



Vyvěšeno dne

Sejmuto dne

Dne: 15. 5. 2020  
Sp. zn.: SUKLS109270/2019

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“) jako správní orgán příslušný podle ustanovení § 15 odst. 5 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“) v souladu s ustanovením § 171 a násl. zákona č. 500/2004 Sb., správní řádu, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává

opatření obecné povahy **04–20**,

**kterým stanovuje výši a podmínky úhrady  
léčivého přípravku pro moderní terapii HOLOCLAR**

**Článek 1  
Předmět úpravy**

Ústav tímto opatřením obecné povahy 04–20, vydaným pod sp. zn. SUKLS109270/2019 (dále jen „opatření obecné povahy“) stanovuje výši úhrady a podmínky úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii (dále jen „LPMT“) HOLOCLAR tak, jak je uvedeno v článku 2.

**Článek 2  
Výše a podmínky úhrady léčivého přípravku pro moderní terapii HOLOCLAR**

Ústav stanovuje výši a podmínky úhrady léčivého přípravku pro moderní terapii HOLOCLAR tak, že zní:

**Výše úhrady pro léčivý přípravek pro moderní terapie:**

Ústav stanovuje výši úhrady pro nově zařazený přípravek pro moderní terapie, jak je uvedeno v tabulce č. 1 tohoto opatření obecné povahy.

**Tabulka 1: Výše úhrady**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Předpokládaná výše konečné úhrady (Kč)*
0210331	HOLOCLAR	79000- 316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP	2 004 356,71 Kč

\*vychází z ceny pro konečného spotřebitele uvedené předkladatelem podnětu

**Podmínky úhrady léčivého přípravku pro moderní terapie:**

Ústav stanovuje pro léčivý přípravek pro moderní terapii HOLOCLAR následující podmínky úhrady:

LIM „S“  
„P“

Léčivá látka	Indikační omezení
autologní lidský rohovkový epitel	HOLOCLAR je hrazen u dospělých pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk (definovaným jako přítomnost superficiální korneální neovaskularizace v nejméně dvou kvadrantech rohovky se zahrnutím centrální části rohovky a se závažně zhoršenou ostrostí zraku - 1/10 nebo méně na Snellenově tabuli), způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro odběr tkáně pro kulturu limbálních kmenových buněk se vyžaduje excize minimálně 1-2 mm <sup>2</sup> z nepoškozeného limbu. V kultuře limbálních kmenových buněk se vyžaduje minimálně 3 000 holoklonálních buněk, tj. víc jak 3 % buněk pozitivních v imunohistochemickém průkazu p63. V případě menší velikosti excize nebo nedostatečného počtu holoklonálních buněk v kultuře není HOLOCLAR hrazen. V případě neúspěchu, hodnoceno po jednom roce od podání, je u každého oka hrazeno nejvýše jedno opakované podání.

### Článek 3 Odůvodnění

Ústav v souladu s ustanovením § 173 odst. 1 správního řádu vyvěšuje na své úřední desce opatření obecné povahy 04-20, kterým stanovuje výši a podmínky úhrady léčivého přípravku pro moderní terapii HOLOCLAR. Opatření obecné povahy zohledňuje výsledky připomínkového řízení k návrhu opatření obecné povahy 04-20 vyvěšeného na úřední desce Ústavu v souladu s ustanovením § 172 odst. 1 správního řádu dne 9. 4. 2020.

**Dne 2. 5. 2019** Ústav obdržel a zaevidoval pod č. j. sukl109279/2019, sukl109274/2019 a sukl109270/2019 podnět společnosti Chiesi Farmaceutici S.p.A., IT 01513360345, Via Palermo 26/A, I-43122 Parma, Italská republika zastoupené společností Chiesi CZ s.r.o., IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „předkladatel podnětu“) pro stanovení úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii HOLOCLAR.

**Dne 15. 5. 2019** zaslal Ústav žádost o zpracování odborného stanoviska České oftalmologické společnosti ČLS JEP (ČOS), zastoupené MUDr. Zorou Dubskou, CSc., týkající se aktuálního a oficiálního

stanoviska odborné společnosti k problematice LPMT HOLOCLAR a případné validace dokumentu „Expertní dotazování – klinika oftalmologie“, který je součástí výše uvedeného podnětu.

E-mailová komunikace mezi Ústavem a MUDr. Zorou Dubskou, CSc. předcházející zaslání oficiálního stanoviska ČOS (viz níže) byla založena do spisu dne 17. 12. 2019, č. j. sukl329760/2019.

**Dne 22. 7. 2019** byla přijata a zaevidována pod č. j. sukl199959/2019 odpověď ČOS, ze které vyplývá, že s předloženým expertním stanoviskem souhlasí.

**Dne 18. 12. 2019** Ústav zaslal předkladateli Sdělení k hodnocení podnětu LPMT HOLOCLAR (dále jen „Sdělení“), ve kterém na základě posouzení veškerých podkladů dospěl k závěru, že bez prokázání nákladové efektivity pro pacienty s bilaterálním postižením oka bude Ústavem přistoupeno k vydání návrhu opatření obecné povahy pouze pro pacienty s unilaterálním postižením oka, neboť výhradně pro tuto skupinu pacientů byla nákladová efektivita prokázána. Sdělení bylo založeno do spisu dne 19. 12. 2019 pod č. j. sukl332100/2019.

**Dne 14. 1. 2020** bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl10748/2020 vyjádření předkladatele podnětu, který souhlasí s hodnocením a závěry Ústavu uvedenými ve Sdělení a žádá Ústav o přistoupení k vydání návrhu opatření obecné povahy pro stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR pouze pro pacienty s unilaterálním postižením oka.

**Dne 17. 1. 2020** bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl17154/2020 vyjádření plátců zdravotní péče: Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, IČ: 47672234, Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava – Vítkovice, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, RBP, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkoviccká 967/108, 710 00 Slezská Ostrava, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, IČ: 47114975, Drahoobjlova 1404/4, 190 00 Praha 9, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, IČ: 46354182, Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, IČ: 47114304, Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, všichni společně zastoupeni Ing. Marcelou Malinovou, Polní 331, 273 53 Hostouň (dále jen „Svaz“) k hodnocení podnětu o stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR:

Svaz uvedl, že nesouhlasí s výší úhrady stanovené Ústavem a navrhuje ji stanovit dle nejnižší ceny předmětného přípravku nalezené v EU.

*K tomu Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že výše úhrady LPMT je stanovována formou opatření obecné povahy dle správního řádu, ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění aplikována při výpočtu výše úhrad léčivých přípravků ve správních řízeních se v rámci postupu stanovování výše úhrady LPMT neuplatní, a to ani analogicky.*

Svaz dále namítá na hodnocení nákladové efektivity podání a je toho názoru, že je třeba řádně odůvodnit získané utility, které do výpočtu ICER vstupují. Hodnota získané utility při unilaterálním nebo bilaterálním postižení bude odlišná.

*K tomu Ústav uvádí, že se stanovením utilit podrobně zabýval ve svém hodnocení podnětu, ve Sdělení ze dne 18. 12. 2019 Ústav uvedl, že nastavení utilit považuje za určitou limitaci předložené analýzy. V ideálním případě by do modelu měly vstupovat hodnoty utilit specifické pro deficit limbálních kmenových buněk a jednotlivé stavy modelu zjištěné standardními metodami. Tyto hodnoty nicméně nebyly předloženy, v klinických studiích s LPMT HOLOCLAR nebyly zjišťovány a ani je Ústav nedohledal v dostupných zdrojích. Ústav nicméně uvádí, že provedl alternativní nastavení modelu tak, aby výsledné utility pro jednotlivé zdravotní stavy lépe odpovídaly reálné kvalitě života pacientů než nastavení předložené předkladatelem.*

*S tvrzením Svazu, že získaná utilita bude při unilaterálním a bilaterálním postižení odlišná Ústav souhlasí – výchozí utilita zahrnující především poruchu zrakové ostrosti je specifická pro míru postižení*

a z analýzy předložené žadatelem je patrné, že inkrement QALY související se zrakovou ostrostí je při bilaterálním postižení oproti unilaterálnímu téměř trojnásobný.

Svaz má rovněž za to, že při hodnocení bilaterálního postižení by se Ústav měl věnovat i úspěšnosti provedení odběru, a to především z odborného hlediska a navrhuje, aby si Ústav vyžádal stanovisko odborné společnosti, která by měla zhodnotit úspěšnost odběru limbu pro transplantaci při bilaterálním postižení.

K tomu Ústav uvádí, že dle platného SPC přípravku HOLOCLAR i navržených podmínek úhrady je podmínkou pro provedení biopsie 1-2 mm<sup>2</sup> nepoškozeného limbu. Správné provedení odběru je v odpovědnosti ošetřujícího lékaře. **Pokud není biopsie úspěšně provedena, je zřejmé, že k samotné aplikaci přípravku HOLOCLAR nelze přistoupit, bez ohledu na to, zda se jedná o aplikaci do jednoho nebo do obou očí (a tudíž nemůže být hrazena ze zdravotního pojištění), viz platné SPC přípravku HOLOCLAR: „V některých případech se může stát, že zdrojové limbální kmenové buňky pacienta nelze pomnožit nebo že nejsou splněna kritéria pro propuštění šarže, a to z důvodu nedostatečné kvality biopsie, kvůli charakteristice pacienta nebo kvůli selhání při výrobě. Proto se může stát, že HOLOCLAR nebude možno dodat. Operující lékař bude informován, jakmile to bude během výroby možné, a v tom případě musí zvolit pro léčbu pacienta alternativní metodu.“** Ústav dále dodává, že v souladu s aktuálním podáním předkladatele podnětu ze dne 17. 3. 2020 doplňuje do textu indikačního omezení přípravku HOLOCLAR jako jednu z podmínek úhrady správnost provedení odběru („...v případě menší velikosti excize nebo nedostatečného počtu holoklonálních buněk v kultuře není HOLOCLAR hrazen.“). Uvedená námitka Svazu je tak již bezpředmětná.

Svaz dále nesouhlasí se způsobem vyhodnocení nákladové efektivity při opakovaném podání. Ústav uvažoval opakované podání u 25 % pacientů. V kalkulaci použil 1,25násobek nákladů při zachování přínosů. S tímto postupem se ale neztotožňuje. Opakované podání lze hodnotit jako podání přípravku do obou očí. Nelze totiž uvažovat skupinu s unilaterálním postižením jako homogenní, ale je nutné zhodnotit, zda opakované podání limbálních kmenových buněk u téhož pacienta je nákladově efektivní. Jestliže Ústav došel k závěru, že bilaterální podání není nákladově efektivní, nelze u skupiny pacientů vyžadující opakované podání dojít k závěru, že podání nákladovou efektivitu splňuje. Nesouhlasí tedy s tímto závěrem Ústavu a navrhuje, aby opakované podání nebylo hrazeno, pokud pro to nebude předložen důkaz o nákladové efektivitě.

K tomu Ústav uvádí, že opakované podání nelze hodnotit jako podání přípravku do obou očí. V případě bilaterálního postižení jsou započítány náklady na dvě aplikace a přínosy v obou očích, v případě opakované aplikace jsou započítány náklady na dvě aplikace a přínosy pouze pro jedno oko. K námitce Svazu týkající se opakovaného podání Ústav uvádí, že v souladu s aktuálním podáním předkladatele podnětu ze dne 17. 3. 2020 doplnil do textu indikačního omezení přípravku HOLOCLAR omezení nejvýše jednoho opakovaného podání (po jednom roce od podání). Uvedené omezení je v souladu s SPC přípravku HOLOCLAR („...ošetření se může opakovat, pokud to ošetřující lékař považuje za indikované“). Léčivý přípravek HOLOCLAR lze při stanovených podmínkách úhrady považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů leží pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY.

Dne 22. 1. 2020 bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl19428/2020 sdělení plátce zdravotní péče: Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR, IČ: 41197518, Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3 (dále jen „VZP“) k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR.

VZP nesouhlasí s výší úhrady uvedenou ve Sdělení a navrhuje ji stanovit dle nejnižší ceny předmětného přípravku nalezené v EU. VZP dále namítá na míru nejistoty týkající se správnosti zhodnocení utilit a disutilit, kdy Ústav sám upozorňuje na nepřesný způsob kalkulace jednotlivých

utilit. Ústav dle svého přepočtu dospěl k závěru, že při unilaterálním použití je LPMT nákladově efektivní, avšak při bilaterálním použití leží výsledek nad hranicí ochoty platit.

VZP dále poukazuje na hodnocení agentury NICE, podle něhož je bilaterální použití LPMT HOLOCLAR doporučeno pro výzkumné účely, nebo při nedostatečném množství vhodné tkáně pro autologní transplantaci (CLAU). Tento postup se však dle ČOS v České republice neprovádí a nelze z něj proto vycházet (jde-li o bilaterální použití LMPT HOLOCLAR).

VZP rovněž namítá na opakované použití, u něž nelze bez dalšího přezkoumávání předpokládat splnění nákladové efektivity a navrhuje proto LPMT HOLOCLAR úhradu při tomto použití nepřiznat (pokud nebude prokázáno jinak).

*K tomu Ústav uvádí, že odkazuje na vypořádání obdobných námitek Svazu, viz výše.*

***Pro úplnost Ústav k námitkám plátců zdravotní péče uvádí, že v návrhu tohoto opatření obecné povahy byly výše a podmínky úhrady LPMT HOLOCLAR navrženy dle návrhu předkladatele podnětu ze dne 13. 3. 2020 (resp. ze dne 17. 3. 2020), a to s ohledem na nově navrženou výši úhrady, podmínky úhrady a nákladovou efektivitu a Ústavem provedené zhodnocení těchto skutečností.***

**Dne 3. 2. 2020** bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl30891/2020 vyjádření předkladatele podnětu, který uvádí, že aktuálně probíhají jednání se zdravotními pojišťovnami ve věci stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR a žádá proto, aby Ústav prozatím nepřistupoval k vydání návrhu opatření obecné povahy o stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR.

**Dne 13. 3. 2020** bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl68421/2020 vyjádření předkladatele podnětu, ve kterém na základě jednání se zdravotními pojišťovnami nově navrhuje náklady na LPMT HOLOCLAR ve výši 2 004 356,71 Kč. V souvislosti s touto změnou předkladatel doložil Ústavu aktualizované výsledky nákladové efektivity a analýzy dopadu na rozpočet a dále navrhl změnu znění podmínek úhrady (nově i na bilaterální postižení oka).

**Dne 17. 3. 2020** bylo přijato a zaevidováno pod č. j. sukl82746/2020 vyjádření předkladatele podnětu, ve kterém upřesňuje navrhované podmínky úhrady pro LPMT HOLOCLAR.

*K tomu Ústav uvádí, že vzal výše uvedená vyjádření předkladatele podnětu na vědomí a na základě provedeného posouzení daných skutečností Ústav přistoupil k vydání návrhu opatření obecné povahy, ve kterém navrhl stanovit výši a podmínky LPMT HOLOCLAR, a to tak, jak je uvedeno v čl. 2 tohoto dokumentu (vlastního opatření obecné povahy).*

#### **K postupu vydání opatření obecné povahy dle části šesté správního řádu:**

V souladu s ustanovením § 172 odst. 1 správního řádu Ústav dne 9. 4. 2020 vyvěsil návrh opatření obecné povahy s odůvodněním na úřední desce Ústavu a v souladu s tímto také vyzval dotčené osoby, aby k návrhu opatření obecné povahy podávaly připomínky. K uvedenému návrhu opatření obecné povahy nebyly uplatněny v souladu s ustanovením § 172 odst. 4 správního řádu žádné připomínky.

#### **K výši úhrady Ústav uvádí:**

Ústav stanovuje výši úhrady pro nově zařazený přípravek podskupiny přípravků pro moderní terapie ve výši úhrady navržené předkladatelem podnětu.

#### **Ekonomické dopady**

V předložené analýze nákladové efektivity předkladatel srovnával náklady a přínosy léčivého přípravku HOLOCLAR v porovnání se stávajícími možnostmi léčby (BSC) v předmětné indikaci v podmínkách České republiky. Náklady na hodnocenou intervenci vycházely z navržené úhrady ve výši 2 004 356,71 Kč /balení.

Předložená analýza nákladové efektivity prokázala poměr nákladů a přínosů hodnocené terapie oproti stávající terapii ve výši 735 tis. Kč/QALY pro unilaterální léčbu a 1,04 mil. Kč/QALY pro bilaterální postižení. Na základě výše uvedeného lze léčivý přípravek HOLOCLAR v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů leží pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY.

V předložené analýze předkladatel odhadoval dopad do rozpočtu při vstupu LP HOLOCLAR do systému veřejného zdravotního pojištění v České republice. Náklady na hodnocenou intervenci vycházejí z navržené úhrady ve výši 2 004 356,71 Kč /balení.

Na základě relevantního scénáře předloženého předkladatelem lze předpokládat, že v následujícím pěti letech bude léčivým přípravkem HOLOCLAR léčeno 10–12 pacientů (očí), což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 20–24 milionů Kč v prvním až pátém roce. V případě opakovaného podání u čtvrtiny pacientů, jak uvažuje analýza nákladové efektivity, by dopad vzrostl na 25–30 milionů Kč. Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný.

#### **K podmínkám úhrady Ústav uvádí:**

Pro nově zařazený léčivý přípravek podskupiny přípravků pro moderní terapie HOLOCLAR Ústav stanovuje následující podmínky úhrady:

#### **S**

**P:** HOLOCLAR je hrazen u dospělých pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk (definovaným jako přítomnost superficiální korneální neovaskularizace v nejméně dvou kvadrantech rohovky se zahrnutím centrální části rohovky a se závažně zhoršenou ostrostí zraku - 1/10 nebo méně na Snellenově tabuli), způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro odběr tkáně pro kulturu limbálních kmenových buněk se vyžaduje excize minimálně 1-2 mm<sup>2</sup> z nepoškozeného limbu. V kultuře limbálních kmenových buněk se vyžaduje minimálně 3 000 holoklonálních buněk, tj. víc jak 3 % buněk pozitivních v imunohistochemickém průkazu p63. V případě menší velikosti excize nebo nedostatečného počtu holoklonálních buněk v kultuře není HOLOCLAR hrazen. V případě neúspěchu, hodnoceno po jednom roce od podání, je u každého oka hrazeno nejvýše jedno opakované podání.

#### **Odůvodnění:**

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. 10 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.

V indikačním omezení Ústav v souladu s návrhem předkladatele za účelem jednoznačné interpretace podmínek úhrady upřesnil pojem „závažně zhoršená zraková ostrost“. Ústav vycházel z definice závažného zhoršení zraku uvedené v SPC LP HOLOCLAR (1/10 nebo méně na Snellenově tabuli). Podmínky odběru tkáně limbálních kmenových buněk a kvality přípravku uvedené v indikačním omezení jsou rovněž v souladu s návrhem předkladatele („Pro odběr tkáně pro kulturu limbálních kmenových buněk se vyžaduje excize minimálně 1-2 mm<sup>2</sup> z nepoškozeného limbu. V kultuře limbálních kmenových buněk se vyžaduje minimálně 3 000 holoklonálních buněk, tj. víc jak 3 % buněk pozitivních v imunohistochemickém průkazu p63“) a vycházejí z SPC a z odborného článku Pellegrini et al, 2013, Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. Regen. Med. (2013) doi:10.2217/RME.13.43 8(5).

Součástí opatření obecné povahy je:

Příloha č. 1 - Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy, Vyjádření předkladatele podnětu, Vyjádření SZP a VZP ke hodnocení podnětu

Na základě výše uvedených skutečností Ústav stanovil výši a podmínky úhrady tak, jak je uvedeno v článku 2 tohoto opatření obecné povahy.

#### Článek 4 Účinnost

Toto opatření obecné povahy nabývá účinnosti v souladu s ustanovením § 173 odst. 1 správního řádu dne 1. 6. 2020.

#### Článek 5 Poučení

Dle ustanovení § 173 odst. 2 správního řádu nelze proti opatření obecné povahy podat opravný prostředek.

Vyřizuje: Bc. Eva Vysekalová



**Ing. Milan Vocelka**  
ředitel Sekce cenové a úhradové regulace  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv