2

(Česká pneumologická a ftizeologická společnost)
(Česká revmatologická společnost)
(Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku)
(dále jen „ČLS JEP“)

Česká nefrologická společnost

IČ: 26552809
U nemocnice 499/2, 128 00 Praha 2 - Nové Město
(dále jen „ČNS“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.

IČ: 22748270
Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 – Břevnov
(dále jen ČAVO“)

a provedeném dle ustanovení § 15 odst. 10, § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 a § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje maximální cenu ve výši 129 746,33 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. léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky avakopan v léčbě aktivní a závažné granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto **léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 129 145,50 Kč**

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

S

P: Avakopan je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem hrazen v léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). Léčba je hrazena maximálně po dobu 52 týdnů.

Odůvodnění

Dne 30. 9. 2024 byla Ústavu doručena žádost dle ustanovení § 39da odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění účastníka Vifor Fresenius o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění** léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

(dále jen „LP TAVNEOS“)

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS251154/2024.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 10. 10. 2024 Ústav pod č. j. sukl262355/2024 obdržel strukturované podání účastníka ČAVO obsahující vyjádření s popisem dopadu onemocnění na zdravotní stav pacientů, zkušenosti se současnými terapiemi a zkušenosti a očekávání spojená s hodnoceným LP TAVNEOS. Pacientská organizace podporuje přiznání úhrady ze zdravotního pojištění posuzovanému LP TAVNEOS.

Ústav výše uvedené podání účastníka ČAVO zohlednil v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 16. 10. 2024 vložil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl267027/2024. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 31. 10. 2024 vydal Ústav výzvu na zdravotní pojišťovny č. j. sukl279847/2024 k předložení důkazů, příp. vyjádření k očekávanému počtu pacientů, očekávané penetraci přípravku na trh a jiných důkazů vztahujících se k dopadu na rozpočet, který je základem pro závazek plynoucí ze zákona mezi držitelem rozhodnutí a zdravotními pojišťovnami dle ustanovení § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne 11. 11. 2024 vyzval účastníky řízení ČLS JEP (Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS), Česká revmatologická společnost (ČRS), Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku), ČNS, Svaz a VZP k součinnosti poskytování informací spočívající ve vyjádření se k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA) pro účely komplexního hodnocení. Účastníkům řízení byla k podání součinnosti usnesením č. j. sukl289903/2024 stanovena lhůta 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 13. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl292375/2024 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém uvádí, že nemá dostatek informací o počtu pacientů, ani o možné penetraci posuzovaných léčivých přípravků na trh, pokud by přípravek byla stanovena úhrada a podmínky úhrady. Účastníku Svaz v současné chvíli není známo, zda Ústav vyhoví žadateli a

stanoví podmínky úhrady navrženém v rozsahu, nebo zda například nepřistoupí ke zúžení podmínek úhrady. Účastník Svaz nepovažuje za účelné se vyjadřovat průběžně ke všem doplňovaným podkladům.

Ústav uvádí, že vzal výše uvedené podání účastníka Svaz na vědomí s tím závěrem, že zdravotní pojišťovna nepředložila ve lhůtě pro navrhování důkazů a činění jiných návrhů, a to ani na výzvu Ústavu (ze dne 31. 10. 2024 č. j. sukl279847/2024), všechny požadované relevantní důkazy. Jak vyplývá z předmětné výzvy, Ústav požadoval reakci pojišťoven na údaje uvedené v žádosti o zahájení předmětného správního řízení za účelem zhodnocení dopadu do rozpočtu Ústavem v hodnotící zprávě. To však nikterak nebrání plátcům zdravotní péče v možnosti následně se vyjádřit ve stanovené lhůtě k podkladům pro vydání rozhodnutí dle ustanovení § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění, pokud nejde o činění nových návrhů a navrhování důkazů, které v souladu se zásadou koncentrace správního řízení měli učinit po zahájení správního řízení.

Ústav dále odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu, kde se klinickým i farmakoeconomickým posouzením léčivého přípravku TAVNEOS v posuzované indikaci podrobněji zabývá.

Dne 15. 11. 2024 Ústav obdržel pod č. j. sukl296551/2024 podání účastníka VZP k výzvě ze dne 31. 10. 2024. K počtu pacientů, penetraci na trh a dopadu na rozpočet účastník VZP uvádí, že ve svých vyjádřeních vychází z výsledků zhodnocených Ústavem v dané hodnotící zprávě. Přitom k tomu, aby bylo vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu validní, je potřebné relevantní zhodnocení všech klinických a farmakoeconomických parametrů Ústavem. K počtu pacientů účastník VZP uvádí, že k datu odeslání odpovědi neevduje žádnou žádost o mimořádnou úhradu dle ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Zároveň upozorňuje, že počty žádostí o mimořádnou úhradu nereflektují reálný počet pacientů vhodných k léčbě v dané indikaci.

Ústav vzal vyjádření účastníka VZP na vědomí a odkazuje na příslušné části tohoto dokumentu, kde se klinickým i farmakoeconomickým posouzením LP TAVNEOS v posuzované indikaci podrobněji zabývá.

Dne 19. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl298331/2024 obdržel odpověď odborné společnosti ČRS na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 11. 11. 2024, ve které se vyjadřuje k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Dne 26. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl306361/2024 obdržel odpověď odborné společnosti ČPFS na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 11. 11. 2024, ve které se vyjadřuje k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Dne 27. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl307157/2024 obdržel podání účastníka Svaz, ve které se vyjadřuje k otázkám Ústavu z výzvy k součinnosti ze dne 11. 11. 2024.

Dne 27. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl307074/2024 obdržel odpověď ČNS na výzvu k součinnosti poskytování informací ze dne 11. 11. 2024, ve které se se vyjadřuje k léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Dne 28. 11. 2024 Ústav pod č. j. sukl310832/2024 podání účastníka VZP ve které se vyjadřuje k otázkám Ústavu z výzvy k součinnosti ze dne 11. 11. 2024.

Ústav vzal odpovědi účastníků řízení na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v příslušné části tohoto dokumentu.

Dne 3. 12. 2024 Ústav vydal 2. výzvu k součinnosti při opatrování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení aktualizované klinické části a dále aktualizované analýzy nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet a za tímto účelem Ústav stanovil žadateli usnesením č. j. sukl314388/2024 lhůtu 10 dní ode dne doručení výzvy.

Dne 10. 12. 2024 Ústav obdržel žádost žadatele č. j. sukl322207/2024 o přerušení správního řízení na dobu 60 kalendářních dnů, případně do doby předložení podkladů, podle toho, která situace nastane dříve. Žadatel svou žádost odůvodnil rozsáhlostí požadovaných informací a dispozičním právem žadatele.

Dne 11. 12. 2024 Ústav usnesením č. j. sukl323457/2024 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil do doby předložení podkladů požadovaných ve výzvě k součinnosti ze dne 3. 12. 2024, nejpozději do dne 13. 2. 2025.

Dne 13. 2. 2025 Ústav pod č. j. sukl55474/2025 obdržel odpověď žadatele na výše uvedenou výzvu k součinnosti, ve které ve strukturovaném podání uvádí vstupy, které byly změněny a výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, včetně analýz senzitivity, přepočtené podle požadavků ve výzvě k součinnosti.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 14. 2. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 13. 2. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 14. 2. 2025 Ústav pod č. j. sukl58579/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém doplňuje svou odpověď na výzvu k součinnosti. Část podání byla do spisu uložena v režimu obchodního tajemství.

Dne 17. 2. 2025 Ústav pod č. j. sukl60503/2025 obdržel podání žadatele s doplňujícím dokumentem k odpovědi na výzvu k součinnosti. Podání bylo do spisu založeno v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 18. 3. 2025 vydal Ústav hodnotící zprávu č. j. sukl96081/2025 a sdělení o lhůtě k vyjádření č. j. sukl96096/2025. Účastníci mohli učinit vyjádření k hodnotící zprávě dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění ve lhůtě 15 dní ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

Dne 28. 3. 2025 Ústav obdržel podání žadatele pod č. j. sukl111944/2025 a sukl111972/2025, ve kterém se vyjádřil k celkovým nákladům na avakopan s tím, že celkové náklady na léčbu avakopanem lze snadno odvodit z podkladů ve spise i hodnotící zprávy. Žadatel dále upozornil Ústav na chybu v podkladech spočívající v nesprávné výši ceny výrobce LP TAVNEOS v Nizozemsku. Žadatel k tomu předložil v režimu obchodního tajemství fakturu výrobce CSL VIFOR uvádějící cenu výrobce, za kterou byl LP TAVNEOS 10MG CPS DUR 180 dodáván na nizozemský trh v rozhodném období a současně požádal Ústav o přerušení správního řízení na dobu 61 dnů nebo do předložení smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, podle toho, která z těchto skutečností nastane dříve.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

K námitce na cenové reference Ústav uvádí, že důkazy navržené žadatelem dne 28. 3. 2025 (č. j. sukl111972/2025) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Ústav konstatuje, že žadatelem předložená faktura, která je datována ke dni 22. 10. 2024 prokazuje cenu výrobce LP TAVNEOS 10MG CPS DUR 180 ve výši 5 731,20 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 15. 10. 2024. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení žadatele o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 5 731,20 EUR prokázanou žadatelem.

Dne 31. 3. 2025 Ústav vydal usnesení č.j. sukl112202/2025, kterým správní řízení dle žádosti ze dne 28. 3. 2025 přerušil.

Dne 9. 4. 2025 Ústav obdržel podání č. j. sukl124937/2025, ve kterém se účastník Svaz vyjadřuje k hodnotící zprávě ze dne 18. 3. 2025. Účastník uvádí, že Ústav v rozporu s metodikou SÚKL „Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity“ SP-CAU-028 zvolil nevhodnou délku časového horizontu pro analýzu nákladové efektivity. V žadatelem předložené analýze nákladové efektivity bylo dosaženo ve srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC hodnoty Δ QALY 0,32 a ICER 3 091 406 Kč/QALY. Pro srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC bylo dosaženo hodnoty Δ QALY 0,32 a ICER 2 999 731 Kč/QALY. Zvolený celoživotní horizont o délce 40 let je považován za nadhodnocený, protože neodpovídá předpokládanému dožití cílové skupiny pacientů. Podle úmrtnostních tabulek Českého statistického úřadu pro rok 2022 je předpokládaná délka života pro muže ve věku 56 let 23,04 let a pro ženy 27,66 let. Tato skutečnost naznačuje, že 40letý horizont je statisticky a klinicky nadhodnocený, což vede k nepřiměřenému prodloužení období pro kalkulaci potenciálních přínosů léčby. Prodloužení časového horizontu může nadhodnocovat přínos hodnocené intervence a ovlivnit výsledek analýzy nákladové efektivity. Svaz navrhuje, aby základním scénářem byl některý ze scénářů s kratšími časovými horizonty 20 nebo 30 let, což by snížilo nejistotu spojenou s extrapolací a zajistilo větší realističnost odhadů nákladové efektivity. Přínos hodnocené intervence ve výši 0,32 QALY oproti komparovaným režimům a předpokládaný dopad do rozpočtu 24 228 723 Kč až 194 523 195 Kč v prvních pěti letech pro systém veřejného zdravotního pojištění je považován za neúměrně vysoký. Navíc, jak uvádí hodnotící zpráva, nelze jednoznačně vyhodnotit benefit hodnocené intervence na kvalitu života ve srovnání se současným standardem léčby. Závěrem účastník Svaz informoval Ústav o zahájení jednání s žadatelem o limitaci nákladů na léčbu LP TAVNEOS.

K námitce účastníka Svaz, týkající se zvolené délky časového horizontu, Ústav uvádí, že ve farmakoekonomickém modelu byla zohledněna mortalita obecné populace (vycházející z úmrtnostních tabulek pro Českou republiku za rok 2022). Nadto byla dále uvažována zvýšená míra úmrtnosti z důvodu onemocnění GPA/MPA, a to pomocí aplikace specifických HR na míru úmrtnosti obecné populace. V základním scénáři analýzy nákladové efektivity dle žadatele byla uvažována délka časového horizontu 40 let (s počátečním věkem 60 let), nicméně ze žadatelem předložených grafů Markovových stop vyplývá, že po 30 letech (tedy ve věku 90 let) již v modelu nepřežívají žádní nebo téměř žádní pacienti, a přínosy hodnocené intervence tak nejsou dále kalkulovány. Ústav je tak toho názoru, že žadatelem zvolený způsob modelace dostatečně ošetřuje nejistotu spojenou s dlouhodobým přežíváním v rámci zvoleného časového horizontu.

Nadto Ústav pro úplnost uvádí, že žadatel předložil výsledky dvou alternativních scénářů, s časovým horizontem 10 nebo 20 let. Výsledky scénáře s časovým horizontem 20 let se přitom blíží výsledkům základního scénáře (např. srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC: základní scénář ICER 3 091 406 Kč/QALY, alternativní scénář s horizontem 20 let ICER 3 145 860 Kč/QALY, výsledky dle žadatelovy odpovědi na výzvu k součinnosti).

K akceptovatelnosti dopadu na rozpočet Ústav uvádí, že v řízeních o LPVO akceptovatelnost výše dopadu na rozpočet neposuzuje. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle ustanovení 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán Ministerstva zdravotnictví ČR (MZ).

Dne 9. 4. 2025 Ústav obdržel podání účastníka VZP č. j. sukl126766/2025, ve kterém se vyjadřuje ke klinické evidenci a přínosu hodnocené intervence pro pacienta a k dopadu léčivého přípravku TAVNEOS do rozpočtu. V části ohledně klinické evidence, účastník VZP uvádí, že i přestože byl LP TAVNEOS registrován v roce 2022, stále chybí dlouhodobá data o účinnosti za horizontem 52 týdnů, resp. 60 týdnů. Dostupná jsou pouze data z retrospektivní studie Ford J et al. 2024 z USA nepřesahující dobu sledování 2 roky. Současně nejsou k dispozici ani data o vlivu LP TAVNEOS na délku přežití pacientů s GPA/MPA. VZP ČR s ohledem na relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity, který ukazuje výsledek cca 3 mil. Kč/QALY (ve srovnání s CFA+GC, RTX+GC) a přínos QALY 0,32, spatřuje velkou nejistotu spojenou s nákladností terapie a jejím přínosem oproti standardně hrazené léčbě. To platí zejména v případě, kdy se hodnocená intervence jeví jako náhrada standardně hrazených glukokortikoidů. Je žádoucí zmínit další nejistoty, konkrétně ohledně délky trvání remise po terapii LP TAVNEOS, kde tato data absentují. V části ohledně dopadu na rozpočet účastník VZP uvedla, že přistoupila k provedení vlastní analýzy navýšení nákladů ve vztahu k nákladům na centrové léčivé přípravky hrazené v oblasti nefrologie a pneumologie. V provedené analýze byl při kalkulaci nákladů hodnocené intervence aplikován 60 % podíl pojištěnců účastníka VZP. Z provedené analýzy vyplývá, že v případě stanovení úhrady LP TAVNEOS v předmětné indikaci dojde k navýšení nákladů o 12-71 % v prvních pěti letech ve skupině centrových léčivých přípravků hrazených v oblastech nefrologie a pneumologie. Účastník VZP na základě výše uvedeného konstatuje, že prezentovaný dopad je s ohledem na nejistoty klinického přínosu LP TAVNEOS a na zachování stability rozpočtu veřejného pojištění vysoký a je v rozporu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že v souladu s ustanovením § 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění výsledky analýzy nákladové efektivity nehodnotí. V řízeních o LPVO rovněž neposuzuje ani akceptovatelnost výše dopadu na rozpočet. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle ustanovení 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán MZ.

Dne 15. 4. 2025 Ústav obdržel odborné stanovisko ČNS č. j. sukl138167/2025, ve kterém se vyjádřil k hodnotící zprávě s tím, že avakopan je zásadní lék pro pacienty s postižením ledvin, zejména s ANCA-asociovanou vaskulitidou. Jeho schopnost zlepšit renální funkce, snížit albuminurii a oddálit relapsy onemocnění představuje významný přínos pro kvalitu života pacientů a ekonomiku zdravotní péče. Proto je žádoucí, aby tento lék byl dostupný v České republice.

Ústav vzal podání na vědomí.

Dne 3. 6. 2025 Ústav obdržel podání účastníka VZP č. j. sukl214611/2025, ve kterém Ústav informoval o zahájení smluvních jednání s žadatelem a požádal o stanovení třicetidenní lhůty pro finalizaci těchto jednání.

Dne 6. 6. 2025 Ústav obdržel podání žadatele č. j. sukl222541/2025, ve kterém se vyjádřil k hodnotící zprávě ze dne 18. 3. 2025. Žadatel navrhl úpravu penetrace z důvodu podhodnocení v čase podání žádosti a v souvislosti s tím předložil Ústavu aktualizovanou analýzu nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, částečně v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 9. 6. 2025 Ústav vydal sdělení č. j. sukl222681/2025 o poskytnutí lhůty k doložení skutečností týkajících se LP TAVNEOS dle žádosti účastníka VZP.

Dne 11. 6. 2025 Ústav založil do spisu pod č. j. sukl226750/2025 aktualizované cenové reference dle námítky žadatele. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 7. 7. 2025 Ústav obdržel podání žadatele č. j. sukl270939/2025, ve kterém žadatel doručil Ústavu smluvní ujednání uzavřené s účastníky Svaz a VZP.

Ústav vzal podání na vědomí a zohlednil ho v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 8. 7. 2025 Ústav založil pod č. j. sukl270982/2025 do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne 8. 7. 2025 Ústav pod č. j. sukl271523/2025 obdržel vyjádření účastníka VZP, ve kterém potvrzuje uzavření smluvního ujednání snižující náklady na léčbu předmětným přípravkem.

Dne 10. 7. 2025 Ústav pod č. j. sukl275021/2025 obdržel vyjádření účastníka Svaz, ve kterém informoval o uzavření smluvních ujednání, které zajišťuje snížení nákladů na léčbu předmětným přípravkem.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí a zohlednil je v tomto dokumentu

Dne 14. 7. 2025 Ústav pod č. j. sukl282078/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém upozorňuje na nesprávně uvedenou cenu výrobce v Nizozemsku. Na podporu svých tvrzení dokládá fakturu z rozhodného období. Zároveň žadatel doplnil do spisu kopie originálních smluv uzavřených s plátcí zdravotní péče. Tyto byly do spisu založeny v režimu obchodního tajemství.

Ústav uvádí, že důkazy navržené žadatelem posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

II. Nizozemsko

Ústav konstatuje, že žadatelem předložená faktura, která je datována ke dni 10. 7. 2025 prokazuje cenu výrobce LP TAVNEOS 10MG CPS DUR 180 ve výši 5 198,72 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 8. 7. 2025. S ohledem na dodané podklady i na prohlášení účastníka řízení o platnosti ceny ke dni zjištění cen Ústavem zohlednil Ústav cenu výrobce ve výši 5 198,72 EUR prokázanou žadatelem.

Dne 21. 7. 2025 Ústav založil pod č. j. sukl291653/2025 do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady po námitce žadatele.

Dne 25. 7. 2025 vydal Ústav druhou hodnotící zprávu č. j. sukl299684/2025 a sdělení o lhůtě k vyjádření č. j. sukl299686/2025.

Účastníci mohli učinit vyjádření k hodnotící zprávě dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění ve lhůtě 15 dní ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 1. 9. 2025 Ústav předal MZ hodnotící zprávu, č. j. sukl347189/2025, ze dne 1. 9. 2025 a další podklady k vydání závazného stanoviska postupem dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne 1. 9. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl347511/2025 předmětné správní řízení do doby obdržení závazného stanoviska přerušil.

Dne 8. 9. 2025 Ústav pod č. j. sukl358846/2025 a č. j. sukl358924/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém předložil opravené pověření pro pana Jana Doležela.

Dne 24. 10. 2025 Ústav obdržel závazné stanovisko, č. j. sukl435872/2025, kterým MZ vyslovalo souhlas se stanovením úhrady předmětnému léčivému přípravku z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v hodnotící zprávě.

Dne 27. 10. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 24. 10. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 27. 10. 2025 Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl439248/2025, ze dne 27. 10. 2025. Současně byli účastníci řízení informováni, že v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 30. 10. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl445806/2025 podání žadatele a pod č. j. sukl445808/2025 účastníka VZP, ve kterých se vzdávají svého práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí.

Dne 31. 10. 2025 Ústav pod č. j. sukl446453/2025 obdržel podání účastníka Svaz, ve kterém se vzdává svého práva na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí.

Dne 4. 11. 2025 Ústav obdržel pod č. j. sukl451930/2025 podání ČNS, pod č. j. sukl452418/2025 (duplicitně č. j. sukl452175/2025) podání ČLS JEP a pod č. j. sukl453548/2025 podání účastníka ČAVO, ve kterých se vzdávají svého práva k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí.

Ústav vzal výše uvedená podání na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí ve věci.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [3.2.2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Jayne, D. R. W., Merkel, P. A., Schall, T. J. & Bekker, P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* **384**, 599–609 (2021).
3. Zimmermann, J. *et al.* Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies–Associated Vasculitis in a Real-World Setting. *Kidney Int Rep* **9**, 2803–2808 (2024).
4. Gisslander, K. *et al.* Data quality and patient characteristics in European ANCA-associated vasculitis registries: data retrieval by federated querying. *Ann Rheum Dis* **83**, 112–120 (2024).
5. Wallace, Z. S. *et al.* All-cause and cause-specific mortality in ANCA-associated vasculitis: overall and according to ANCA type. *Rheumatology (Oxford)* **59**, 2308–2315 (2020).
6. Sánchez Álamo, B. *et al.* Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology Dialysis Transplantation* **38**, 1655–1665 (2023).
7. Lošťáková V *et al.*, Granulomatóza s polyangiitidou (GPA). Doporučený postup při diagnostice, terapii a sledování vývoje onemocnění Sekce intersticiálních plicních procesů České pneumologické a ftiseologické společnosti, 2020, dostupné z:

- <https://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiliYWKyayLAXXYiPOHHa2HH2wQFnoECBoQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.plicnilekarstvi.cz%2Fupload%2F1612790892.5769.doc&usg=AOvVaw3kL-msXGNcBwYWgUwHIOqQ&opi=89978449>.
8. Hellmich, B. *et al.* EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* **83**, 30–47 (2024).
 9. Odborné stanovisko ČRS ze dne 20. 11. 2024, které bylo založeno do spisu dne 20. 11. 2024. pod č.j. sukl298331/2024.
 10. Odborné stanovisko název ČNS ze dne 26. 11. 2024, které bylo založeno do spisu dne 27. 11. 2024 pod č.j. sukl307074/2024.
 11. Odborné stanovisko název ČPFS ze dne 26. 11. 2024, které bylo založeno do spisu dne 26. 11. 2024x pod č.j. sukl306361/2024.
 12. Bataille, P. M. *et al.* Epidemiology of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in adults in France. *Journal of Autoimmunity* **133**, 102910 (2022).
 13. Benarous, L. *et al.* Employment, work disability and quality of life in patients with ANCA-associated vasculitides. The EXPOVAS study. *Clinical and Experimental Rheumatology* (2017).
 14. Lokočová E *et al.*, Novinky v diagnostice a léčbě granulomatózy s polyangiitidou, Česká revmatologie, 2019.
 15. Robson, J. C. *et al.* Health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis and item generation for a disease-specific patient-reported outcome measure. *PROM Volume 9*, 17–34 (2018).
 16. Treppo, E. *et al.* Validation of the Italian version of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcome (AAV-PRO) questionnaire. *Rheumatol Adv Pract* **8**, rkae001 (2024).
 17. Strukturované podání ČAVO ze dne 10. 10. 2024, č.j. sukl262355/2024.
 18. Floege, J., Jayne, D. R. W., Sanders, J.-S. F., Tesar, V. & Rovin, B. H. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis. *Kidney International* **105**, S71–S116 (2024).
 19. Bečvář, R. Primary vasculitides in dermatological practice. *Dermatol. praxi* **16**, 139–144 (2022).
 20. Bečvář, R. Novel trends in monitoring and therapy of ANCA associated vasculitides. *Vnitř Lék* **64**, 164–168 (2018).
 21. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. doi:10.1002/art.37715.
 22. Rutherford P *et al.*, Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis: From Diagnosis to Outcomes, 2020.
 23. Real-World Use of Avacopan for ANCA-Associated Vasculitis Beyond 52 Weeks. *ACR Meeting Abstracts* <https://acrabstracts.org/abstract/real-world-use-of-avacopan-for-anca-associated-vasculitis-beyond-52-weeks/>.
 24. European Medicines Agency. Assessment report, TAVNEOS. EMA/708044/2021 Corr. [19.2.2025] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavneos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
 25. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Název. Technology appraisal guidance. 2022. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/resources/avacopan-for-treating-severe-active-granulomatosis-with-polyangiitis-or-microscopic-polyangiitis-pdf-82613372500933>.
 26. Haute Autorité de Santé (HAS). TAVNEOS. 19.2.2025. Dostupné z: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3375770/en/tavneos-avacopan.
 27. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Avacopan. 2022. Dostupné z: https://www.iqwig.de/download/g22-05_avacopan_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
 28. CADTH Reimbursement Recommendation (draft). TAVNEOS. April 2023. Dostupné z: <https://www.cda-amc.ca/avacopan>.
 29. Scottish Medicines Consortium (SMC). TAVNEOS. 2023. Dostupné z: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avacopan-tavneos-full-smc2578/>.

30. National Health Care Institute (NHCI). avacopan TAVNEOS. 2022. Dostupné z: <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2022/04/20/gvs-advice-avacopan-tavneos>.
31. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. TAVNEOS, dostupné z: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/156/REK/2024%2012%2002%20BP%20Rekomendacja%20nr%20137%202024%20Tavneos%20BIP_REOPTR.pdf.
32. INFARMED Portugal, TAVNEOS, dostupné z: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Tavneos+%28avacopano%29/3d38c695-82a6-1fd3-7861-f776cda67334>.
33. Medicinrådets anbefaling vedr. avacopan som tillægsbehandling til ANCA-associeret vaskulitis, 2023, dostupné z: <https://medicinraadet.dk/sog?q=TAVNEOS>.
34. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index, avacopan. [5.3.2025]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/. https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L04AJ05.
35. NICE TA308: Rituximab in combination with glucocorticoids for treating anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. 2014. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta308>.
36. NICE TA623: Patiromer for treating hyperkalaemia. 2020. Dostupné z: www.nice.org.uk/guidance/ta623.
37. ČSÚ, „Mzdy a náklady práce,“ ČSÚ, 2023 (4Q). [Online]. Available: Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/prace_a_mzdy_prace. [Přístup získán 5 2024].
38. Basu, N. *et al.* Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* **53**, 953–956 (2014).
39. Cenové reference a podklady pro stanovení úhrady založené do spisu dne 21. 7. 2025 pod č. j. sukl291653/2025.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AAV – ANCA asociované vaskulitidy
 AEs – „adverse events“, nežádoucí účinky
 ANCA – „anti neutrophil cytoplasmic antibodies“
 AOTMiT – „Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji“
 AVA – avacopan
 AZA – azathioprin
 BVAS - „Birmingham Vasculitis Activity Score“
 CI – interval spolehlivosti („Confidence interval“)
 CFA – cyklofosamid
 ČAVO – Česká asociace vzácných onemocnění
 ČLS JEP – České lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
 ČNS - Česká nefrologická společnost ČLS JEP
 ČPFS - Česká pneumologická a ftizeologická společnost ČLS JEP
 ČR – Česká republika
 ČRS - Česká revmatologická společnost ČLS JEP
 ČSSZ - Česká správa sociálního zabezpečení
 DDD – definovaná denní dávka
 DRG – diagnosis-related group
 eGFR – „estimate glomerular filtration rate“, odhad glomerulární filtrace
 EGPA - „Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis“
 EMA – Evropská agentura pro léčivé přípravky
 EORTC QLQ-C30 – „European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30“
 EQ-5D-5L – „European Quality of Life Five Dimension“
 ESRD – „end-stage renal disease“, konečné stádium onemocnění ledvin
 EULAR – „European Alliance of Associations for Rheumatology“

EUVAS – „European Vasculitis Society“
IS - imunosupresiva
GC – glukokortikoidy
GPA – granulomatóza s polyangiitidou
HAS – „Haute Autorité France“
HI – hodnocená intervence
HR – hazard ratio
ICER – „incremental cost-effectiveness ratio“, inkrementální poměr nákladů a přínosů
IQR – „interquartile range“
IQWiG – „Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen“
ITT – intention-to-treat
i.v. - intravenózní
JUHR – jádrová úhrada
KDIGO – „Kidney Disease Improving Global Outcomes“
LP – léčivý přípravek
LYG – roky získaného života („life years gained“)
MMF – mykofenolát mofetil
MPA - mikroskopická polyangiitida
MPO – myeloperoxidáza
MTX - methotrexát
NICE - „National Institute for Health and Care Excellence“
NCPI – „National Health Care Institute“
NICE – National Institute for Health and Care Excellence
NÚ – nežádoucí účinky
ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka
p.o. – per os
PR3 - proteináza 3
QALY – rok získaného života o plné kvalitě („quality-adjusted life year“)
RTX – rituximab
SA – analýza senzitivity
SCAU – seznam cen a úhrad léčiv
SF-36 – „Short form 36“, dotazník pro hodnocení kvality života
SD – směrodatná odchylka
SMC – „Scottish Medicines Consortium“
SmPC – „summary of products characteristics“ (Souhrn údajů o léčivém přípravku)
SoC – Konvenční terapie („Standard of Care“)
SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv
UHR – úhrada pro konečného spotřebitele
WHO – Světová zdravotnická organizace
WPAI-GH – Work Productivity and Activity Impairment – General Health

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Avakopan (AVA) je selektivní antagonist lidského komplementového receptoru 5a (C5aR1 nebo CD88). Specifická a selektivní blokáda C5aR1 AVA snižuje prozánětlivé účinky C5a, které zahrnují aktivaci neutrofilů, migraci neutrofilů a adheenci k místům zánětu malých krevních cév, retrakci a permeabilitu vaskulárních endoteliálních buněk¹.

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení výše a podmínek úhrady LP TAVNEOS v indikaci léčba dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). LP TAVNEOS se podává v kombinaci s rituximabem (RTX) nebo cyklofosfamidem (CFA).

Posuzovaná indikace je registrovanou indikací LP TAVNEOS dle SmPC¹.

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění

GPA a MPA patří do skupiny vaskulitid asociovaných s přítomností protilátek proti cytoplasmě neutrofilních leukocytů ("anti neutrophil cytoplasmic antibodies", ANCA) – (AAV). Jedná se o vzácná autoimunní, závažná až život ohrožující, celoživotní onemocnění charakterizovaná střídáním období remise a relapsů. Protilátky jsou namířeny proti antigenům obsaženým v primárních granulech neutrofilů, nejčastěji proti proteináze 3 (PR3) a méně často proti myeloperoxidáze (MPO). Pozitivita MPO-ANCA je spojována s vyšší pravděpodobností renálního poškození a insuficience ledvin.⁷

Vazba ANCA protilátek na cílové proteiny aktivuje neutrofilu, které v cévní stěně degranulují a uvolňují toxické látky poškozující endotel. Tím dochází k poškození malých cév a ke vzniku vaskulitid. Kromě toho neutrofilu uvolňují některé mediátory, které aktivují komplement, a dále uvolňují anafylatoxin C5a. Vazbou C5a na receptor C5aR dochází k další silné chemoatrakci neutrofilů.⁷

Granulomatóza s polyangiitidou (GPA) je chronické multisystémové onemocnění neznámého původu charakterizované granulomatózními lézemi, tvorbou granulomů a vaskulitidou horních a dolních dýchacích cest, nekrotizující glomerulonefritidou a systémovou vaskulitidou postihující malé a méně často i střední tepny. Onemocnění postihuje všechny věkové kategorie, nejčastější výskyt je mezi 40. - 60. rokem života, mírně častěji muže obvykle mezi 40. a 60. rokem života. Etiologie onemocnění je neznámá^{7,19}.

Mikroskopická polyangiitida (MPA) je vaskulitida malých cév s fokálně segmentální nekrotizující glomerulonefritidou bez tvorby granulomů v dýchacích cestách. V popředí klinického obrazu bývá glomerulonefritida projevující se mikroskopickou hematurií a malou proteinurií. U 20-30 % pacientů bývá přítomna hypertenze. Asi jedna třetina nemocných trpí periferní neuropatií, nejčastěji mononeuritis multiplex. Asi u 50 % nemocných se objeví bolesti a krvácení z vředů v tenkém a tlustém střevě.^{20,21}

I přes výše uvedené odlišnosti mezi GPA a MPA je léčebný přístup k pacientům s oběma klinickými indikacemi shodný a v klinických studiích jsou obě kategorie pacientů hodnoceny společně. Ledviny jsou také nejčastěji postiženým orgánem u AAV. Podle dat z retrospektivní analýzy zdravotnických dat z Německa, Francie, Velké Británie a Itálie mělo v době stanovení diagnózy 64 % pacientů onemocnění ledvin. Druhým nejpostiženějším orgánem jsou plíce. Poolovaná data z evropského registru AAV udávají incidenci ESKD 24,8 (95 % CI 19,7 – 31,1) na 1000 pacientů/rok. I přes léčbu se u čtvrtiny pacientů rozvine selhání ledvin do 3-4 let od diagnózy. Významným zdravotním problémem jsou relapsy onemocnění, přičemž ≥ 10 % pacientů zažívá relapsy různé závažnosti a tyto relapsy mohou být opakované.^{4,22}

V Evropě se roční incidence GPA a MPA pohybuje od 0,21 do 1,44 resp. od 0,24 do 1,01 na 100 000 obyvatel. Na základě souhrnné analýzy pak byla zjištěna prevalence 13,7 a 3,6 na 100 000 obyvatel. S narůstajícím věkem prevalence AAV narůstá.¹²

Na základě epidemiologických dat ČRS uvedla, že lze v populaci předpokládat prevalenci přibližně 1 000 pacientů s GPA a MPA a roční incidenci přibližně 100 nově diagnostikovaných případů (není zohledněna závažnost onemocnění)⁹.

ČPFS odhadla v prvním roce po zavedení AVA do léčby 10-15 incidentních a 10 prevalentních pacientů¹¹.

ČNS odhaduje prevalenci pacientů s GPA/MPA na 2000-2500, incidenci na 150-200/rok, tento odhad však zahrnuje všechny pacienty bez zohlednění závažnosti onemocnění.¹⁰ Stejný odhad byl potvrzen panelem expertů předloženým žadatelem, zápis z něj je předložen formou obchodního tajemství. Pro modelaci dopadu na rozpočet Ústav akceptoval žadatelem odhadovanou velikost cílové populace, prezentovanou v rámci odpovědi na výzvu k součinnosti (264 pacientů ročně, z toho 150 prevalentních v relapsu a 114 incidentních).

V analýze bylo uvažováno 25 až 180 pacientů léčených LP TAVNEOS v 1. až 5. roce.

Odhady jednotlivých odborných společností se liší, protože spektrum příznaků je u pacientů s AVV široké a pacient se dostane do péči specialisty podle převažujících příznaků (ledviny, plíce, klouby).

Pacienti s AAV mají zvýšené riziko morbidit a mortalit především z důvodu nevratných zánětlivých orgánových změn a následkem dlouhodobé a glukokortikoidní léčby. Bez léčby bylo přežití pacientů s GPA 5 měsíců a 1roční mortalita byla 82 %. Po zavedení léčby kortikosteroidy a imunosupresivy se 1roční přežití významně zlepšilo. Dle dat EUVAS, která čerpala z randomizovaných klinických studií, bylo **kumulativní pozorované přežití po 1, 5, 10 a 15 letech 88,2 %, 78,2 %, 66,7 % a 53,5 %**. **Odhadovaný medián doby přežití (od stanovení diagnózy) byl 17,8 roku (95% CI, 15,7-20)**⁶. Data z evropského registru AAV uvádějí nejvyšší míru mortality ve švédském a českém registru 62,8 (95 % CI 54,4 - 72.4), resp. 40,5 (95 % CI 30,0 to 54,5). I léčení pacienti mají zvýšené riziko rozvoje malignit, závažných infekcí a selhání ledvin díky progresi onemocnění a/nebo důsledkem nežádoucích účinků imunosupresivní léčby ve srovnání s obecnou populací. Potenciálními nežádoucími účinky léčby kortikosteroidy jsou změny nálad, přibývání na váze, diabetes, osteoporóza a katarakta.^{4,5}

Onemocnění má významný vliv na kvalitu života a pracovní produktivitu.

Na hodnocení kvality života pacientů s AVV se zaměřila průřezová studie EXPOVAS¹³ ve Francii. V hodnocení kvality života pomocí dotazníku SF-36 byl zjištěn signifikantní rozdíl ($p < 0,001$) ve všech doménách ve srovnání s běžnou populací. Nejvíce zasažené byly dimenze fyzická role (potíže ovlivňující jejich každodenní činnosti), celkový zdravotní stav, vitalita a dušení zdraví. V rámci komplexního přístupu byly identifikovány determinanty, které mají vliv na změněnou tělesnou a duševní kvalitu života. Fyzická doména je ovlivněna především délkou trvání onemocnění a duševní doména přítomností neurologického postižení.

Negativní dopad na kvalitu života reportují také data od pacientů předložená účastníkem ČAVO. Pacienti popisují nejen dlouhou dobu do stanovení diagnózy, ale také značně omezující příznaky jako je extrémní únava, bolesti a nutnost spoléhat se na pomoc rodiny.¹⁷

GPA/MPA postihují pacienty v produktivním věku a je spojené se snížením pracovní produktivity.

Studie EXPOVAS se zaměřila na analýzu zaměstnanosti, pracovní neschopnosti a kvality života u pacientů s AAV ve Francii. Závěry této studie dokládají, že 40 % pacientů s AAV z hodnocené skupiny ($n=189$) bylo v pracovní neschopnosti.¹³ Recentní data o dopadu onemocnění na pracovní produktivitu u pacientů s AAV z Itálie dokládají, že pouze 67,1 % pacientů s onemocněním AAV v produktivním věku skutečně pracovalo. Celkové pracovní oslabení dosahovalo 27-30 %, oslabení ostatních aktivit dosahovalo 36 %. Pro hodnocení byl použit specifický dotazník (AAV-PRO) určený pro pacienty s AAV, který se zaměřil na hodnocení systémových symptomů, funkčnosti a sociálních a emočních dopadů.

Pacienti s GPA/MPA jsou zatíženi symptomy onemocnění podle míry postižení cílových orgánů, což jsou nejčastěji ledviny, dýchací cesty a plíce. Z klinických projevů jsou časté celkové příznaky – únava, slabost, hubnutí a febrilie.

Postižení ledvin je časté pod obrazem rychle progredující glomerulonefritidy a může vést až k renální insuficienci. Nejčastějšími projevy postižení horních cest dýchacích jsou chronická rýma, chronická sinusitida a krvácení z nosu. Časté jsou záněty středouší a převodní porucha sluchu. Při postižení dolních cest dýchacích se onemocnění může projevovat kašlem, hemoptýzou, bolestmi na hrudníku a dušností. Pacienti jsou rovněž zatíženi nežádoucími účinky léčby, především nežádoucími účinky GC a imunosuprese (riziko infekcí). Z výše uvedeného vyplývá, že pacienti s GPA/MPA zatíženi vysokou mírou morbidit, která ovlivňuje jejich schopnost pracovat i sociální život¹⁴.

Z dotazníkového šetření byla zjištěna statisticky signifikantní asociace na zhoršenou kvalitu života mezi pohlavím, užíváním GC, předchozím relapsem a vyššími hodnotami BVAS skóre na začátku měření. Vyšší bodové hodnoty ve všech doménách uváděly ženy, pacienti léčení GC a pacienti s předchozím relapsem.^{15,16}

Vliv léčby LP TAVNEOS na snížení pracovní produktivity pacientů byl modelován ve scénáři farmakoekonomických analýz z celospolečenské perspektivy. V analýzách z vládní perspektivy byl modelován vliv léčby LP TAVNEOS na čerpání nákladů ze systému sociálního zabezpečení spolu s nerealizovanými příjmy státu v důsledku snížené pracovní produktivity. Výsledky analýz poukazují spíše na zanedbatelný vliv léčby LP TAVNEOS na čerpání nepřímých nákladů v důsledku onemocnění GPA/MPA.

Závěr Ústavu:

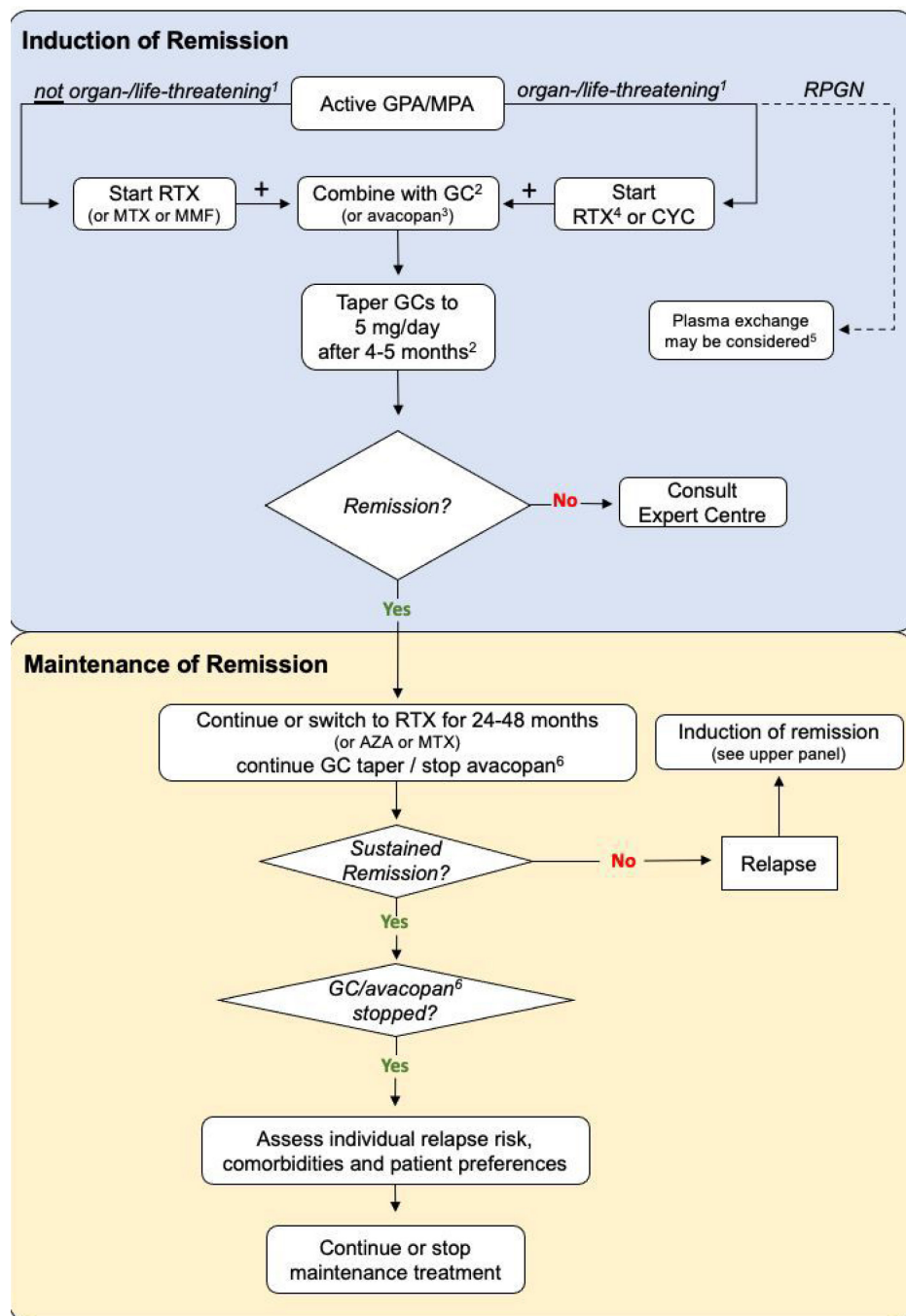
AAV jsou vzácná autoimunní chronická onemocnění spojená se závažnými příznaky, které mohou být až život ohrožující. Vaskulitida spojená s AAV může postihnout různé orgány zahrnující dutiny, ledviny, plíce, břišní dutinu, kůži a klouby. Symptomy onemocnění i nežádoucí účinky léčby mají negativní vliv na každodenní život, včetně schopnosti lidí plně pracovat a zapojit se do rodinného života. V případě postižení ledvin může dojít k rozvoji konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD), které může být život ohrožující. Z dat předložených žadatelem a potvrzených odbornou společností a patientskou organizací lze odvodit negativní dopad onemocnění na zdravotní stav, kvalitu života, pracovní aktivitu i společenský život pacientů. Zavedení léčby AAV má potenciál k posunu tohoto onemocnění z život ohrožujícího do chronického, které je však stále spojeno s vysokou mírou relapsů, orgánového poškození a rozvojem nežádoucích účinků léčby. Proto AAV představuje vysokou zátěž pro zdravotnické systémy. Předložená klinická studie ADVOCATE² prokázala dosažení signifikantně vyššího podílu pacientů léčených AVA v indukční i udržovací fázi, kteří dosáhli a udrželi si remisi onemocnění v 52. týdnu oproti placebo na pozadí imunosupresivní léčby. Analýzy z celospolečenské a vládní perspektivy nicméně pozitivní vliv léčby AVA na čerpání nepřímých nákladů neprokázaly.

Postavení přípravku v managementu léčby

Strategie léčby AAV je určována podle závažnosti, věku pacienta a rozsahu nemoci. Při určování aktivity onemocnění se používají různé skórovací systémy, nejčastěji „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS). Skóre zahrnuje jednak celkové příznaky (teploty, bolesti kloubů aj.) a dále hodnotí osm hlavních orgánových systémů (kůže, sliznice, uši, nos, krk, kardiovaskulární systém, gastrointestinální, renální a nervový systém). Kompletní remise je 0 bodů. Maximum bodů je 68.⁷

Léčba probíhá ve dvou fázích:

Obr. management léčby AAV dle doporučení EULAR⁸



- Indukční fáze^{7,8}** - cílem je potlačit zánět a snížit poškození související s těmito stavy navozením remise onemocnění. Rychlé navození a udržení remise onemocnění je důležité pro snížení rizika poškození orgánů. **Indukční léčba vysokými dávkami GC a CFA (preferováno parenterální podání) nebo RTX** (preferenční volba u relapsu nebo u pacientů s kontraindikací CFA) navodí remisi u více než 90 % nemocných, u 60 % dialyzovaných nemocných může být vzhledem k alespoň částečnému návratu renální funkce dialyzační léčba ukončena. Při závažném nebo rychle progredujícím onemocnění jsou indikovány výměnné plasmaferézy. K navození remise dochází obvykle v období 3-6 měsíců. Nově je v doporučeních EULAR zohledněno, na základě výsledků klinické studie ADVOCATE², podání **AVA místo GC v indukční fázi**.
- Udržovací fáze** – cílem je zabránit recidivě onemocnění. AAV mají značný sklon k relapsům (až 50 % nemocných), takže u většiny pacientů je nutno podávat dlouhodobě udržovací léčbu – **AZA a nízké dávky GC**. Pacienti léčení perorálním CFA mohou ihned pokračovat v terapii AZA, při pulsním podání CFA je doporučován 14denní odstup. **RTX má oproti AZA dokumentovanou vyšší účinnost v udržovací fázi**. V menší míře se v udržovací fázi používá v kombinaci s GC MMF (nižší účinnost oproti AZA) nebo MTX (většinou při intoleranci AZA). V současné době je dle vyjádření odborných společností většina pacientů

v udržovací fázi léčena RTX.^{9–11} Dle aktuálních doporučení je **AVA následně místo GC podáván i v udržovací fázi**. Délka podávání bývá v klinické praxi dle vyjádření odborníků delší než jeden rok. Nahrazuje-li AVA v udržovací fázi GC, které se podávají 24–48 měsíců, může být délka jeho podání obdobná.^{9–11}

Celkovou dobu léčby není snadné určit, je limitována kromě jiného i vedlejšími účinky léků a liší se v závislosti na typu a rozsahu onemocnění.

Sklon k relapsům je výrazně vyšší u pacientů s GPA než u MPA. K léčbě relapsu je nutné přistupovat podle toho, zda se jedná o „menší recidivu“ (teploty, vzestup CRP, změny na úrovni ANCA nebo kožní projevy), ta je léčena zpravidla jen navýšením dávek léků, které jsou nastaveny při udržovací léčbě. Jedná-li se o „větší recidivu“, která se projevuje poškozením plic (s plicní hemoragií či infiltrací) nebo poškozením ledvin (se zhoršením renálních funkcí), pak je nutné postupovat jako u indukční léčby.⁷

AVA má stejné postavení v léčbě v rámci indukční i udržovací fáze také dle klinických doporučení KDIGO, která specifikují, že AVA lze použít jako alternativu GC. Pro pacienty se zvýšeným rizikem toxicity GC bude mít AVA pravděpodobně největší přínos. Pacienti s nižším GFR mohou mít prospěch při léčbě AVA z většího obnovení GFR.¹⁸ AVA je rovněž doporučen k léčbě GPA/MPA konsenzem kanadských odborníků CANVAS (Canadian Vasculitis Research Network).

Závěr Ústavu:

AVA je součástí managementu léčby AAV a nahrazuje GC v kombinaci s RTX nebo CFA v indukční léčbě a v kombinaci s RTX nebo AZA v udržovací léčbě. Zahraniční doporučení preferují použití AVA u pacientů s vyšším rizikem rozvoje nežádoucích účinků při léčbě GC a také z důvodu rychlejší obnovy ledvinových funkcí ve srovnání s GC, což může v konečném důsledku vést ke zlepšení kvality života^{8,18}.

Identifikace relevantních komparátorů

Relevantním komparátorem jsou dle linie léčby:

Indukční fáze – **GC** (prednison nebo jeho ekvivalent jiného GC, které jsou terapeuticky zaměnitelné), v režimu s RTX nebo CFA. Při plicním postižení dominuje dle vyjádření ČPFS a ČNS i.v. CFA (70 %), RTX (30 %). Při kloubním postižení dominuje dle vyjádření ČRS v indukční fázi RTX (stejně jako v udržovací). CFA je volen také při závažnějším poškození ledvin.^{9–11}

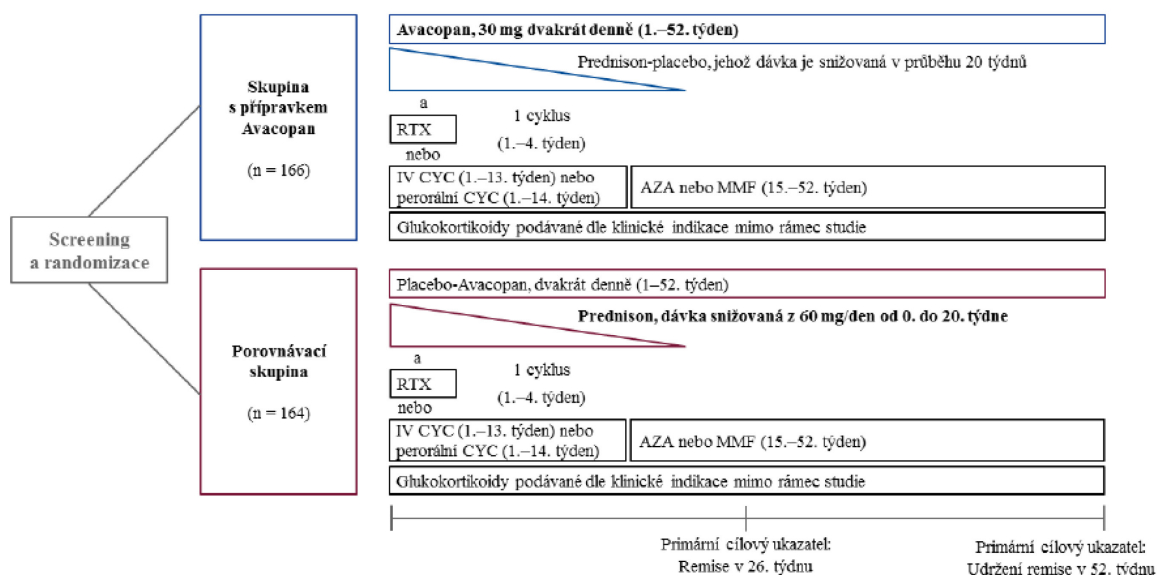
Udržovací fáze – **GC** v režimu s RTX (preferenční) nebo AZA.

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Studie **ADVOCATE, 2021²** byla mezinárodní, randomizovaná (1:1), dvojitě zaslepená, dvojitým placebem kontrolovaná klinická studie fáze III, jejímž cílem bylo srovnání účinnosti a bezpečnosti AVA vs. GC (prednison) na pozadí imunosupresivní léčby, při dosažení a udržení remise u pacientů s GPA/MPA (s nově diagnostikovaným nebo relabovaným onemocněním, n=331). Většina pacientů byla nově diagnostikována (69,4 %), s relapsem onemocnění byla necelá třetina (30,6 %), více než polovina pacientů měla GPA (54,8 %), MPA (45,2 %), většina pacientů měla renální vaskulitidu (81,2 %).

Obr. Uspořádání studie ADVOCATE



Intervence: AVA v dávce 30 mg perorálně 2x denně nebo placebo odpovídající prednisonu podávány po dobu 52 týdnů s následným 8týdenním sledováním. Prednison (60 mg denně perorálně) nebo placebo odpovídající AVA byly podávány ve snižující se dávce po dobu 20 týdnů (podávání ukončeno v 21. týdnu). Na pozadí pacienti v obou ramenech dostávali SoC (intravenózní nebo perorální CFA následovaný AZA nebo intravenózní RTX v indukční fázi, bez následné udržovací léčby) po dobu 52 týdnů s 8týdenním sledováním.

Při první infuzi RTX bylo před zahájením infuze podáváno 100 mg methylprednisolonu nebo jiného odpovídajícího léku. Pro druhou, třetí a čtvrtou infuzi RTX byla povolena premedikace GC.

Pacienti mohli rovněž dostávat neprotokolově specifikované nízké dávky perorálních GC (10 mg denně nebo méně) pro léčbu adrenální insuficience nebo alergické reakce nebo při zhoršení onemocnění (i.v., p.o nebo obojí).

Primární cíl: podíl pacientů, kteří dosáhli remise onemocnění v 26. týdnu (BVAS 0 a žádné GC během 4 týdnů před týdnem 26) a trvalou remisi onemocnění v 52. týdnu (BVAS 0 a žádné GC během 4 týdnů před týdnem 26 a bez relapsu v týdnu 52 a BVAS 0 a neužívání glukokortikoidů k léčbě vaskulitidy spojené s ANCA během 4 týdnů před 52. týdnem).

Klíčové sekundární cíle: Index toxicity GC (GTI) během prvních 26 týdnů, změna v hodnocení HRQoL (SF-36, verze 2), změna EQ-5D [EQ-5D-5L] a vizuální analogová škála EQ [VAS]), podíl pacientů s relapsem onemocnění, změna od baseline eGFR.

Oba primární cíle byly testovány na non-inferioritu a následně na superioritu.

Výsledky: demografické a klinické charakteristiky byly mezi oběma rameny vyvážené. Průměrné BVAS na počátku studie bylo v obou skupinách 16. V obou ramenech průměrně 2/3 pacientů dostávali RTX a 1/3 CFA. Podíl pacientů užívajících GC jako souběžnou léčbu, tj. GC nebyly podávány v rámci studie, byl 86 % v rameni AVA a 91 % v rameni s prednisone. Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu byl 15,7 % v rameni AVA a 17,6 % v rameni komparátoru.

Tab. Výsledky pro primární cíl (ITT populace)

	AVA (n=166)	Prednison (n=164)	Odhadovaný procentuální rozdíl v % (95 % CI)	Hodnota P pro rozdíl mezi rameny
Remise v týdnu 26, n (%)	120 (72,3)	115 (70,1)	3,4 (–6,0 až 12,8)	Potvrzena non-inferiorita (P<0,001), P=0,24 pro superioritu

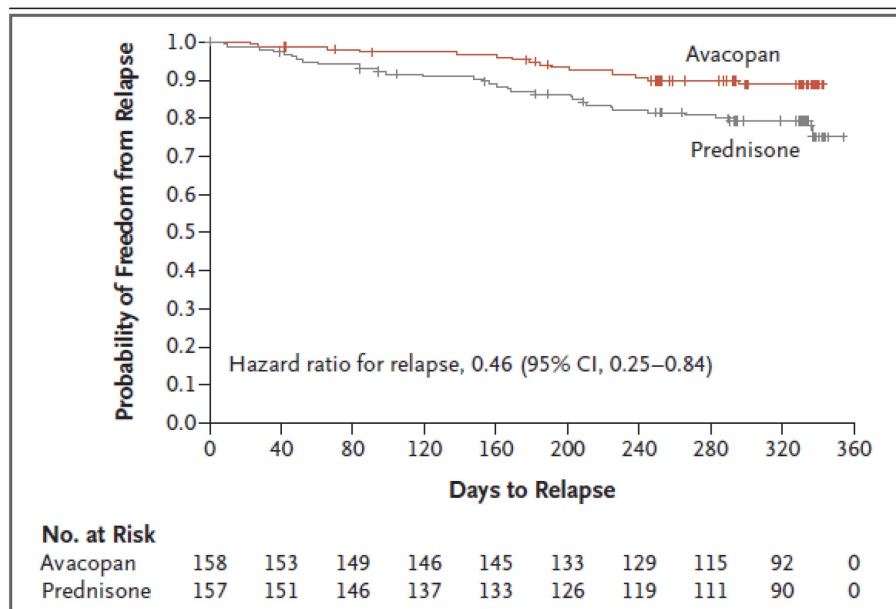
Trvalá remise v týdnu 52, n (%)	109 (65,7)	90 (54,9)	12,5 (2,6 až 22,3)	potvrzena non-inferiorita (P<0,001), Potvrzena superiorita (P=0,007)
---------------------------------	------------	-----------	--------------------	---

Obr. Výsledky pro klíčové sekundární cíle - Index toxicity glukokortikoidů v rámci studie fáze 3 ADVOCATE (populace intent-to-treat)

	Prednisone (N=164)	Avacopan (N=166)	Difference Avacopan minus Prednisone (95% Confidence Interval)
Glucocorticoid Toxicity Index Cumulative Worsening Score			
Week 13 (LSM ± SEM)	36.6 ± 3.41 (n=161)	25.7 ± 3.40 (n=160)	-11.0 (-19.7 to -2.2)
Week 26 (LSM ± SEM)	56.6 ± 3.45 (n=153)	39.7 ± 3.43 (n=154)	-16.8 (-25.6 to -8.0)
Glucocorticoid Toxicity Index Aggregate Improvement Score			
Week 13 (LSM ± SEM)	23.2 ± 3.46 (n=161)	9.9 ± 3.45 (n=160)	-13.3 (-22.2 to -4.4)
Week 26 (LSM ± SEM)	23.4 ± 3.50 (n=153)	11.2 ± 3.48 (n=154)	-12.1 (-21.1 to -3.2)
Estimated Glomerular Filtration Rate (mL/min/1.73 m²) in patients with renal disease at baseline based on Birmingham Vasculitis Activity Score			
Baseline (mean ± SEM)	45.6 ± 2.36 (n=134)	44.6 ± 2.42 (n=131)	
Change from baseline to week 26 (LSM ± SEM)	2.9 ± 1.03 (n=127)	5.8 ± 1.04 (n=121)	2.9 (0.1 to 5.8)
Change from baseline to week 52 (LSM ± SEM)	4.1 ± 1.03 (n=125)	7.3 ± 1.05 (n=119)	3.2 (0.3 to 6.1)

Dle Kaplan-Meier analýzy byla predikce relapsu v horizontu jednoho roku v rameni AVA 10,1 %, v rameni s prednisonem 21,0 %, celkový poměr rizik byl 0,46 (95 % CI: 0,25-0,84). Pacienti v rameni AVA měli tedy pravděpodobnost relapsu o 54 % nižší ve srovnání s ramenem s prednisonem.

Obr. Kaplan-Meier křivka pro dobu do relapsu



Průměrná kumulativní dávka prednisonu nebo jeho ekvivalentu během léčby byla $1675,5 \pm 2812,55$ mg ve skupině s AVA ve srovnání s $3846,9 \pm 1912,90$ mg ve skupině s prednisonem. Průměrná spotřeba nestudijních GC (GC mimo protokol studie) během léčebného období byla 1 349 mg ve skupině s AVA ve srovnání s 1 265 mg ve skupině s prednisonem.

Výsledky účinnosti byly podobné i pro před-definované podskupiny pacientů podle typu AAV (GPA/MPA), nově diagnostikované a po relapsu nebo podle přítomnosti protilátek (PR3 nebo MPO).

Bezpečnost:

Celkový podíl nežádoucích účinků (NÚ) byl v obou ramenech velmi podobný (98,8 % u AVA, 98,2 % u prednisonu). Nejběžnějším NÚ u AVA byla nauzea, u prednisonu periferní edém. V rameni AVA bylo zjištěno 116 závažných NÚ a 166 v rameni s prednisonem. Nejčastější závažný NÚ bylo zhoršení vaskulitidy (10,2 % v rameni AVA vs. 14,0 % v rameni s prednisonem). Procento pacientů se závažnými NÚ (s výjimkou příhod vaskulitidy) bylo 37,3 % v rameni AVA vs. 39,0 % v rameni s prednisonem.

V rameni AVA došlo ke dvěma úmrtím (v důsledku zhoršení vaskulitidy a pneumonie), v rameni s prednisonem ke čtyřem úmrtím (generalizovaná plísňová infekce, infekční pleurální výpotek, akutní infarkt myokardu a úmrtí z neznámé příčiny). Výskyt infekcí různé závažnosti byl v rameni AVA nižší 68,1 % vs. 75,6 %.

U 9 pacientů v rameni AVA a u 6 pacientů rameni s prednisonem se vyskytly závažné NÚ spočívající v abnormalitě při vyšetření jaterních funkcí. Všechny příhody ustoupily po vysazení AVA a dalších potenciálně hepatotoxických léčiv. Výskyt NÚ pravděpodobně souvisejících s glukokortikoidy na základě kritérií Evropské ligy proti revmatismu byl 66,3 % v rameni AVA a 80,5 % v rameni s prednisonem (rozdíl -14,2procentního bodu; 95 % CI, -23,7 až -3,8).

Klinická data pro podání AVA v delším časovém horizontu než 52 týdnů jsou omezená. Zatím dostupná data pochází z multicentrické retrospektivní studie **Ford J et al. 2024²³** z USA, v níž bylo sledováno 15 pacientů s AVV léčených AVA po průměrnou dobu 96 týdnů. Většina dostávala v indukční i udržovací fázi RTX, remise bylo v týdnu 26 dosaženo u 13/15 pacientů a v týdnu 52 u 15/15. 80 % pacientů z důvodu rozhodnutí lékaře nebo pacienta pokračovalo v užívání AVA a 20 % pacientů pokračovalo v užívání AVA z důvodu nemožnosti podávat v udržovací fázi RTX. U 8/15 pacientů byla léčba AVA ukončena po mediánu (IQR) trvání 63 (7) týdnů, u 7/15 pacientů stále probíhá užívání AVA v mediánu (IQR) trvání 99 (29) týdnů, kdy byly poslední údaje shromážděny. Během průměrné doby sledování 96 týdnů se u 1 pacienta vyskytl relaps AAV a u žádného z nich nedošlo k progresi ESKD. Nejčastěji

hlášenými nežádoucími účinky byly infekce, včetně 5 infekcí vyžadujících hospitalizaci. Žádný pacient nemusel během sledování přerušit podávání AVP z důvodu abnormálních hodnot jaterních funkcí.

Závěr Ústavu ke komparativní účinnosti a bezpečnosti

Klinická studie ADVOCATE² prokázala non-inferioritu AVA oproti prednisonu v 26. týdnu léčby v dosažení remise onemocnění a superioritu po 52 týdnech léčby v udržení trvalé remise u pacientů s GPA/MPA léčených na pozadí imunosupresivní léčbou. Výsledky účinnosti jsou podpořeny i výsledky klíčových sekundárních cílů, především snížením kumulativní dávky GC mezi AVA a kontrolním ramenem. Pacienti v obou ramenech mohli dostávat neprotokolově specifikované nízké dávky perorálních GC (10 mg denně nebo méně) pro léčbu adrenální insuficience nebo alergické reakce nebo při zhoršení onemocnění (i.v., p.o nebo obojí), tyto byly zahrnuty do celkové spotřeby GC v každém rameni. Tento rozdíl byl při hodnocení EMA²⁴ označen jako klinicky významný.

Bezpečnostní profil AVA se jeví příznivější ve srovnání s prednisonem. Počet závažných NÚ (s výjimkou případů zhoršení vaskulitidy) byl o 33 % vyšší v rameni s prednisonem než v rameni s AVA, což odpovídá vyšší expozici glukokortikoidům v tomto rameni. V rameni s prednisonem bylo více úmrtí, život ohrožujících nebo závažných NÚ a infekcí než v rameni s AVA. Zatím jsou k dispozici jen omezená data o užívání AVA po dobu delší než 52 týdnů pro účely udržení remise. Zatím získaná data naznačují dobrou kontrolu udržení remise a dobrý bezpečnostní profil.²³

S ohledem na omezené možnosti léčby pacientů s AAV a vysoké zatížení pacientů s AAV nežádoucími účinky léčby GC²², by mohlo být v klinické praxi přínosné, mít k dispozici alternativu k GC s odlišným bezpečnostním profilem.

Ústav pro úplnost uvádí výsledky hodnocení úhrady AVA zahraničními HTA agenturami:

NICE (National Institute for Health and Care Excellence)²⁵ – schválen 2022 (bez omezení délky léčby).

HAS (Haute Autorité de Santé)²⁶ – schválen 2022 v souladu se registrovanou indikací.

IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)²⁷ – schválen 2022.

CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)²⁸ – nedoporučen, protože RTX nebyl zahrnut do udržovací terapie, není nákladově efektivní.

SMC (Scottish Medicines Consortium)²⁹ – schválen 2023

NHCI (National Health Care Institute)³⁰ – schválen 2022 pro druhou linii léčby.

Polská agentura AOTMiT (2024) nedoporučuje zahrnout LP TAVNEOS k úhradě, protože náklady na terapii zahrnující LP TAVNEOS jsou mnohonásobně vyšší než náklady na standardní léčbu s GC.³¹

Portugalská agentura INFARMED (2025) schválila AVA na základě výsledků farmakoterapeutického a ekonomického hodnocení a po vyjednání dohody s držitelem.³²

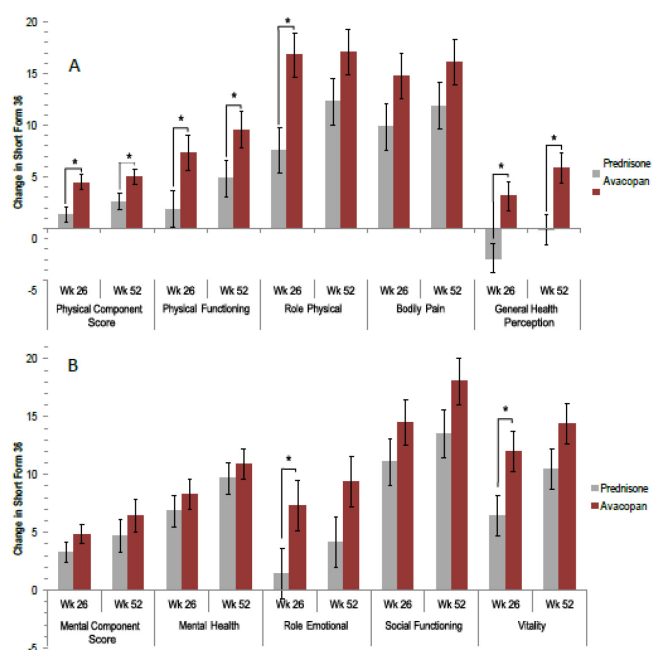
Dánská agentura (2023) nedoporučila LP TAVNEOS ke schválení, protože v dánské klinické praxi existují dobré zkušenosti s postupným snižováním užívání GC. Proto není jisté, jaký přínos bude mít přidání AVA pro pacienty. Zároveň je AVA podstatně dražší než současná léčba³³.

Ústav nedohledal informace o výsledcích hodnocení AVA v Rakousku, ve Švédsku, v Norsku, na Slovensku, v Maďarsku ani v Řecku.

Důkazy o přínosech v parametrech kvality života pacienta

AAV jsou chronická onemocnění s významným negativním dopadem na kvalitu života, zaměstnanost a pracovní aktivitu, a to i v případě, že pacienti dosáhnou remise.¹³ Kvalita života byla hodnocena v podkladové studii ADVOCATE² v rámci sekundárních cílů pomocí dotazníků SF-36 a EQ-5D-5L. V dotazníku SF-36 bylo zjištěno signifikantní zlepšení v doménách fyzické komponenty (PCS – Physical Component Score), funkčnosti a obecného pocitu zdraví v týdnu 26 i 52. Mezi oběma rameny byly zjištěny numerické rozdíly ve prospěch AVA i v dalších doménách (mentální, emoční, vitality), ale rozdíly nebyly signifikantní. Výsledky celkového skóre SF-36 nejsou k dispozici.

Obr. Výsledky dotazníku SF-36



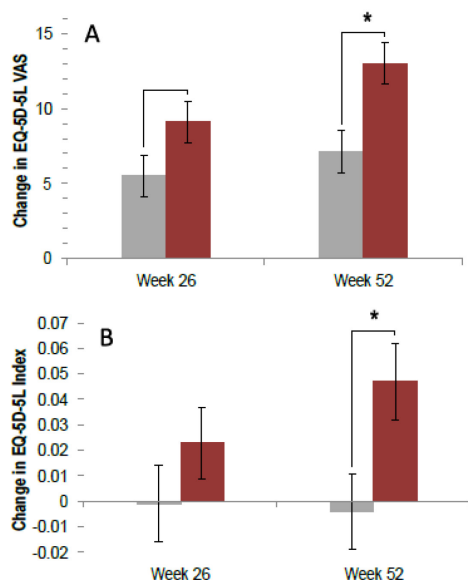
- A. Change from baseline to week 26 and week 52 in health-related quality of life measurements based on the Medical Outcomes Study Short Form 36 version 2 Physical Component Score, individual physical component domains, and General Health Perception
- B. Change from baseline to week 26 and week 52 in health-related quality of life measurements based on the Medical Outcomes Study Short Form 36 version 2 Mental Component Score, and individual mental component domains.

Data are presented as least squares means $\pm$ standard error of the means.

* Indicates where 95% confidence intervals of the differences between the avacopan and prednisone group do not include 0. The two treatment groups were compared by mixed effects model for repeated measures analysis with treatment group, study visit, treatment-by-visit interaction, and randomization stratum as factors and baseline as covariate.

Ve studii ADVOCATE bylo zjištěno, že léčba režimem AVA vedla k významně vyššímu skóre EQ-5D VAS v 52. týdnu ve srovnání s ramenem prednisonu.

Obr. Výsledky dotazníku EQ-5D-5L



A. Change from baseline to week 26 and week 52 in health-related quality of life measurement EQ-5D-5L visual analogue scale (VAS)
 B. Change from baseline to week 26 and 52 in health-related quality of life measurement EQ-5D-5L index.

Data are presented as least squares means $\pm$ standard error of the means.

* Indicates where 95% confidence intervals of the differences between the avacopan and prednisone group do not include 0. The two treatment groups were compared by mixed effects model for repeated measures analysis with treatment group, study visit, treatment-by-visit interaction, and randomization stratum as factors and baseline as covariate.

Závěr Ústavu:

V rámci hodnocení kvality života prostřednictvím dotazníku SF-36 bylo zjištěno signifikantní zlepšení v doménách týkající se funkčnosti a celkového zdraví. Celkové vyhodnocení dotazníku SF-36 nebylo provedeno. Signifikantní zlepšení v týdnu 52 bylo zjištěno v dotazníku EQ-5D-5L. Ve studii však nebyl definován minimální klinicky významný rozdíl, proto z prezentovaných výsledků nelze klinickou významnost zjištěných rozdílů posoudit.

Údaje z klinické praxe

Data o českých pacientech s AAV jsou součástí observační retrospektivní kohortové studie **Gisslander E et al., 2023⁴**, která spojuje data 6 národních registrů v EU. Údaje pro ČR pochází z roku 2013 z Národního klinického registru ANCA-asociovaných vaskulitid, ale pouze z 1 centra (n= 335 pacientů s AAV), z toho mělo 143 (42,7 %) pacientů diagnózu GPA, 178 (50,4 %) MPA, ostatní měly EGPA (Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis) nebo nespecifikovanou formu AAV. Průměrný věk při stanovení diagnózy je 60 let, ženy a muži jsou zastoupeni rovnoměrně (ženy 49,6 %, muži 50,4 %). Nejvíce postiženými orgány byly ledviny (93,4 %) a skoro polovina (48,2 %) měla postižené plíce. Údaje o léčbě v ČR nejsou uvedeny, pouze podíl pacientů užívajících GC /91,2 %) a podíl pacientů, kteří podstoupili plazmaferézu (31,1 %). Aktuální data o způsobu léčby pacientů v ČR uvádí vyjádření odborných společností, z nichž vyplývá, že většina pacientů je v současné době léčena v indukční i udržovací fázi CFA nebo RTX v kombinaci s GC. Žádný pacient zatím není léčen AVA.^{9–11}

Data z klinické praxe dokumentující účinnost a bezpečnost AVA u pacientů s AAV pochází z multicentrické observační studie **Zimmermann J et al., 2024** provedené v Německu³. Do analýzy bylo zahrnuto celkem 39 pacientů s průměrnou dobou sledování 41 týdnů (rozmezí 12-56 týdnů) a průměrným vstupním skóre BVAS 17 bodů. Postižení ledvin bylo pozorováno u 85 % pacientů. Většina pacientů dostávala v indukční i udržovací fázi RTX. Remise bylo dosaženo u 87,5 % (28/32) pacientů po 6 měsících léčby a trvalé remise v 91 % (21/23) po 12 měsících léčby. Průměrná kumulativní dávka prednisolonu na pacienta byla 3090 mg (n=39). Při vyloučení relapsů, byla průměrná dávka 2688 mg (n=35). Z 39 pacientů se u 14 (36 %) vyskytl alespoň 1 závažný nežádoucí účinek, přičemž ve 3 případech (8 %) byly klasifikovány jako život ohrožující. Jeden pacient zemřel z neznámé příčiny. Infekce se vyskytly

u 14 pacientů (36 %), z toho u 6 pacientů, (15 %) klasifikovány jako „závažné“. Potenciální GS asociované nežádoucí účinky (kardiovaskulární, infekční, endokrinní, metabolické) byly pozorovány u 24 pacientů (62 %).

Závěr Ústavu:

Data z klinické praxe o účinnosti a bezpečnosti AVA jsou zatím omezeného rozsahu, ale účinností i bezpečností profil je podobný jako v registrační studii. Vyšší kumulativní dávka GC oproti studii ADVOCATE může být způsobena nedostatečným povědomím lékařů i pacientů o GC šetřícím účinku AVA.

Limitace klinické evidence

Významnou limitací klinické studie ADVOCATE² je skutečnost, že RTX nebyl použit v udržovací léčbě (standard udržovací léčby dle platných klinických doporučení i vyjádření odborníků v rámci tohoto správního řízení)^{8–11}. Důvodem je však fakt, že RTX nebyl schválen jako standard udržovací terapie v době, kdy byl vypracováván protokol studie ADVOCATE. Z použití RTX v iniciační fázi léčby lze však odvodit, že kombinace AVA a RTX v udržovací fázi nepřinese další bezpečnostní rizika a lze očekávat lepší celkový efekt léčby ve srovnání s použitím AZA v udržovací fázi, protože RTX má ve srovnání s AZA dokumentovanou vyšší účinnost.^{7,8,18} Použití AVA v kombinaci s RTX v rámci udržovací léčby potvrdil i panel expertů (předloženo v režimu obchodního tajemství).

Dalším omezením je používání imunosupresiv, která nebyla součástí studie (u 19,7 % pacientů) a GC (u 89,1 % pacientů) během studie. Pacienti v obou ramenech mohli dostávat neprotokolově specifikované nízké dávky perorálních GC (10 mg denně nebo méně) pro léčbu adrenální insuficience nebo alergické reakce nebo při zhoršení onemocnění (i.v., p.o nebo obojí), tyto byly zahrnuty do celkové spotřeby GC v každém rameni. Užívání nestudijních léků je problematické pro kvantifikaci účinku samotného AVA. S ohledem na to, že nestudijní medikaci užívali pacienti v obou ramenech, lze konzervativně předpokládat, že tato skutečnost nemá zásadní vliv na výsledky komparativní účinnosti a bezpečnosti.

Vzhledem k délce podání AVA omezené na dobu 52 týdnů je další nejistotou účinnost AVA (snížení míry relapsů) z dlouhodobého hlediska, tzn. po jeho vysazení. Validní klinické důkazy jsou dostupné pouze pro podání v horizontu 52 týdnů. Klinická data pro použití delší než 52 týdnů jsou zatím velice omezená. ČSPF uvedla, že pokud udržovací léčba GC trvá 24-48 měsíců, tak není důvod, aby léčba AVA byla ukončena po 12 měsících. ČNS a ČRS uvažují i o delší době podávání, pokud není možné podat v udržovací fázi RTX. Tato tvrzení však nebyla podložena validní klinickou evidencí.^{8–11,18}

Limitací klinické studie ADVOCATE je rovněž skutečnost, že GC nebyly podávány v souladu s klinickou praxí (s postupným snižováním dávky na 5 mg/den po celou dobu udržovací fáze, tj. do 52. týdne). Jejich podání ve studii bylo ukončeno ve 20. týdnu dávkou 5 mg/den a od 21. týdne pacienti v rameni prednisonu neužívali dle protokolu žádné GC, ale v klinické praxi jsou GC podávány v nízké dávce 5 mg minimálně do 52. týdne.^{7,8,18} Ústav však tuto změnu režimu podávání GC nepovažuje za zásadní pro ovlivnění konečných výsledků.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obsahem léčivé látky avakopan v léčbě aktivní a závažné granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny **zařadil**.

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

Nebyla identifikována.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

60,0000 mg

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky avakopan byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě definované denní dávky (DDD) stanovené Světovou zdravotnickou organizací (WHO). ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ³⁴	Doporučené dávkování dle SmPC
avakopan	L04AJ05	60,0000	2xdenně	60 mg	30 mg (3 tvrdé tobolky po 10 mg) 2x denně perorálně

Podle SmPC¹ je doporučené dávkování 30 mg (3 tvrdé tobolky po 10 mg) 2x denně perorálně. Stejné dávkování bylo použito v registrační studii.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD ve výši 60,00 mg, frekvence dávkování 2xdenně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady

Návrh žadatele

Nepožaduje.

Posouzení Ústavu

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

Dopady léčby na systém sociálního zabezpečení

Žadatel odkazuje na data z ČSSZ z roku 2023, která evidují celkem 36 ukončených případů dočasné pracovní neschopnosti v diagnóze GPA, průměrná délka pracovní neschopnosti byla 128 dní a průměrná výše vyplacené nemocenské dávky činila 70 289 Kč. ČSSZ rovněž poskytla informace o přiznaných invalidních důchodech. Tyto údaje jsou sledovány jen na třetí úrovni MKN klasifikace, tedy souhrnně pro diagnózu M31 (jiné nekrotizující

vaskulopatie). V roce 2023 byl invalidní důchod vyplacen 86 pacientům v I. stupni invalidity v průměrné výši 9 685 Kč, 71 pacientům ve II. stupni invalidity v průměrné výši 11 412 Kč a 129 pacientům ve III. stupni invalidity v průměrné výši 17 014 Kč (viz. Strukturované podání).

Vliv léčby LP TAVNEOS na čerpání nákladů ze systému sociálního zabezpečení spolu s nerealizovanými příjmy státu v důsledku snížené pracovní produktivity byl modelován ve scénáři farmakoeconomických analýz z vládní perspektivy. Výsledky analýz poukazují spíše na zanedbatelný vliv léčby LP TAVNEOS na čerpání nepřímých nákladů v důsledku onemocnění GPA/MPA.

Závěr Ústavu:

AAV jsou obvykle diagnostikovány u pacientů v produktivním věku a dle dat ČSSZ onemocnění vede u části pacientů k omezení pracovní činnosti až invaliditě.

V současné době nejsou k dispozici žádná data, která by dokládala vliv léčby LP TAVNEOS na zatížení systému sociálního zabezpečení v ČR. Ústav na základě podkladů shromážděných ve spise konstatuje, že pokud je terapie posuzovaného onemocnění zahájena včas, lze předpokládat, že pacient bude v menší míře zatížen relapsy, sníží se jeho morbidita a tím i čerpání prostředků ze sociálních dávek a veřejného zdravotního pojištění. Tyto závěry však Ústav nemá podložené relevantními poklady, jedná se o předpoklad na základě prokázaného benefitu AVA na zvýšenou míru dosažení a udržení remise onemocnění ve srovnání ve současném standardem léčby.

Výsledky analýz z vládní perspektivy nicméně pozitivní vliv léčby LP TAVNEOS na čerpání nepřímých nákladů ze systému sociálního zabezpečení neprokázaly.

Reálné možnosti zajištění léčby – síť poskytovatelů

Nejčastěji postiženými orgány bývají u AAV plíce a dýchací cesty, ORL oblast a ledviny. Pacienti se již dnes při potvrzení diagnózy AVV dostávají do péče specializovaných nefrologů, pneumologů, imunologů či revmatologů.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

LP podléhá regulaci maximální cenou.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek je zařazen do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky avakopan v léčbě aktivní a závažné granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku TAVNEOS 10MG CPS DUR 180 a je ve výši 4 304,8501 Kč za ODTD.

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

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2025 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2025.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
avakopan	60,0000 mg	TAVNEOS 10MG CPS DUR 180	129145,50402390 Kč	30,00000000	Finsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **avakopan** (ODTD 60 mg)

Frekvence dávkování: 3 tbl o síle 10 mg 2x denně

Interval: od 5 mg do 20 mg

60 mg (ODTD) 4304,8501 Kč (129145,50402390 Kč/30,00000000)

10 mg (výchozí pro ODTD) 717,4750 Kč (4304,8501 Kč/60*10)

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

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

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 0,69 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Nizozemsku a Rakousku.

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

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

Léčivá látka avakopan není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Informativní přepočet 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)
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180	133 337,37	129 145,50	148 496,78

Informativní přepočet 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

Na základě hodnocení posuzovaného léčivého přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 13. 2. 2025 Ústav obdržel odpověď žadatele na výzvu k součinnosti (č. j. sukl55474/2025). Dne 28. 3. 2025 (č. j. sukl111944/2025) a 6. 6. 2025 (č. j. sukl222541/2025) Ústav vložil do spisu aktualizované farmakoekonomické analýzy v rámci vyjádření žadatele k první hodnotící zprávě. Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám.

Analýza nákladové efektivity z perspektivy veřejného zdravotního pojištění

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity LP TAVNEOS (avakopan – AVA) v kombinaci s cyklofosfamidem (CFA) nebo rituximabem (RTX) ve srovnání s komparátorem kombinace CFA + glukokortikoidy (GC) a kombinace RTX + GC v indikaci aktivní a závažná granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou u populace dospělých pacientů byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl Markovův model, celoživotní (40 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie ADVOCATE, Jayne et al., 2021². Údaje o kvalitě života pacientů pocházely rovněž ze studie ADVOCATE, Jayne et al., 2021², kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 4.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 4.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 4.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, administraci, hospitalizaci, management onemocnění a terminální stádium selhání ledvin. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, studie ADVOCATE², NICE TA308³⁵ a NICE TA623³⁶ a náklady na hodnocený přípravek představovaly 148 715,83 Kč/balení o velikosti 180 tablet (návrh žadatele, vyšší než kalkulace Ústavu).

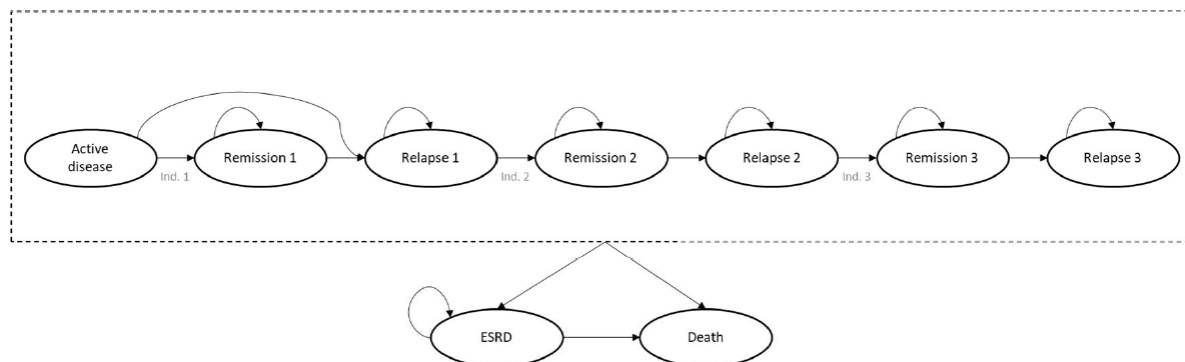
V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 3 091 406 Kč/QALY ve srovnání s CFA + GC a 2 999 731 Kč/QALY ve srovnání s RTX + GC. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model

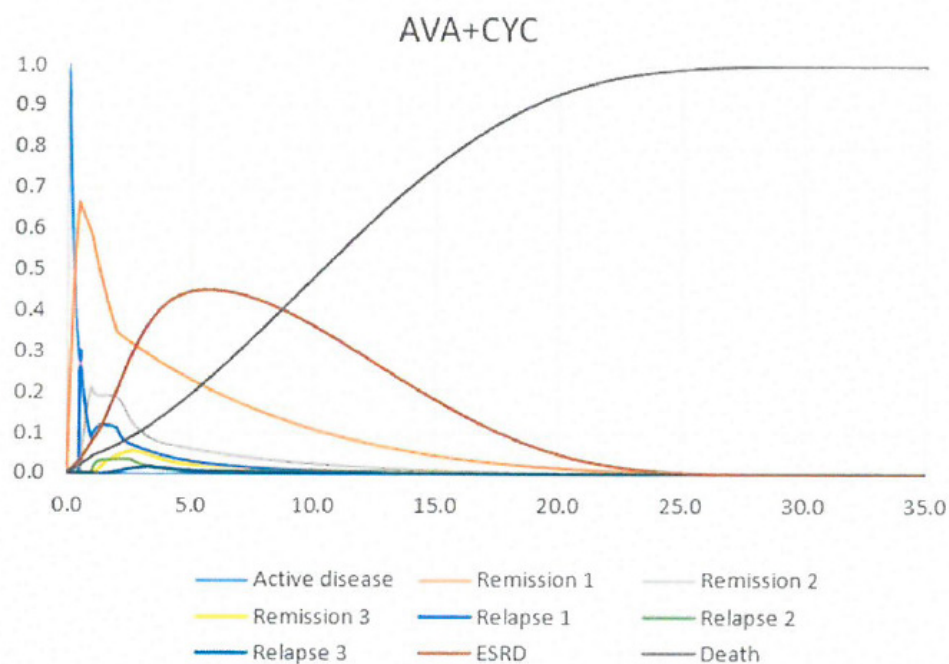
Farmakoekonomický model sestával z 9 zdravotních stavů: aktivní onemocnění, 3 remise, 3 relapsy, terminální stádium onemocnění ledvin (ESRD) a smrt. Všichni pacienti do modelu vstupovali ve stavu „aktivní onemocnění“, kde obdrželi první cyklus indukční terapie. V závislosti na odpovědi na léčbu se poté pacienti přesunuli buď do stavu „remise 1“, nebo „relaps 1“. Ve zdravotních stavech „relaps“ pacienti dostávali další cykly indukční terapie. V případě, že ve stavu „aktivní onemocnění“ pacient neodpověděl na první indukční terapii přechodem do stavu „remise 1“ nebo na následnou indukční terapii ve stavu „relaps 1“ přechodem do stavu „remise 2“, další cyklus indukční terapie u něj již v daném zdravotním stavu nebyl zahájen. Po ukončení indukční terapie byla u pacientů v remisi podávána udržovací terapie (maximálně do dosažení 24 měsíců od zahájení indukční terapie). K rozvoji ESRD mohlo dojít kdykoliv v průběhu pacientova života.

Obrázek: Schéma farmakoekonomického modelu dle žadatele

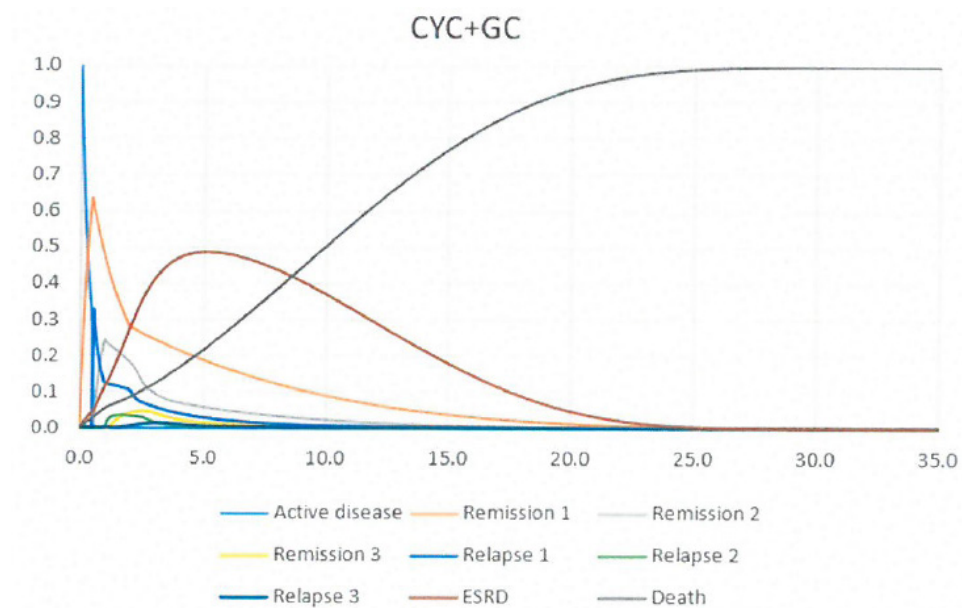


Níže Ústav uvádí grafy Markovových stop, zobrazující podíly pacientů v čase (v letech) v jednotlivých zdravotních stavech. Z grafů lze vyčíst, že se v rameni hodnocené intervence po zahájení indukční léčby dostává do zdravotního stavu „remise 1“ více pacientů než v rameni komparátoru a zůstávají zde delší dobu. V rameni komparátoru naproti tomu více pacientů přechází do stavu „relaps 1“ (přestože tyto rozdíly nejsou vizuálně příliš patrné). Dle grafů dále v rameni hodnocené intervence dochází k nižšímu výskytu ESRD a rozvíjí se v průměru pomaleji.

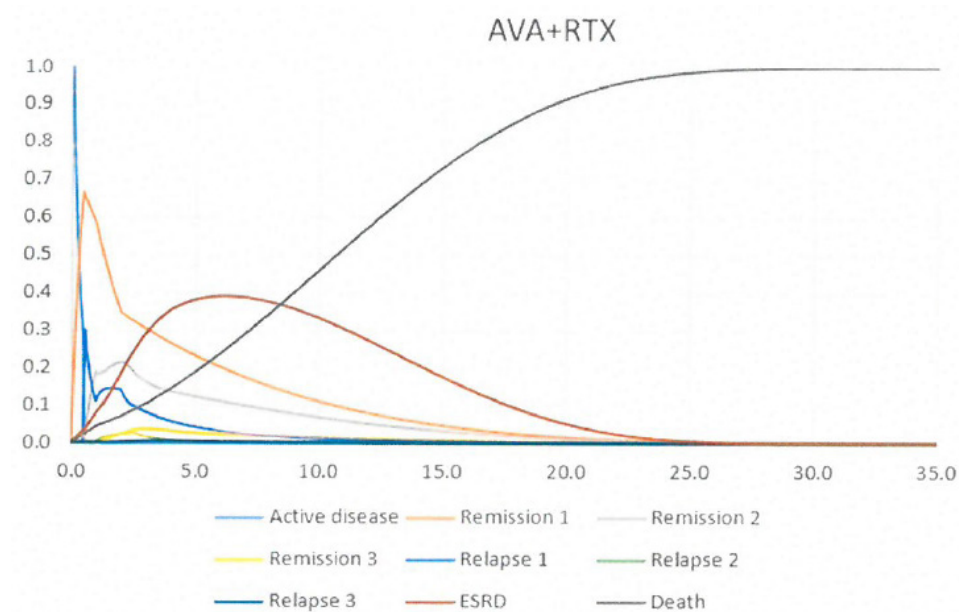
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno AVA + CFA



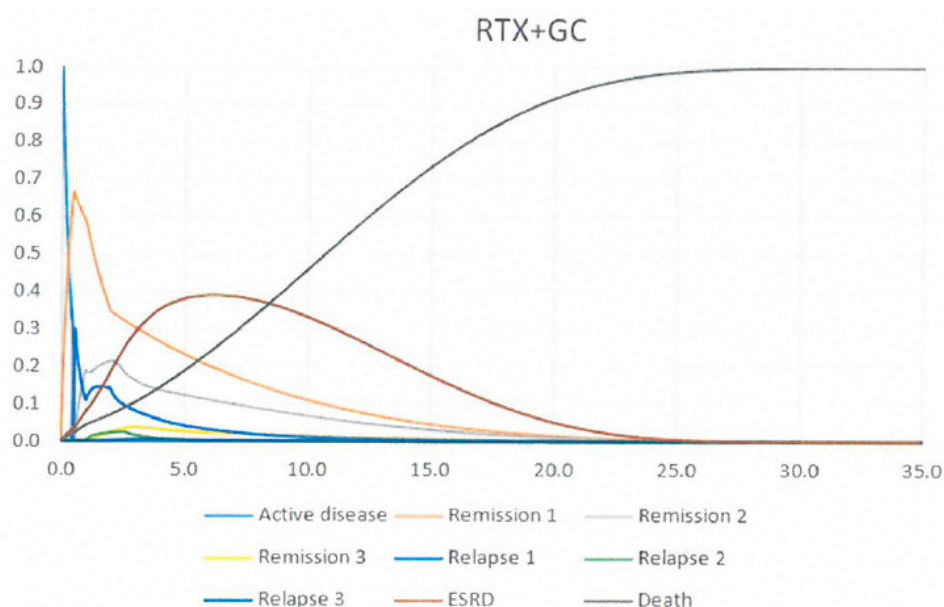
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno CFA + GC



Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno AVA + RTX



Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno RTX + GC



Definice remise

Ve studii ADVOCATE² byla remise definována jako BVAS = 0 a zároveň žádné užívání glukokortikoidů v průběhu posledních 4 týdnů šestiměsíční indukční terapie. V rámci strukturovaného podání bylo uvedeno, že zdravotní stav remise byl definován v souladu se studií ADVOCATE, a sice jako pacienti s BVAS > 0. V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel ozřejmil, že v rámci strukturovaného podání byla definice remise uvedena chybně a správně se jedná o pacienti s BVAS = 0. Ústav tuto definici zdravotního stavu remise akceptuje.

Pravděpodobnost přechodu z 2. a 3. remise

V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel detailně osvětlil, jakými výpočty byly získány přechodové pravděpodobnosti ze zdravotního stavu 2. a 3. remise do relapsu. V případě ramene komparátoru byly pro odvození použity údaje o podílu pacientů v remisi ve 26. a 52. týdnu studie ADVOCATE², kteří patřili do podskupiny pacientů vstupujících do studie po relapsu. V případě ramene hodnocené intervence pak na tyto přechodové pravděpodobnosti z ramene komparátoru bylo aplikováno HR, vyjadřující míru relapsu v ITT populaci mezi ramenem hodnocené intervence a komparátoru. Ústav tyto žadatelem uvažované pravděpodobnosti přechodu akceptuje.

Předčasné ukončení léčby

Ve studii ADVOCATE² ukončilo léčbu avakopanem dříve než po uplynutí 13 cyklů 11 pacientů před 26. týdnem a 4 pacienti mezi 26. a 52. týdnem. V rameni komparátoru léčbu ukončilo před 26. týdnem 10 pacientů a mezi 26. a 52. týdnem 2 pacienti. Ústav proto ve výzvě k součinnosti žádal o ozřejnění, zdali bylo v modelu uvažováno dřívější ukončení léčby hodnocenou intervencí či komparátorem, např. z důvodu nežádoucích účinků či nedostatečné účinnosti, a dále o předložení výsledků alternativních scénářů, v nichž bude nejistota spojená s dřívějším ukončením léčby testována.

Žadatel ozřejmil, že předčasné ukončení léčby nebylo v modelu uvažováno. K tomu uvedl, že vzhledem k tomu, že jsou náklady na avakopan výrazně vyšší než náklady na léčbu komparátorem, může použitý způsob modelace nadhodnocovat inkrementální náklady v neprospěch hodnocené intervence. Dále poznamenal, že z důvodu výskytu nežádoucích účinků ve studii ADVOCATE odstoupili v průběhu 52 týdnů z léčby avakopanem pouze 3 pacienti, a dopad na výsledek by tak byl marginální.

Alternativní scénář hodnotící vliv případného předčasného ukončení léčby na výsledek žadatel nepředložil. Ústav uvádí, že v případě dřívějšího ukončování léčby hodnocenou intervencí lze očekávat příznivější výsledek analýzy

(z důvodu nižších nákladů na hodnocenou intervenci), zatímco v případě dřívějšího ukončování léčby komparátorem lze očekávat méně příznivý výsledek (z důvodu nižších nákladů na komparátor).

Opakovaná léčba avakopanem

V rámci základního scénáře bylo uvažováno, že pacient může být avakopanem léčen pouze jednou za život (tedy v rámci jedné indukční terapie). V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel uvedl, že dle panelu odborníků je možné avakopan podávat k navození remise u téhož pacienta i vícekrát za život, ale počet těchto případů bude velmi nízký. Zároveň žadatel předložil výsledky alternativních scénářů, z nichž vyplývá, že by byl při opakovaném podání avakopanu pacientům v rámci více indukčních cyklů výsledek analýzy méně příznivý (ICER 3 440 769 Kč/QALY v případě podání 2x/život a 3 715 882 Kč/QALY v případě podání 3x/život při srovnání s kombinací CFA + GC, ICER 3 284 137 Kč/QALY v případě podání 2x za život a 3 478 975 Kč/QALY v případě podání 3x/život při srovnání s kombinací RTX + GC).

Kvalita života

V základním scénáři byly uvažovány rozdílné hodnoty utilit v rameni avakopanu a komparátorů. Žadatel tento přístup zvolil proto, že se utility jednotlivých zdravotních stavů v obou ramenech navzájem liší, neboť bylo v rameni avakopanu potřeba užívat nižší dávky glukokortikoidů než v rameni komparátorů. Ve výzvě k součinnosti Ústav za účelem vyhodnocení vlivu nejistoty spojené s tímto přístupem požadoval předložení výsledků scénáře, v němž budou uvažovány stejné hodnoty utilit pro stejné zdravotní stavy ve všech léčebných ramenech. Výsledky tohoto scénáře žadatel předložil, v porovnání se základním scénářem jsou méně příznivé (ICER 3 259 744 Kč/QALY při srovnání s kombinací CFA + GC a 3 163 721 Kč/QALY při srovnání s kombinací RTX + GC).

K tomu Ústav uvádí, že ve studii ADVOCATE² byla sice celková spotřeba glukokortikoidů vyšší v rameni komparátoru, nicméně porovná-li se spotřeba glukokortikoidů jakožto záchranné medikace (tedy nad rámec studijní medikace podávané v rameni komparátoru u všech pacientů dle předem specifikovaného schématu), byla spotřeba těchto glukokortikoidů nad rámec studijní medikace v rameni avakopanu vyšší než v rameni komparátoru: průměrná denní dávka záchranného p.o. prednisonu 3,1 mg v rameni avakopanu a 2,7 mg v rameni komparátoru, průměrná denní dávka záchranných i.v. glukokortikoidů 2,4 mg v rameni avakopanu a 2,0 mg v rameni komparátoru (vyjádřeno jako ekvivalent prednisonu) – viz tabulku S5, supplementary appendix studie ADVOCATE. Rozdíl v celkovém výskytu závažných nežádoucích účinků mezi oběma studijními rameny přitom nebyl významný (výskyt závažných nežádoucích účinků v rameni avakopanu 23,5 %, v rameni komparátoru 25,0 %). Rovněž vliv léčby LP TAVNEOS na kvalitu života nebyl ve studii ADVOCATE prokázán. Z toho důvodu Ústav spatřuje v žadatelem zvoleném přístupu k modelaci utilit nejistotu a doporučuje přihlédnout rovněž k výše uvedeným výsledkům alternativního scénáře s uvažováním stejných hodnot utilit pro stejné zdravotní stavy ve všech léčebných ramenech.

V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel na požadavek Ústavu předložil hodnoty utilit všech zdravotních stavů získaných pomocí EQ-5D-5L (před převedením na EQ-5D-3L). Ústav tyto hodnoty akceptuje.

Náklady na avakopan

V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel uvažoval farmaceutické náklady na avakopan ve výši 148 715,83 Kč/balení o velikosti 180 tablet. Na základě aktuálních cenových referencí však Ústav tyto náklady vypočetl na 148 496,78 Kč/balení, tedy o 0,15 % nižší. Ústav konstatuje, že při zohlednění úhrady dle kalkulace Ústavu by byl výsledek mírně příznivější, nicméně vliv na výsledek je zanedbatelný.

V základním scénáři analýzy bylo uvažováno pouze intravenózní podávání cyklofosfamidu. Ve studii ADVOCATE² přitom část pacientů užívala cyklofosfamid v p.o. formě (4,8 % v rameni avakopanu a 3,7 % v rameni komparátoru). Zároveň dle doporučených postupů Sekce intersticiálních plicních procesů ČPFS⁷ a vyjádření ČRS⁹, vloženého do

spisu dne 20. 11. 2024 (č. j. sukl298331/2024), nelze p.o. způsob podávání vyloučit. Proto vyzval Ústav žadatele k předložení výsledků alternativního scénáře, v němž bude zohledněno p.o. užívání cyklofosfamidu (s podílem těchto pacientů dle studie ADVOCATE). Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti uvedl, že dle aktuálního seznamu hrazených léčiv není žádný přípravek s obsahem perorálního cyklofosfamidu hrazen, a není uveden ani v jiných seznamech, proto tento scénář nepředložil. Ústav toto zdůvodnění akceptuje.

Náklady na udržovací léčbu

V rámci strukturovaného podání bylo pro udržovací fázi léčby uvažováno, že všichni pacienti užívají azathioprin. V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel složení udržovací léčby upravil tak, aby odpovídalo vyjádřením odborných společností⁹⁻¹¹ (70 % RTX + GC, 10 % azathioprin + GC, 10 % methotrexát + GC, 10 % mykofenolát mofetil + GC). V rameni AVA nebylo současné podání GC uvažováno. Ústav modelaci udržovací léčby akceptuje.

Náklady na léčbu refrakterního onemocnění

V rámci strukturovaného podání byla v případě pacientů refrakterních na léčbu uvažována dlouhodobá terapie azathioprinem. Odborné společnosti⁹⁻¹¹ však ve svých vyjádřeních uvedly jako léčebné možnosti pro refrakterní pacienty navýšení dávky GC, podání RTX, CFA, kombinace RTX + CFA, i.v. imunoglobulinů, případně plazmaferézu nebo podání belimumabu.

Ústav ve výzvě k součinnosti požadoval úpravu modelace léčby refrakterního onemocnění tak, aby odpovídala české klinické praxi. Žadatel v reakci předložil výsledky alternativních scénářů, v nichž byla uvažována terapie kombinací RTX + GC, kombinací GC + imunoglobuliny, kombinací RTX + CFA, kombinací azathioprin + GC (v dávce 10 mg i 60 mg denně). Dle výsledků těchto scénářů lze konstatovat, že složení léčby refrakterního onemocnění nemá na výsledek zásadní vliv (ICER v rozmezí 3 091 734 až 3 108 120 Kč/QALY při srovnání s komparátorem CFA + GC a 2 999 500 až 3 011 268 Kč/QALY při srovnání s komparátorem RTX + GC).

Náklady na terminální stádium onemocnění ledvin (ESRD)

V modelu byly začleněny náklady na ESRD, a to buď dialýza, nebo transplantace ledviny. V rámci strukturovaného podání byly náklady na transplantaci ledviny, odvozené z klasifikačního systému DRG, považovány za náklady na 1 rok a následně rozpočítány na náklady na 1 cyklus (28 dní). Ve výzvě k součinnosti Ústav žadatele vyzval k úpravě modelu tak, aby byly náklady na transplantaci ledviny započítávány pouze jednorázově v čase provedení tohoto výkonu, neboť toto nastavení odpovídá klinické praxi. Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti modelaci nákladů na transplantaci ledviny upravil dle požadavků Ústavu. Ústav uvádí, že tato změna neměla na výsledek analýzy zásadní vliv.

Prezentace výsledku

Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval pro každé z modelovaných ramen samostatné uvedení farmaceutických nákladů na jednotlivé léčivé látky v kombinaci, tedy zvlášť pro AVA, CFA, RTX i GC. Žadatel v odpovědi na výzvu k součinnosti tyto náklady uvedl.

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC

Kategorie nákladů	Náklady na AVA + CFA (hodnocená intervence)	Náklady na CFA + GC	Δ nákladů
Farmaceutické	1 294 340 Kč	63 912 Kč	1 230 427 Kč
- z toho AVA	1 224 114 Kč	0 Kč	1 224 114 Kč
- z toho CFA	6 450 Kč	6 375 Kč	75 Kč

- z toho RTX	54 573 Kč	48 417 Kč	6 156 Kč
- z toho azathioprin	2 468 Kč	2 219 Kč	249 Kč
- z toho GC	1 144 Kč	1 962 Kč	-818 Kč
- z toho methotrexát	355 Kč	314 Kč	41 Kč
- z toho mykofenolát mofetil	5 235 Kč	4 626 Kč	609 Kč
Administrace	55 380 Kč	53 449 Kč	1 931 Kč
Management onemocnění	74 788 Kč	68 108 Kč	6 680 Kč
Hospitalizace	215 994 Kč	262 286 Kč	-46 293 Kč
Nežádoucí události	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Konečné stádium selhání ledvin	2 816 113 Kč	3 032 725 Kč	-216 612 Kč
Celkem	4 456 615 Kč	3 480 481 Kč	976 133 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC

Kategorie nákladů	Náklady na AVA + RTX (hodnocená intervence)	Náklady na RTX + GC	Δ nákladů
Farmaceutické	1 461 357 Kč	232 483 Kč	1 228 874 Kč
- z toho AVA	1 224 114 Kč	0 Kč	1 224 114 Kč
- z toho CFA	0 Kč	0 Kč	0 Kč
- z toho RTX	228 586 Kč	223 735 Kč	4 850 Kč
- z toho azathioprin	2 631 Kč	2 412 Kč	219 Kč
- z toho GC	994 Kč	1 830 Kč	-836 Kč
- z toho methotrexát	320 Kč	283 Kč	36 Kč
- z toho mykofenolát mofetil	4 712 Kč	4 176 Kč	535 Kč
Administrace	39 726 Kč	38 837 Kč	889 Kč
Management onemocnění	78 043 Kč	71 481 Kč	6 562 Kč
Hospitalizace	216 378 Kč	264 696 Kč	-48 318 Kč
Nežádoucí události	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Konečné stádium selhání ledvin	2 550 810 Kč	2 770 351 Kč	-219 541 Kč
Celkem	4 346 313 Kč	3 377 848 Kč	968 465 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC

Zdravotní stav	AVA + CFA	CFA + GC	Δ nákladů
Aktivní onemocnění	440 288 Kč	28 719 Kč	411 569 Kč
Remise	945 255 Kč	119 251 Kč	826 004 Kč
Relaps	38 964 Kč	37 499 Kč	1 465 Kč
ESRD	2 816 113 Kč	3 032 725 Kč	-216 612 Kč
Hospitalizace	215 994 Kč	262 286 Kč	-46 293 Kč
Celkem	4 456 615 Kč	3 480 481 Kč	976 133 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC

Zdravotní stav	AVA + RTX	RTX + GC	Δ nákladů
Aktivní onemocnění	514 963 Kč	103 558 Kč	411 405 Kč
Remise	938 874 Kč	114 080 Kč	824 794 Kč
Relaps	125 216 Kč	125 081 Kč	135 Kč
ESRD	2 550 810 Kč	2 770 351 Kč	-219 541 Kč
Hospitalizace	216 378 Kč	264 696 Kč	-48 318 Kč
Celkem	4 346 241 Kč	3 377 767 Kč	968 474 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY), srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC (diskontované)

Zdravotní stav	AVA + CFA	CFA + GC	Δ QALY
Aktivní onemocnění	0,199	0,200	-0,001
Remise	2,904	2,463	0,441
Relaps	0,423	0,389	0,034
ESRD	2,016	2,175	-0,158
Celkem	5,543	5,227	0,316

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG), srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC (diskontované)

Zdravotní stav	AVA + CFA	CFA + GC	Δ LYG
Aktivní onemocnění	0,276	0,281	-0,006
Remise	3,787	3,225	0,562
Relaps	0,616	0,573	0,042
ESRD	4,198	4,523	-0,325
Celkem	8,876	8,603	0,273

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY), srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC (diskontované)

Zdravotní stav	AVA + RTX	RTX + GC	Δ QALY
Aktivní onemocnění	0,199	0,200	-0,001
Remise	3,317	2,863	0,453
Relaps	0,467	0,436	0,031
ESRD	1,824	1,984	-0,160
Celkem	5,806	5,483	0,323

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG), srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC (diskontované)

Zdravotní stav	AVA + RTX	RTX + GC	Δ LYG
Aktivní onemocnění	0,276	0,281	-0,006
Remise	4,334	3,756	0,579
Relaps	0,679	0,643	0,036
ESRD	3,802	4,131	-0,329
Celkem	9,091	8,811	0,280

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC (dle odpovědi žadatele na výzvu k součinnost; č. j. sukl55474/2025)

	Náklady	QALY	LYG	Δ Nákladů	Δ QALY	Δ LYG	ICER (Kč/QALY)
AVA + CFA	4 456 615 Kč	5,54	8,88	-	-	-	-
CFA + GC	3 480 481 Kč	5,23	8,60	976 133 Kč	0,32	0,27	3 091 406

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC (dle odpovědi žadatele na výzvu k součinnost; č. j. sukl55474/2025)

	Náklady	QALY	LYG	Δ Nákladů	Δ QALY	Δ LYG	ICER (Kč/QALY)
AVA + RTX	4 346 313 Kč	5,81	9,09	-	-	-	-
RTX + GC	3 377 848 Kč	5,48	8,81	968 465 Kč	0,32	0,28	2 999 731

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 6. 6. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním, dokument „OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ_Příloha 2_06062025.pdf“ (č. j. sukl222541/2025). Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Ústav konstatuje, že mu byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele, č. j. sukl270939/2025 (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Srovnání AVA + CFA vs. CFA + GC:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek následující:

- Účinek AVA po 52. týdnu (po vysazení) (ICER 877 422 Kč/QALY při trvalém účinku v porovnání s nulovým efektem v základním scénáři)
- Časový horizont (ICER 4 114 170 Kč/QALY při horizontu 10 let v porovnání s celoživotním horizontem v základním scénáři)
- Léčebné postupy ve stádiu ESRD (ICER 3 901 538 Kč/QALY při uvažování 100 % zastoupení transplantace ledviny v porovnání s 90,3 % dialýza a 9,7 % transplantace ledviny v základním scénáři)
- Diskontní míra přínosů (ICER 2 522 126 až 3 773 437 Kč/QALY)
- Opakovaná indukce AVA (ICER 3 715 882 Kč/QALY při 2 reindukcích AVA v dalších relapsech v porovnání s žádnou reindukcí v základním scénáři)

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.

Srovnání AVA + RTX vs. RTX + GC:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek následující:

- Účinek AVA po 52. týdnu (po vysazení) (ICER 947 663 Kč/QALY při trvalém účinku v porovnání s nulovým efektem v základním scénáři)
- Časový horizont (ICER 4 168 091 Kč/QALY při horizontu 10 let v porovnání s celoživotním horizontem v základním scénáři)
- Léčebné postupy ve stádiu ESRD (ICER 3 765 978 Kč/QALY při uvažování 100 % zastoupení transplantace ledviny v porovnání s 90,3 % dialýza a 9,7 % transplantace ledviny v základním scénáři)
- Diskontní míra přínosů (ICER 2 416 136 až 3 697 684 Kč/QALY)
- Opakovaná indukce AVA (ICER 3 478 975 Kč/QALY při 2 reindukcích avakopanem v dalších relapsech v porovnání s žádnou reindukcí v základním scénáři)

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 4 %.

Analýza nákladové efektivity – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář č. 1 – perspektiva celospolečenská

V analýze z celospolečenské perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity pacienta (absenteismus).

Zdrojem pro určení nepřímých nákladů byla studie Treppo et al., 2024¹⁶, jejímž sekundárním cílem bylo zhodnotit vliv ANCA asociovaných vaskulitid na kvalitu života a pracovní oblast pacientů v Itálii. Ztráta pracovní produktivity byla měřena pomocí dotazníku WPAI-GH (Work Productivity and Activity Impairment – General Health) a byla vyčíslena na počátku studie průměrně na 6 hod absence v zaměstnání týdně a 3 hod týdně po dalších 3 měsících (presenteismus). V analýze bylo kalkulováno s pracovní absencí 3 hod týdně (odpovídá 150 hod ročně, tedy 7,5 % celkové roční pracovní doby při uvažování 2 000 pracovních hod v roce).

Při kalkulaci ztráty pracovní produktivity žadatel vycházel z údaje o průměrné hrubé měsíční mzdě v České republice ve 4. čtvrtletí 2023 (46 013 Kč)³⁷, z níž byla po očištění o odvody sociálního a zdravotního pojištění a daně z příjmu odvozena čistá měsíční mzda (36 607 Kč). Na tento údaj byla následně aplikována míra 7,5 % ztráty pracovní produktivity, čímž byla získána měsíční ztráta 2 745 Kč.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání s kombinací CFA + GC

Hodnocené rameno	AVA + CFA	CFA + GC	Δ
Celkové náklady (Kč)	4 479 787	3 503 532	976 255
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	4 456 615	3 480 481	976 133
- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	23 172	23 051	122
Celkové QALY	5,54	5,23	0,32
ICER (Kč/QALY)	3 091 791		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání s kombinací RTX + GC

Hodnocené rameno	AVA + RTX	RTX + GC	Δ
Celkové náklady (Kč)	4 370 738	3 402 406	968 332
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	4 346 313	3 377 848	968 465

- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	24 425	24 558	-133
Celkové QALY	5,81	5,48	0,32
ICER (Kč/QALY)	2 999 318		

Posouzení scénáře

Náklady na LP TAVNEOS

V analýze předložené žadatelem byly uvažovány farmaceutické náklady na LP TAVNEOS ve výši 148 715,83 Kč/balení. Na základě aktuálních cenových referencí nalezených Ústavem je navržena úhrada ve výši 148 496,78 Kč/balení, tedy o 0,15 % nižší. Ústav proto konstatuje, že při zohlednění úhrady dle kalkulace Ústavu by byl výsledek mírně příznivější, nicméně vliv na výsledek je zanedbatelný.

Náklady na nerealizované příjmy státu

V rámci strukturovaného podání byly v analýze z celospolečenské perspektivy uvažovány náklady na nerealizované příjmy státu (v důsledku snížené pracovní produktivity). Jelikož však již v analýze z celospolečenské perspektivy byla snížená pracovní produktivita zohledněna prostřednictvím nerealizované čisté mzdy pacientů, Ústav vyzval žadatele ve výzvě k součinnosti, aby v případě analýzy z celospolečenské perspektivy nebyly náklady na nerealizované příjmy státu uvažovány. Žadatel tomuto požadavku vyhověl.

Náklady na ztrátu pracovní produktivity

Při kalkulaci nákladů na ztrátu pracovní produktivity žadatel vycházel z údaje o presenteismu pozorovaného ve studii Treppo et al., 2024¹⁶ (3 hod týdně). Ústav poukazuje na data ČSSZ, dle nichž činila průměrná délka pracovní neschopnosti pacientů s diagnózou GPA v roce 2023 128 dní. Tyto údaje nasvědčují tomu, že vliv onemocnění na pracovní produktivitu pacientů může být větší, a tedy vliv léčby LP TAVNEOS na vznik nepřímých nákladů na ztrátu pracovní produktivity by byl rovněž větší.

Integrace nepřímých nákladů do farmakoekonomického modelu

Ve výzvě k součinnosti Ústav žadatele vyzval k upřesnění, jakým způsobem byly celospolečenské náklady integrovány do farmakoekonomického modelu. Žadatel ve své odpovědi uvedl, že náklady spojené s celospolečenskou perspektivou jsou v modelu navázány na stav aktivního onemocnění a relapsu. Ústav tento přístup akceptuje, neboť se domnívá, že právě v těchto zdravotních stavech budou nepřímé náklady generovány v nejvyšší míře.

Výsledek

Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy představuje LP TAVNEOS v kombinaci s CFA/RTX ve srovnání s kombinací CFA + GC navýšení nepřímých nákladů na ztrátu pracovní produktivity pacienta o 122 Kč a ve srovnání s kombinací RTX + GC snížení o 133 Kč v celoživotním časovém horizontu. Tento scénář ukazuje zanedbatelný vliv na vznik nepřímých nákladů na ztrátu pracovní produktivity pacienta.

Alternativní scénář č. 2 – perspektiva vládní

V analýze z vládní perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené s nerealizovanými příjmy státu a nepřímé náklady systému sociálního zabezpečení (invalidní důchody, nemocenské dávky).

Nepřímé náklady na nerealizované příjmy státu byly odvozeny obdobným způsobem jako náklady na ztrátu pracovní produktivity v analýze z celospolečenské perspektivy s tím rozdílem, že namísto průměrné měsíční čisté mzdy

žadatel vycházel z průměrných měsíčních odvodů zdravotního a sociálního pojištění a daně z příjmu (celkem 24 959 Kč). Na tuto hodnotu byl aplikován údaj o snížené pracovní produktivitě (7,5 %), čímž byla získána měsíční ztráta 1 872 Kč.

Zdrojem pro určení nepřímých nákladů systému sociálního zabezpečení byla data ČSSZ o přiznaných a vyplacených invalidních důchodech a o poskytnutých nemocenských dávkách v diagnóze M31 (Jiné nekrotizující vaskulopatie). Na základě studie Basu et al., 2014³⁸ byl učiněn předpoklad, že 26 % pacientů nedůchodového věku má přiznaný invalidní důchod. Na základě údajů ze studie Treppo et al., 2024¹⁶ bylo předpokládáno, že pacientům je přiznán invalidní důchod I. stupně.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání s kombinací CFA + GC

Hodnocené rameno	AVA + CFA	CFA + GC	Δ
Celkové náklady (Kč)	4 603 341	3 626 438	976 904
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	4 456 615	3 480 481	976 133
- Z toho náklady na invalidní důchody (Kč)	81 478	81 050	428
- Z toho náklady na nemocenské dávky (Kč)	49 446	49 187	259
- Z toho náklady na nerealizované příjmy státu (Kč)	15 802	15 719	83
Celkové QALY	5,54	5,23	0,32
ICER (Kč/QALY)	3 093 845		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání s kombinací RTX + GC

Hodnocené rameno	AVA + RTX	RTX + GC	Δ
Celkové náklady (Kč)	4 500 971	3 533 350	967 620
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	4 346 313	3 377 848	968 465
- Z toho náklady na invalidní důchody (Kč)	85 882	86 351	-469
- Z toho náklady na nemocenské dávky (Kč)	52 119	52 404	-285
- Z toho náklady na nerealizované příjmy státu (Kč)	16 656	16 747	-91
Celkové QALY	5,81	5,48	0,32
ICER (Kč/QALY)	2 997 115		

Posouzení scénáře

Náklady na LP TAVNEOS

V analýze předložené žadatelem byly uvažovány farmaceutické náklady na LP TAVNEOS ve výši 148 715,83 Kč/balení. Na základě aktuálních cenových referencí nalezených Ústavem je navržena úhrada ve výši 148 496,78 Kč/balení, tedy o 0,15 % nižší. Ústav proto konstatuje, že při zohlednění úhrady dle kalkulace Ústavu by byl výsledek mírně příznivější, nicméně vliv na výsledek je zanedbatelný.

Náklady na invalidní důchody a nemocenské dávky

Pro odvození nákladů na invalidní důchody a nemocenské dávky byla využita data ČSSZ o přiznaných a vyplacených invalidních důchodech a o poskytnutých nemocenských dávkách v diagnóze M31 (Jiné nekrotizující vaskulopatie).

Tato diagnóza dle klasifikace MKN zahrnuje i jiná onemocnění než GPA nebo MPA. S ohledem na neexistenci přesnějších dat pouze pro diagnózu GPA a MPA však Ústav tento postup akceptuje.

Žadatel v analýze uvažoval, že pacientům byl přiznán invalidní důchod I. stupně. Dle dat ČSSZ byl v roce 2023 vyplacen invalidní důchod I. stupně 86 pacientům, II. stupně 71 pacientům a III. stupně 129 pacientům s diagnózou M31. Přestože tato data zahrnovala i jiná onemocnění než GPA nebo MPA, lze dle Ústavu na základě těchto dat očekávat i v případě pacientů s GPA a MPA přiznání invalidity vyššího stupně. Vliv léčby LP TAVNEOS na vznik nepřímých nákladů na invalidní důchody by pak byl větší.

Náklady na nerealizované příjmy státu

Při kalkulaci nákladů na nerealizované příjmy státu žadatel vycházel ze snížené pracovní produktivity pacientů pozorované ve studii Treppo et al., 2024¹⁶. Ke kalkulaci byl použit údaj o presenteismu, který činil 3 hod týdně. Dle dat ČSSZ z roku 2023 však průměrná délka pracovní neschopnosti v diagnóze GPA činila 128 dní. Tyto údaje tak nasvědčují tomu, že ovlivnění pracovní produktivity může být větší než kalkulované 3 hod týdně, a tedy vliv léčby LP TAVNEOS na vznik nepřímých nákladů na nerealizované příjmy státu by byl větší.

Výsledek

Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy představuje LP TAVNEOS v kombinaci s CFA ve srovnání s kombinací CFA + GC navýšení nepřímých nákladů na invalidní důchody o 428 Kč, nákladů na nemocenské dávky o 259 Kč a nákladů na nerealizované příjmy státu o 83 Kč v celoživotním časovém horizontu. Ve srovnání s kombinací RTX + GC představuje LP TAVNEOS v kombinaci s RTX snížení nepřímých nákladů na invalidní důchody o 469 Kč, nákladů na nemocenské dávky o 285 Kč a nákladů na nerealizované příjmy státu o 91 Kč v celoživotním časovém horizontu. Tento scénář ukazuje zanedbatelný vliv na vznik nepřímých nákladů systému sociálního zabezpečení a nákladů na nerealizované příjmy státu.

Nedostatky předložených analýz nákladové efektivity a závěry

V předložené analýze nákladové efektivity byly nalezeny následující limitace a nejistoty (popsány podrobněji v kapitole *Posouzení předložené analýzy*), které je vhodné zohlednit při interpretaci výsledku:

- Opakovaná léčba AVA
V základním scénáři byla uvažována pouze jedna indukční terapie AVA během života pacienta. V případě reindukce AVA by byl výsledek analýzy méně příznivý.
- Neuvažování předčasného ukončení terapie
V modelu nebylo uvažováno možné předčasné ukončení léčby hodnocenou intervencí ani komparátorem z jiných důvodů než při neúčinnosti. V případě dřívějšího ukončování léčby hodnocenou intervencí lze očekávat příznivější výsledek analýzy, zatímco v případě dřívějšího ukončování léčby komparátorem lze očekávat méně příznivý výsledek.
- Kvalita života
V základním scénáři byly uvažovány rozdílné hodnoty utilit pro stejné zdravotní stavy v rameni hodnocené intervence a komparátoru (v důsledku rozdílné spotřeby glukokortikoidů). V případě uvažování stejných hodnot utilit pro stejné zdravotní stavy ve všech léčebných ramenech by byl výsledek analýzy méně příznivý.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LP TAVNEOS (avakopan) v kombinaci s CFA nebo RTX v indikaci aktivní a závažná granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou u populace dospělých pacientů ve srovnání s kombinací CFA + GC ukazuje ICER ve výši 3,1 milionů Kč/QALY a ve srovnání s kombinací RTX + GC ukazuje ICER ve výši 3,0 milionů Kč/QALY.

Vzhledem k tomu že se jedná o přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění, Ústav s ohledem na ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Aktualizovaná analýza předložená dne 6. 6. 2025 (č. j. sukl222541/2025) odhadovala dopad na rozpočet LP TAVNEOS (avakopan) v kombinaci s CFA nebo RTX ve srovnání s komparátory kombinace CFA + GC a kombinace RTX + GC v indikaci aktivní a závažná granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou u populace dospělých pacientů. Velikost cílové populace byla na základě expertního dotazování (předloženo v režimu obchodního tajemství), předpokladů v rámci žádosti NICE a stanoviska ČNS z 26. 11. 2024¹⁰ odhadnuta na 264 pacientů ročně (souhrnně prevalencečních a incidentních) a penetrace na trh představovala 9,6 až 68,1 %, což odpovídá celkem 25 až 180 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly přímé náklady na farmakoterapii, administraci, hospitalizaci, management onemocnění a terminální stádium selhání ledvin. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 148 715,83 Kč/balení o velikosti 180 tablet (návrh žadatele, vyšší než kalkulace Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 29 074 587 až 192 690 399 Kč v prvních pěti letech. Průměrné celkové roční náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP TAVNEOS v kombinaci s CFA/RTX odpovídaly 509 238 Kč, léčeného kombinací CFA/RTX + GC pak 308 426 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

V rámci strukturovaného podání žadatel odhadl velikost cílové populace na 295 pacientů ročně (z toho 187 prevalencečních pacientů v relapsu a 107 incidentních pacientů).

ČRS odhadla ve svém stanovisku⁹ 200 pacientů vhodných k léčbě ročně a ČPFS¹¹ odhadla 70 až 80 prevalencečních a 10 až 15 incidentních pacientů v 5. roce. ČNS¹⁰ uvedla konkrétní odhad pouze pro 1. rok, nicméně z jejího odhadu vyplynulo 108 až 162 prevalencečních pacientů v relapsu vhodných k terapii AVA ($400 * 90 \% * 30 \%$ až $400 * 90 \% * 45 \%$). Dále uvedla incidenci GPA/MPA 150 až 200 pacientů ročně (bez ohledu na závažnost onemocnění). Vzhledem k tomu, že byl odhad ČNS založený na epidemiologických údajích, Ústav vyhodnotil, že se tento odhad vztahoval na celkový počet pacientů vhodných k léčbě ze všech oborů (tedy ne pouze pacienty léčené u nefrologů). Na základě tohoto odhadu se Ústavu jevil žadatelův odhad počtu pacientů vhodných k léčbě avakopanem nadhodnocený a ve výzvě k součinnosti žádal o jeho úpravu.

Ve své odpovědi žadatel upravil velikost cílové populace dle údajů o prevalenci a incidenci ve stanovisku ČNS na 264 pacientů vhodných k léčbě (z toho 150 prevalencečních v relapsu a 114 incidentních). Dále v režimu obchodního tajemství předložil výstup z expertního dotazování, jehož se účastnili zástupci z oborů nefrologie, revmatologie i plicního lékařství. Z tohoto výstupu vyplynulo, že zatímco ČNS ve svém stanovisku uvedla celkové odhady počtu pacientů, ČRS a ČPFS uvedly odhady počtu pacientů pouze pro své obory. Ústav proto akceptuje žadatelem odhadovanou velikost cílové populace, prezentovanou v rámci odpovědi na výzvu k součinnosti (264 pacientů ročně).

Penetrace

V rámci odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel uvažoval penetraci LP TAVNEOS na trh ve výši 8,0 až 68,1 % v 1. až 5. roce. V reakci na 1. hodnotící zprávu ze dne 6. 6. 2025 upravil penetraci na 9,6 až 68,1 % v 1. až 5. roce, a to na základě údajů o vývoji na trzích v některých zemích Evropské unie. Ústav aktualizovanou míru penetrace akceptuje.

Způsob modelace

V rámci strukturovaného podání žadatel modeloval analýzu dopadu na rozpočet na základě uvedení ročních nákladů pro setrvání v jednotlivých zdravotních stavech a na základě přechodu pacientů mezi těmito zdravotními stavy. Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval předložení scénáře založeného na měnících se ročních nákladech na pacienta v čase, kdy budou na počty pacientů v jednotlivých letech aplikovány průměrné roční náklady vycházející přímo z modelu analýzy nákladové efektivity. V reakci na výzvu k součinnosti žadatel tento scénář předložil jako základní scénář. Aktualizovaný původní scénář s modelací na základě ročních nákladů pro setrvání ve zdravotních stavech již nepředložil. V základním scénáři tak byl dopad na rozpočet kalkulován na základě nákladů na pacienta pro jednotlivé roky, odvozených z modelu nákladové efektivity. Ústav tento způsob modelace v základním scénáři akceptuje.

Způsob započítávání incidenčních pacientů

Ve výzvě k součinnosti Ústav žádal o úpravu způsobu započítávání incidenčních pacientů s tím, že by tito pacienti měli být každý rok nově přičtení k pacientům, kteří léčbu zahájili v předchozích letech. Jak bylo popsáno výše, v reakci na výzvu k součinnosti žadatel změnil způsob modelace analýzy dopadu na rozpočet. Zároveň uvedl, že nesouhlasí s postupem započítávání incidenčních pacientů prezentovaným Ústavem (s neustálým přičítáním incidenčních pacientů v dalších letech). Vzhledem k tomu, že pohyb pacientů v modelu (patient flow) předložil pouze v režimu obchodního tajemství, Ústav se k němu nemůže blíže vyjádřit. Nicméně žadatel provedl takové úpravy, na základě kterých již Ústav zvolený způsob započítávání pacientů akceptuje.

Náklady

V analýze předložené žadatelem byly uvažovány farmaceutické náklady na LP TAVNEOS ve výši 148 715,83 Kč/balení. Na základě aktuálních cenových referencí však Ústav považuje za relevantní náklady ve výši 148 496,78 Kč/balení, tedy o 0,15 % nižší. Ústav konstatuje, že při zohlednění úhrady dle kalkulace Ústavu by byl výsledek mírně příznivější, nicméně vliv na výsledek je zanedbatelný.

Náklady uvažované v analýze dopadu na rozpočet byly v rameni hodnocené intervence i komparátoru uvedeny pouze jako terapeutický mix, v němž již bylo zohledněno poměrné zastoupení CFA a RTX (35,2 % CFA a 64,8 % RTX dle studie ADVOCATE²). Samostatné náklady na podání v kombinaci s CFA a RTX nelze zcela přezkoumat.

V 1. hodnotící zprávě Ústav postrádal uvedení samostatných farmaceutických nákladů na avakopan v jednotlivých letech v 1. až 5. roce (po zohlednění počtu léčených pacientů v daných letech). Ve vyjádřeních k 1. hodnotící zprávě ze dne 28. 3. 2025 a 6. 6. 2025 žadatel již tyto náklady uvedl. Ústav způsob prezentace těchto nákladů akceptuje.

Způsob kalkulace nákladů na hodnocenou intervenci

V analýze bylo uvažováno 25 až 180 pacientů léčených LP TAVNEOS v 1. až 5. roce.

Níže Ústav prezentuje roční náklady na jednoho pacienta dle žadatele. V těchto nákladech již bylo zohledněno poměrné zastoupení terapie RTX nebo CFA dle studie ADVOCATE², tedy 64,8 % pacientů léčených RTX a 35,2 % pacientů léčených CFA.

Tabulka: Roční náklady na jednoho pacienta v rameni hodnocené intervence (AVA + CFA/RTX)

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Farmaceutické náklady	1 320 958	45 211	20 422	7 238	4 602
<i>z toho pouze avakopan</i>	<i>1 224 114</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
Administrace	25 935	10 293	4 646	1 651	1 053

ESRD	26 618	94 584	188 927	257 778	289 783
Monitoring	25 928	12 537	9 163	6 275	4 804
Hospitalizace a NÚ	80 821	45 349	32 514	17 737	11 370
Celkem	1 480 260	207 974	255 672	290 679	311 612

Tabulka: Roční náklady na jednoho pacienta v rameni komparátoru (CFA/RTX + GC)

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Farmaceutické náklady	101 294	43 455	17 515	5 696	3 670
Administrace	26 885	9 791	3 978	1 296	839
ESRD	37 597	132 849	238 744	300 043	321 816
Monitoring	26 326	11 919	7 918	5 203	3 959
Hospitalizace a NÚ	140 960	47 977	28 383	14 724	9 295
Celkem	333 062	245 991	296 538	326 962	339 579

Vzhledem k tomu, že žadatel prezentoval podrobný pohyb pacientů a výpočet nákladů v jednotlivých letech analýzy pouze v režimu obchodního tajemství, Ústav detailní způsob kalkulace nákladů na hodnocenou intervenci neuvádí.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (dle vyjádření žadatele k hodnotící zprávě; č. j. sukl222541/2025)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů CFA/RTX+GC	264	264	264	264	264
	Náklady CFA/RTX+GC (Kč)	87 928 182	152 869 776	231 155 557	317 473 804	407 122 602
	Náklady celkem (Kč)	87 928 182	152 869 776	231 155 557	317 473 804	407 122 602
Svět s intervencí	Počet pacientů CFA/RTX+GC	239	189	154	116	84
	Počet pacientů AVA+CFA/RTX (HI)	25	75	110	148	180
	Náklady CFA/RTX+GC (Kč)	79 487 245	121 663 940	168 443 086	210 568 749	245 032 165
	Náklady AVA+CFA/RTX (HI) (Kč)	37 515 524	116 375 836	185 422 461	268 328 218	354 780 837
	<i>Náklady LPVO (Kč)</i>	<i>31 023 951</i>	<i>91 908 456</i>	<i>134 954 189</i>	<i>180 940 733</i>	<i>220 076 155</i>
	Náklady celkem (Kč)	117 002 769	238 039 776	353 740 046	478 866 389	599 813 002
	Dopad na rozpočet (Kč)	29 074 587	85 170 000	122 584 489	161 392 585	192 690 399
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*#		21,6	63,3	91,2	119,8	142,8
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)** #		32,0	93,6	135,2	178,2	213,1

HI – hodnocená intervence

* Podíl pacientů se závažným onemocněním mezi incidenčními pacienty s GPA/MPA dle studie Rutherford et al., 2020²² (33,6 % namísto 65 % v základním scénáři)

** Compliance k léčbě HI i komparátorem 100 % (namísto compliance dle studie ADVOCATE²)

vychází z původní penetrace a počtu pacientů AVA v jednotlivých letech 21, 63, 92, 134, 189, jelikož aktualizovanou analýzu žadatel již nepředložil

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 6. 6. 2025 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl222541/2025), dokument „OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ_Příloha 2_06062025.pdf“ (oddělené farmaceutické náklady na LPVO uvedeny na straně 6, tabulka v horní části strany s uvažováním zvýšené penetrace, řádek „Celkové náklady“). Ústav konstatuje, že výsledky analýz prezentovaných výše jsou se zohledněním navrženého finančního ujednání příznivější. Předložený

scénář se zohledněním návrhu finančního ujednání je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy, č. j. sukl270939/2025.

Analýza dopadu na rozpočet – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář č. 1 – perspektiva celospolečenská

V analýze z celospolečenské perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity pacienta (absenteismus). Náklady byly odvozeny stejným způsobem jako v případě analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy.

Ústav konstatuje, že alternativní scénář předložený v rámci reakce na 1. HZ dne 6. 6. 2025 obsahuje výpočetní chybu (Ústav identifikoval odlišné farmaceutické náklady ve srovnání se scénářem z perspektivy plátce). Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu s použitím vstupních nákladů na pacienta dle žadatele.

Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy po přepočtu Ústavu ukazuje výsledek 29,1 až 192,6 mil. Kč v prvních pěti letech, tedy úsporu ve výši 0,3 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy plátce zdravotní péče.

Alternativní scénář č. 2 – perspektiva vládní

V analýze z vládní perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené s nerealizovanými příjmy státu a nepřímé náklady systému sociálního zabezpečení (invalidní důchod, nemocenské dávky). Náklady byly odvozeny stejným způsobem jako v případě analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy.

Ústav konstatuje, že alternativní scénář předložený v rámci reakce na 1. HZ dne 6. 6. 2025 obsahuje výpočetní chybu (Ústav identifikoval odlišné farmaceutické náklady ve srovnání se scénářem z perspektivy plátce). Ústav proto přistoupil k vlastnímu přepočtu s použitím vstupních nákladů na pacienta dle žadatele.

Analýza dopadu na rozpočet z vládní perspektivy ukazuje výsledek 29,0 až 192,3 mil. Kč v prvních pěti letech, tedy úsporu ve výši 1,9 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy plátce zdravotní péče.

Nedostatky předložených analýz dopadů na rozpočet a závěr

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku TAVNEOS (avakopan) v kombinaci s CFA nebo RTX v indikaci aktivní a závažná granulomatóza s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou u populace dospělých pacientů odhaduje 25 až 180 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 29,1 až 192,7 milionů Kč v prvních pěti letech z perspektivy plátců zdravotní péče 29,1 až 192,6 milionů Kč v prvních pěti letech z celospolečenské perspektivy a 29,0 až 192,3 milionů Kč v prvních pěti letech z vládní perspektivy.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navržené podmínky úhrady

S

P: Avakopan je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem hrazen v léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovil tyto podmínky úhrady (změny oproti návrhu žadatele jsou podtrženy):

S

P: Avakopan je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem hrazen v léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). Léčba je hrazena maximálně po dobu 52 týdnů.

Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení:

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. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Ústav stanovil indikační omezení v souladu s registrovanou indikací¹, klinickými podklady² shromážděnými ve spise a klinickými doporučeními pro léčbu AVV^{8,18}. Farmakoeconomická analýza byla rovněž modelována na časový horizont 52 týdnů.

Klinická studie ADVOCATE² prokázala účinnost a bezpečnost AVA a signifikantně vyšší míru dosažení a udržení remise onemocnění po 52 týdnech léčby při podání u naivních i relabovaných pacientů s AAV ve srovnání se standardní léčbou. Tato populace pacientů i délka podání byly hodnoceny i v předložených farmakoeconomických podkladech. Klinická data pro dobu podání delší než 1 rok jsou prozatím omezená. Klinická doporučení EULAR nedoporučují délku podání AVA delší než 1 rok. Ústav proto omezil v podmínkách úhrady úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění na dobu 52 týdnů.

K výroku 1.

Ústav léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil maximální cenu ve výši 129 746,33 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.

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 2. čtvrtletí 2025.

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

Návrh žadatele (135 260,71 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0255439	TAVNEOS 10MG CPS DUR 180	129 746,33 Kč	149 183,17 Kč

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění:

kód SÚKL:	název:	doplňek názvu:
0255439	TAVNEOS	10MG CPS DUR 180

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky avakopan v léčbě aktivní a závažné granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že posuzovaný léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky avakopan v léčbě aktivní a závažné granulomatózy s polyangiitidou nebo mikroskopickou polyangiitidou, proto uvedený léčivý přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 129 145,50 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění 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 uvedeného léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění je nižší než návrh žadatele (133 337,37 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku určenému k léčbě vzácného onemocnění 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 a 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Avakopan je v kombinaci s režimem s rituximabem nebo cyklofosfamidem hrazen v léčbě dospělých pacientů s aktivní a závažnou granulomatózou s polyangiitidou (GPA) nebo mikroskopickou polyangiitidou (MPA). Léčba je hrazena maximálně po dobu 52 týdnů.

Odůvodnění:

Ústav stanovil předmětnému léčivému přípravku k léčbě vzácného onemocnění podmínky úhrady tak, jak je podrobně popsáno v části „PODMÍNKY ÚHRADY“ tohoto rozhodnutí.

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. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv