

Chiesi CZ s.r.o.

Na Květnici 33
140 00 Praha 4 – NusleVaše podání / ze dne
2.5. 2019Sp.zn.
SUKLS109270/2019Vyřizuje
Bc. Eva VysekalováDatum
18. 12. 2019**Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady
LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy****1 PŘEDKLADATEL PODNĚTU A LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PRO MODERNÍ TERAPII****Předkladatel:** Chiesi Farmaceutici S.p.A., 01513360345, Via Palermo 26/A, I-43122 Parma, Italská republika**Zástupce:** Chiesi CZ s.r.o., IČ: 6167938, Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika
(dále jen „předkladatel“)

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku pro moderní terapii	Doplněk názvu
S01XA19	0210331	HOLOCLAR	79000- 316000BUNĚK/CM2 STV 1

(dále jen „HOLOCLAR“)

Transparentní kruhová membrána s 300 000 až 1 200 000 životaschopných autologních buněk lidského rohovkového epitelu (79 000 - 316 000 buněk/cm²) včetně průměrně 3,5 % (0,4 až 16 %) limbálních kmenových buněk a přechodně amplifikujících a terminálně diferencovaných buněk odvozených z kmenových buněk, které jsou fixovány na podkladní fibrinové matici o průměru 2,2 cm a uloženy v transportním médiu. Ústav nezjistil existenci totožných¹ registrovaných přípravků.

Posuzovaný přípravek je originální.

2 PŘEHLED PRŮBĚHU HODNOCENÍ PODNĚTU

Datum doručení podnětu	2. 5. 2019
Dotaz na odbornou společnost (Česká oftalmologická společnost)	15. 5. 2019
Odpověď České oftalmologické společnosti na dotaz	22. 7. 2019

3 HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**3.1 Charakteristika léčivého přípravku**

Léčivý přípravek pro moderní terapii (LPMT) HOLOCLAR obsahuje autologní limbální kmenové buňky. Je učen k léčbě 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 ostroostí zraku), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí.

3.2 Indikace a cílová populace posuzované v tomto hodnocení podnětu

Posuzovaný léčivý přípravek je podle platného SPC indikován k léčbě 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 ostroostí zraku), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

Indikace navržené předkladatelem odpovídají indikacím uvedeným v SPC posuzovaného léčivého přípravku.

3.3 Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

3.3.1 Charakteristika onemocnění

Rohovka je jako povrchová struktura oka neustále vystavována různým vlivům vnějšího prostředí včetně vysychání, infekcí a rizika poškození mechanického či chemického charakteru. Neustálou obnovu rohovkového epitelu zajišťuje populace limbálních kmenových buněk (LSC – limbal stem cell) sídlících v bazální vrstvě limbálního epitelu ve struktuře zvané Vogtovy palisády. LSC se vyznačují pomalým buněčným cyklem a vysokou proliferační schopností, již lze vyvolat jako reakci na poškození rohovky. Rozsáhlejší poškození povrchu oka zasahující i limbální oblast může vést až k deficitu limbálních kmenových buněk (LSCD – limbal stem cell deficiency), a tudíž k zásadnímu narušení procesu obnovy rohovkového epitelu. [1]

Limbální epitel tvoří přirozenou hranici zabraňující migraci buněk spojivkového epitelu na povrch rohovky. Při LSCD mohou spojivkové epitelální buňky penetrovat povrch rohovky. Tento proces se označuje jako konjunktivizace rohovky. Klinickým důsledkem je vaskularizovaná a neprůhledná rohovka. [5, 6] Snížení průhlednosti rohovky může vést ke zhoršení zraku a v krajních případech až k úplné slepotě.

3.3.2 Postavení přípravku v managementu léčby

Léčba LSCD v České republice spočívá prakticky pouze v podpůrné léčbě zmírňující bolest a příznaky úrazu (BSC - podávání kortikosteroidů, antibiotik a umělých slz). Další možností jsou allogenní transplantace, které jsou dle stanoviska ČOS ČLS JEP [2] neúspěšné, a proto se prakticky neprovádí. Autologní transplantace jsou dle stanoviska ČOS ČLS JEP [2] pro svou nízkou účinnost a vysoká rizika prováděna v naprostém minimu případů. Tento zdravotní výkon není hrazen z veřejného zdravotního pojištění a v ČR neexistuje standardizovaná metoda tohoto typu transplantace. Další možností je transplantace ex-vivo kultivovaných limbálních kmenových buněk (LP HOLOCLAR). Dle zahraničních doporučení je auto-CLET (LP HOLOCLAR) doporučen při unilaterálním postižení v případě neúspěchu CLAU nebo auto-SLET. [3]

3.3.3 Identifikace relevantních komparátorů

Podpůrná léčba zmírňující bolest a příznaky úrazu (BSC)

- kortikosteroidy (aplikované lokálně do oka)
- antibiotika (aplikovaná lokálně do oka, případně perorální antibiotická léčba)
- umělé slzy (z prostředků veřejného zdravotního pojištění jsou hrazeny pouze u pacientů se Sjögrenovým syndromem) [2].

3.4 Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

3.4.1 Komparativní účinnost a bezpečnost

Komparativní účinnost a bezpečnost. Za účelem prokázání účinnosti a bezpečnosti LP HOLOCLAR předkladatel v režimu obchodního tajemství předložil studie HLSTM01, HLSTM02 a HLSTM04. Níže Ústav uvádí pouze informace uvedené v dokumentu Assessment report Holoclar [4], které jsou veřejně dostupné.

Studie HLSTM01

Jedná se o retrospektivní, multicentrickou, nerandomizovanou, nekontrolovanou observační studii zabývající se účinností a bezpečností LP HOLOCLAR. Do studie bylo zařazeno 106 pacientů se středním (55,8 %) až závažným (43,3 %) LSCD v důsledku popálení očí, kteří podstoupili alespoň 1 aplikaci HOLOCLARu – ACLSCT (autologous cultured limbal stem cells transplantation) = auto-CLET. Primárním sledovaným parametrem byl úspěch ACLSCT – úspěšná transplantace byla zaznamenána u 75 pacientů a v podskupině pacientů s opakovanou ACLSCT byla úspěšnost zaznamenána u 91,7 % případů.

Sekundární sledované parametry: zlepšení očních příznaků (bolest, pálení, fotofobie), zraková ostrost se zlepšila u 51 ze 104 pacientů. Keratoplastiku po ACLSCT podstoupilo 57 pacientů, úspěšně 24 pacientů. Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou zahrnovaly: blefaritidu (32,7 %), glaukom (16,8 %), kataraktu (15,9 %), krvácení do spojivky (7,1 %), defekt rohovkového epitelu (4,4 %). Dále byly zaznamenány tyto nežádoucí účinky ve vztahu k aplikaci LP HOLOCLAR: krvácení do spojivky (6,2 %), blefaritida (3,5 %), krvácení do oka (3,5 %), glaukom (2,6 %) a defekt rohovkového epitelu (1,8 %), metaplasie (0,9 %), podkožní krvácení (0,9 %). [4] Ústav shrnuje, že ve studii HLSTM01 bylo 12 měsíců po ACLSCT u 49 % pacientů zaznamenáno zlepšení zrakové ostrosti, přičemž u 38,5 % pacientů se jednalo o zlepšení zrakové ostrosti, které odpovídalo alespoň třem ekvivalentům řádku Snellenova optotypu. V podskupině pacientů bez stromálního zjizvení se zraková ostrost zlepšila u 83,3 % pacientů. U pacientů se stromálním zjizvením bylo po následné keratoplastice zaznamenáno zlepšení zrakové ostrosti odpovídající alespoň třem ekvivalentům řádku Snellenova optotypu u 37,5 % pacientů. ACLSCT vedla u pacientů s LSCD ke zlepšení očních příznaků (bolest, pálení, fotofobie). ACLSCT se jeví jako bezpečná metoda léčby LSCD.

Studie HLSTM02

Jedná se o retrospektivní studii zabývající se bezpečností ACLSCT u pacientů s LSCD, zahrnuto bylo 29 pacientů, z toho 23 (79,3 %) pacientů mělo LSCD v důsledku fyzikálního nebo chemického popálení očí. Každý pacient podstoupil ACLSCT pouze jednou. [4]

Úspěch transplantace, posuzovaný na základě subjektivního klinického zhodnocení, byl zaznamenán u 65,5 %; pacientů, 6 pacientů podstoupilo po ACLSCT keratoplastiku, 4 (66,7 %) úspěšně, z toho v případě 3 pacientů byla v minulosti před ACLSCT keratoplastika neúspěšná. [4]

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou zahrnovaly: bolest oka (17,2 %), glaukom (13,8 %), defekt rohovkového epitelu (10,3 %), blefaritidu (6,9 %), edém rohovky (6,9 %) a ulcerativní

keratitidu (6,9 %). [3]. K nejčastějším nežádoucím účinkům ve vztahu k aplikaci LP HOLOCLAR patřily: bolest oka (13,8 %), defekt rohovkového epitelu (10,3 %), ulcerativní keratitida (6,9 %). [4]

Studie HLSTM04

Jedná se o retrospektivní studii zabývající se účinností a bezpečností ACLSCT u pacientů se středním až závažným LSCD v důsledku popálení očí, zahrnuto bylo 15 pacientů. [4]

Úspěšnost ACLSCT byla posuzována především 3 měsíce po ACLSCT a při poslední dostupné návštěvě a byla definována stejným způsobem jako ve studii HLSTM01. ACLSCT byla po 3 měsících zhodnocena jako úspěšná u 9 (60 %) pacientů, obdobný výsledek byl zaznamenán i při hodnocení podle poslední dostupné návštěvy. 3 měsíce po ACLSCT bylo zaznamenáno zlepšení VA u 40 % (naturální VA) a u 33 % (nejlépe korigovaná VA) pacientů se stromálním zjizvením. Zlepšení se udrželo i do poslední dostupné návštěvy. [4]

3.4.2 Údaje z klinické praxe

Údaje z klinické praxe nebyly předloženy.

4 STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Předpokládaná výše konečné úhrady (Kč)*
0210331	HOLOCLAR	79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP	2 488 783,90 Kč

*částka zahrnuje náklady na transport bioptického vzorku do laboratoře a transport přípravku HOLOCLAR zpět do zdravotnického zařízení

5 HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

5.1 Nákladová efektivita

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy nákladové efektivity. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Cíl analýzy	prokázání nákladové efektivity LP HOLOCLAR v indikaci u dospělých pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí	ANO
Hodnocená intervence	transplantace ex-vivo kultivovaných limbálních kmenových	ANO

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
	buněk – auto-CLET (LP HOLOCLAR)	
Komparátor	BSC	ANO
Farmakoekonomický model	kombinace rozhodovacího stromu a Markovova kohortového modelu	ANO
Perspektiva	plátce - zdravotních pojišťoven ČR	ANO
Cílová populace	dospělí pacienti 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 ostroží zraku), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí	ANO
Časový horizont	celoživotní (50 let)	ANO
Typ hodnocení (parametr přínosu)	<i>cost-utility analysis</i> (QALY)	ANO
Údaje o účinnosti a bezpečnosti	HLSTM01	ANO
Údaje o kvalitě života	Czoski-Murray et al., 2009 Brown et al., 2003 Brown et al., 2008 dotazníkové šetření	ANO
Náklady	přímé náklady	ANO
Diskontní sazba	3 %	ANO
Výsledek (základní scénář) předložený předkladatelem	unilaterální 752 856 Kč/QALY bilaterální 1 013 278 Kč/QALY	NE
Výsledek (základní scénář) přepočtený Ústavem	unilaterální 913 412 Kč/QALY bilaterální 1 295 504 Kč/QALY	ANO
Jednocestná analýza senzitivity	466 885 – 2 186 945 Kč/QALY	NE
Probabilistická analýza senzitivity	unilaterální 756 512 Kč/QALY, 100 % bilaterální 1 017 661 Kč/QALY, 98 %	NE

- Stanovisko Ústavu:

5.1.1 Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Předkladatel pro potřeby analýzy nákladové efektivity adaptoval zdravotně-ekonomický model na podmínky ČR, jehož struktura je vhodná pro deficit limbálních kmenových buněk. Model umožňuje projekci výsledků klinických studií v léčbě deficitu limbálních kmenových buněk a zároveň je s jeho pomocí možné kombinovat klinické výsledky s údaji o kvalitě života pacientů a náklady na jejich léčbu, přičemž uvažuje stavy, které mohou být považovány za klíčové v průběhu daného onemocnění. Ústav z těchto důvodů použití popsání modelu akceptuje.

Funkční model byl Ústavu předložen v režimu obchodního tajemství.

Analýza typu *cost-utility* s parametrem přínosu QALY byla realizována z perspektivy plátce zdravotní péče s uplatněním 3 % diskontní sazby. Diskontní sazba byla jedním ze vstupů jednocestné analýzy senzitivity.

Ústav uvádí, že základní nastavení analýzy bylo zvoleno správně a odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028.

5.1.2 Komparátor

Předkladatel zvolený komparátor – BSC je v terapii deficitu limbálních kmenových buněk v daném stádiu a linii léčby u cílové populace pacientů přijímán jako obvyklý a současně je hrazený z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Volba komparátoru je rovněž v souladu s vyjádřením odborné společnosti (viz část „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“). Ústav proto považuje zvolený komparátor za relevantní pro účely analýzy nákladové efektivity.

5.1.3 Cílová populace

Cílovou populaci tvořili pacienti s deficitem limbálních kmenových buněk.

Modelování byli muži (majoritně zastoupené pohlaví ve studii HLSTM01) v průměrném věku 46 let a VA skóre pro druhé oko 10. V analýze scénářů byly modelovány výsledky pro ženy s obdobnou (nižší) výslednou hodnotou ICER.

Definovaná cílová populace, resp. její charakteristiky se shodují s populací vstupující do farmakoekonomického modelu, populací v podkladové studii HLSTM01 i s populací v navrhovaném indikačním omezení.

5.1.4 Časový horizont

Zvolený celoživotní časový horizont (50 let) je s ohledem na charakter a průběh daného onemocnění akceptovatelný. Průměrný věk pacientů sledovaných ve studii HLSTM01 byl 46.8 ± 14.4 let (range 13.7-79.1). V analýze senzitivity byla použita délka modelace 20 a 30 let.

5.1.5 Zdrojová data analýzy

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti auto-CLET u cílové populace pacientů v léčbě deficitu limbálních kmenových buněk pocházely z nepublikované retrospektivní multicentrické case-series based nerandomizované nekontrolované studie HLSTM01. Tato studie je detailně popsána v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“.

Medián sledování pacientů byl ve studii HLSTM01 3 roky, průměr 3,6 let (rozmezí 1,4-9,9 let), 12,5 % pacientů sledováno 5 a více let. Hodnocení dlouhodobé účinnosti (stability) transplantace nebylo cílem studie. U autologní transplantace CLAU je v podání předkladatel pro NICE uvedeno (na základě expertního stanoviska, které nemá Ústav k dispozici), že u 20-30 % pacientů dojde k selhání CLAU s rekurencí LSCD v průběhu 10 let po transplantaci. Vzhledem k tomu, že se jedná o obdobnou intervenci v tom smyslu, že jsou transplantovány vlastní buňky, je Ústav toho názoru, že by bylo možné očekávat podobné výsledky v rámci dlouhodobého sledování i u přípravku HOLOCLAR.

V tomto bodu spatřuje Ústav zdroj nejistoty, pokud by byla uvažována rekurence LSCD, bude mít tento předpoklad na ICER významný vliv. Tato alternativa nebyla předkladatelem testována v rámci

analýzy sensitivity. Ústav možnost opakované transplantace limbálních buněk testoval jako alternativní scénář.

Ve studii HLSTM01 byl léčen bilaterálně jeden pacient. Není známo, jaká část pacientů, u kterých bylo léčeno jedno oko, měla bilaterální postižení. Předkladatel předpokládá, že účinnost LP HOLOCLAR je stejná u pacientů s bilaterálním i unilaterálním postižením (a odpovídá výsledkům studie HLSTM01). Předkladatel rovněž uvažuje stejnou pravděpodobnost úspěšné extrakce limbálních buněk u pacientů s bilaterálním i unilaterálním postižením (90 %). Při unilaterálním postižení se provádí odběr kmenových buněk ze zdravého oka. V případě bilaterálního postižení je odběr prováděn z postiženého oka. Otázkou je, zda je možné úspěšnost extrakce limbálních buněk z postiženého oka (a následně úspěšnost transplantace) považovat za srovnatelnou jako při odběru ze zdravého oka.

Ve studii Pellegrini et al., 2013 bylo zjištěno, že počet holoklonů s vysokou expresí p63^{bright} buněk lze využít jako prediktor klinického úspěchu transplantace, zatímco celkový počet klonogenních buněk, velikost kolonie, rychlost růstu a přítomnost spojivkových buněk nejsou prediktorem klinického efektu.

Údaje o kvalitě života

Kvalita života v jednotlivých stavech modelu je odvozena od stavu zrakové ostrosti, přítomnosti dyskomfortu souvisejícího s poškozením oka (bolesti, pálení, citlivosti na světlo) a přítomnosti znetvoření oka jako kosmetického poškození.

Předkladatel nenalezl hodnoty utilit specifické pro deficit limbálních kmenových buněk a při stanovení utilit použitých v modelu vycházel ze studií s poškozením zraku z jiných příčin.

Utility související se stavem zrakové ostrosti použité v základním scénáři jsou odvozeny ze studie Czoski-Murray, 2009, a vychází z váženého odhadu ze studie Finger, 2013.

Studie Finger et al. 2013 zkoumala kvalitu života pacientů se sníženou zrakovou ostroostí jednoho nebo obou očí pomocí obecného (EQ-5D) a specifického dotazníku pro zhoršení zrakové ostrosti (Vision and Quality of Life Index (VisQoL)). Pacienti byli rozděleni do šesti skupin podle kombinace míry postižení obou očí. Výsledky získané pomocí dotazníku VisQoL ukázaly signifikantní rozdíl mezi skupinami s různým postižením druhého (hůře vidoucího) oka. Naproti tomu výsledky dotazníku EQ-5D neprokázaly signifikantní rozdíl mezi skupinami s různým postižením druhého (hůře vidoucího) oka.

Ústav poukazuje na skutečnost, že v předloženém modelu je utilita související se zrakovou ostroostí u pacienta se zrakovou ostroostí v nejlepším stavu pro obě oči (tedy bez poškození zraku) rovna 0,706. Tuto výši výchozí utility považuje Ústav za nedůvodně nízkou, průměr pro obecnou britskou populaci ve věku 47 let je 0,837. Například ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS204787/2013 (LP Lucentis) byly v modelu použity hodnoty utilit dle VA pro 86-100 písmen 0,869.

Alternativně předkladatel prezentoval utility označené jako Brown et al., 2003 a Brown et al., 2008.

Předkladatelem předložená publikace Brown et al. 2003 uvádí utility získané metodou time trade-off (TTO) související se zrakovou ostroostí u pacientů s postižením očí. Pacienti byli rozděleni do čtyř skupin dle zrakové ostrosti lépe vidoucího oka (no, mild, moderate a severe visual loss). Ve skupině

pacientů s nejhorší zrakovou ostroostí byla uvedena průměrná utilita 0,61, což pro stav NLP v obou očích považuje Ústav za nepřiměřeně vysokou utilitu.

Ve studii Brown et al., 2008, byly uvedeny utility získané metodou time trade-off (TTO) související se zrakovou ostroostí u pacientů s postižením očí. Hodnoty utilit pro lépe vidoucí oko byly v rozmezí od 0,97 pro nejlepší zrakovou ostroost po 0,35 pro kategorii LP. Při korekci x 0,837 – HRQL pro obecnou britskou populaci 40-49 let je to 0,81 až 0,29, což považuje Ústav za reálné hodnoty utilit souvisejících se zrakovou ostroostí.

Při použití jedné či druhé alternativy je výsledkem ICER ve výši 855 198 Kč/QALY a 694 334 Kč/QALY – tj. rozdíl téměř 25 %.

Váhu hodnot pro BSE/WSE předkladatel zvolil ve výši 0,628 pro BSE a 0,372 pro WSE.

K tomu Ústav uvádí, že v proběhlých správních řízeních (Lucentis sp. zn. SUKLS204787/2013) byla váha hodnot pro BSE/WSE ve výši 0,769 pro BSE a 0,231 pro WSE. Tuto hodnotu prezentuje předkladatel jako alternativní nastavení označené jako „Aflibercept NICE model assumption“.

Ústav z důvodu konzistence hodnocení preferuje použití tohoto nastavení.

Předkladatel uvedl, že disutilita spojená s přítomností středně závažných až závažných symptomů (bolesti/řezání/světloplachosti) byla odvozena z EQ-5D 3L dotazníku. Ústavu nebyly výsledky dotazníkového šetření předloženy k přezkoumání. V modelu byly použity hodnoty disutilit 0,123 (pro střední symptomy bolesti/řezání/světloplachosti) a 0,386 (pro závažné symptomy bolesti/řezání/světloplachosti). Uvedené hodnoty utilit se významně neuplatní, závažné symptomy byly pozorovány v podkladové studii pouze u jednoho pacienta. Alternativně je v analýze senzitivity uvažován nulový dekrement, toto nastavení mělo za následek nárůst ICER o 6 %.

Dalším uplatněným dekrementem utility je dekrement související se znetvořením oka, které je definované jako přítomnost zakalení rohovky nebo povrchové neovaskularizace rohovky a zánětu. Dekrement pro znetvořené oko předkladatel uplatňuje při neúspěšné transplantaci anebo při stromálním zjizvení. Pokud je zjizvení přítomno na některém z očí, je použita hodnota dekrementu 0,318. Předkladatel odkazuje na dotazníkové šetření metodou SG pro obecnou britskou populaci.

K tomu Ústav uvádí, že v odkazovaném podkladu nejsou výsledky dotazníkového šetření uvedeny. Hodnota disutility se jeví jako nadhodnocená, s významnějším vlivem na výsledek než porucha zrakové ostroosti a diskomfort způsobený bolestí, řezáním a světloplachostí. Zlepšení zrakové ostroosti postiženého oka ze stavu slepoty do stavu normálního vidění představuje zlepšení kvality života o 0,145. Naproti tomu odstranění znetvoření oka (bez vlivu na zrakovou ostroost) představuje zlepšení kvality života o 0,318, má tedy podle předpokladů předkladatele více než dvojnásobný přínos. Předkladatel navíc uplatňuje tento dekrement bez ohledu na míru postižení zrakové ostroosti. Lze předpokládat, že u pacienta s normální zrakovou ostroostí ve zdravém oku a mírným postižením zrakové ostroosti v postiženém oku bude znetvoření představovat větší problém než u pacienta s bilaterálním postižením na hranici slepoty, u kterého zřejmě bude znetvoření představovat výrazně menší problém ve srovnání s omezením vyplývajícím z poškození zraku. Navíc utility pro zrakovou ostroost jsou získány metodou TTO, zatímco disutilita související se znetvořením oka metodou SG, což může vnášet další nekonzistenci do výsledků hodnocení.

V analýze scénářů byla testována nulová hodnota pro tento dekrement. Toto nastavení mělo za následek trojnásobný nárůst ICER na 2,187mil Kč/QALY. Odstranění znetvoření představuje více než dvě třetiny přínosů hodnocené intervence.

Ústav uvádí, že kombinací základních utilit pro jednotlivé stavy zrakové ostrosti s disutilitami souvisejícími s očními symptomy (bolesti/řezání/světloplachosti) a především disutilitou pro znetvoření jsou výsledkem nepravděpodobné (nízké) utility popisující jednotlivé zdravotní stavy.

Například při aplikaci utilit navržených předkladatelem je kvalita života pacienta s unilaterálním postižením s přítomností zjizvení a zrakové ostrosti v kategorii HM s druhým okem zdravým s normální zrakovou ostroostí ve výši 0,243. Tato hodnota je horší než stav úplné slepoty či například stav pacientů po těžké CMP, což považuje Ústav za nepravděpodobné. Při současné aplikaci disutility související se závažnými očními symptomy je u takového pacienty kvalita života -0,143, tedy horší než smrt. U pacienta s unilaterálním postižením s normální zrakovou ostroostí v obou očích je výsledná utilita (daná snížením kvality života související pouze se znetvořením jednoho oka) 0,388. Při současné aplikaci disutility související se závažnými očními symptomy je u takového pacienta kvalita života prakticky 0.

Ústav uvádí, že pro jednotlivé zdravotní stavy by měla být stanovena utilita popisující stav jako celek, nikoliv aplikovat součet odhadovaných utilit/disutilit, což v tomto případě vede k nereálným výsledkům.

Ústav provedl alternativní nastavení utilit v předloženém modelu, kdy použil hodnoty utilit související se zrakovou ostroostí ve výši odpovídající studii Brown et al., 2003 s váhou hodnot pro BSE/WSE ve výši 0,769/0,231 (10/13 a 3/13) obdobně jako v dříve hodnocených správních řízeních (např. Lucentis, sp. zn. SUKLS204787/2013). Při aplikaci disutility pro znetvoření dle předkladatele je výsledná utilita stavu slepota + znetvoření 0,292 a stavu normální zrak + znetvoření 0,562.

Ústav uvádí, že toto nastavení nepovažuje za ideální ani za dostatečnými důkazy podložené (viz výhrady k výchozím utilitám pro zrakovou ostrost i disutilitě pro znetvoření) a jedná se spíše o konzervativnější nastavení poskytující dle názoru Ústavu více reálné výsledky. Výsledné utility pro nejlepší a nejhorší zdravotní stavy při tomto nastavení lépe odpovídají reálné kvalitě života pacientů než nastavení předložené předkladatelem.

Toto nastavení je popsáno v Protokolu ze dne 31. 10. 2019.

5.1.6 Náklady (*costing*)

V souladu se zvolenou perspektivou plátce předkladatel v analýze nákladové efektivity uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na léčebnou intervenci (LP HOLOCLAR), náklady spojené s odběrem a implantací a podpůrnou léčbu.

Údaje o čerpání péče (resource use) pocházely z SPC a expertního stanoviska (MUDr. Skalická, oční klinika VFN). Jednotkové náklady na zdravotní výkony a zdravotní materiál vychází z číselníku zdravotních výkonů a číselníku ZP-ZUM. Jednotkové náklady na léčivé přípravky vychází ze Seznamu cen a úhrad léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely SÚKL (SCAU).

Pro implantaci neexistuje v číselníku specifický kód, dle expertního stanoviska (MUDr. Skalická, oční klinika VFN) se konkrétní výkony, které budou používány, ukáží až v reálné praxi a nebudou

přesahovat 5 000 Kč. Předkladatel v analýze započítal výkon RETROBULBÁRNÍ, PARABULBÁRNÍ NEBO SUBKONJUNKTIVÁLNÍ INJEKCE (1 OKO), kód: 75219 ve výši 58,71 Kč. Použité nastavení nemá významný vliv na výši ICER.

Pooperační péče zahrnuje (dle expertního stanoviska MUDr. Skalická, oční klinika VFN i dle podkladové studie HLSTM01) pouze aplikaci lokální a systémové (perorální) protizánětlivé a profylaktické antibiotické léčby. Ústav poukazuje na skutečnost, že systémová antibiotická léčba je v modelaci předložené předkladatel uvažována v případě selhání transplantace HOLOCLAR, nikoliv v rámci operace. Použité nastavení rovněž nemá vliv na výši ICER.

Podpůrná léčba zahrnuje pravidelné ošetření v ambulanci u oftalmologa a aplikaci terapeutické kontaktní čočky (6x ročně) a dlouhotrvající léčbu antibiotickými a kortikosteroidními očními kapkami. Dávkování 4x1 kapka denně odpovídá spotřebě 1 balení za měsíc, tzn. 12 balení za rok. V případě oboustranného poškození, tj. léčby 2 očí, je kalkulována dvojnásobná spotřeba léčivých přípravků, tj. 24 balení/rok. K tomu Ústav uvádí, že aplikace terapeutických kontaktních čoček není uvedena v odkazovaném expertním stanovisku MUDr. Skalické. Celkové náklady na aplikaci terapeutických čoček v celoživotním horizontu činí cca 45 tis. Kč a na výsledný ICER nemají zásadní vliv.

Náklady na keratoplastiku (transplantaci rohovky), kterou podstupují pouze vhodní pacienti (56,84 %) vychází z nákladů na zdravotní výkon nazvaný „Perforující keratoplastika, keratoprotéza“ (kód 75329) ve výši 3 168,28 Kč a rohovkový štěp (ZUM 115668) ve výši 20 501 Kč.

Náklady na hodnocenou intervenci vycházely z navržené úhrady ve výši 2 488 783,90 Kč/transplantát. V částce jsou zahrnuty i náklady na transport biotického vzorku do laboratoře a transport přípravku HOLOCLAR zpět do zdravotnického zařízení.

Nejčastějšími individuálními nežádoucími účinky nesouvisejícími s chirurgickým výkonem byly blefaritida (10,5 %) a defekt rohovkového epitelu (3,5 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem považovaným za související s léčbou kortikosteroidy byl glaukom (3,5 %).

Náklady na nežádoucí účinky nejsou modelovány.

Ústav uvádí, že akceptuje předkladatelem uvažované náklady.

5.1.7 Výsledek

Předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 752 856 Kč/QALY v případě unilaterální léčby a 1 013 278 Kč v případě bilaterální léčby. Ústav tento výsledek z důvodu nepravděpodobných hodnot utilit nepovažuje za relevantní.

Ústav přistoupil k vlastnímu přepočtu výsledku analýzy nákladové efektivity, kdy použil hodnoty utilit související se zrakovou ostrostí ve výši odpovídající studii Brown et al., 2003 s váhou hodnot pro BSE/WSE ve výši 0,769/0,231 (Aflibercept NICE assumption). Toto nastavení je popsáno v Protokolu ze dne 31. 10. 2019.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity přepočtený Ústavem – unilaterální léčba

	HOLOCLAR	BSC	Rozdíl
Náklady	2 872 723	126 386	2 746 338
QALY	12,82	9,81	3,01
ICER (Kč/QALY)	913 412		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity přepočtený Ústavem – bilaterální léčba

	HOLOCLAR	BSC	Rozdíl
Náklady	5 571 543	198 512	5 373 031
QALY	9,935	5,788	4,15
ICER (Kč/QALY)	1 295 504		

Ústav konstatuje, že výsledek Ústavem přepočteného scénáře ve výši 913 tis. Kč/QALY a 1 296 tis. Kč/QALY leží na hranici ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY.

Ústav dodává, že v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028 je v případech, kdy výsledek analýzy nákladové efektivity leží blízko při akceptovatelné hranici, ve větší míře posuzována analýza senzitivity, k čemuž se Ústav vyjadřuje níže.

5.1.8 Nejistota a analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením nákladové efektivity hodnocené intervence předkladatel přeložil jednocestnou a probabilistickou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity předkladatel testoval vliv některých parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení nákladové efektivity.

Významný vliv na výsledek má zvolený časový horizont, při časovém horizontu v délce 20 let byl výsledkem nárůst ICER o 40 % oproti výsledku základního scénáře předloženého předkladatelem (na 1,1 mil. Kč/QALY pro unilaterální model a 1,4 mil. Kč/QALY pro bilaterální model).

Nejvýznamnější vliv na výsledek má změna výše utilit a disutilit, přičemž tento parametr je zároveň zatížen velkou nejistotou. Při aplikaci disutility znetvoření ve výši 0 je výsledkem téměř trojnásobný nárůst ICER u unilaterálního poškození (na 2,2 mil. Kč/QALY pro unilaterální model a 1,8 mil. Kč/QALY pro bilaterální model). Rovněž výběr utilit souvisejících se zrakovou ostrostí má vliv na výsledek hodnocení.

V rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity předkladatel představil graf *cost-effectiveness plot* (CEP) a křivku *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC). Z předložené CEAC vyplynulo, že při nastavení hranice na akceptovatelnou hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY lze hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 100 % u unilaterálního modelu a 98 % u bilaterálního modelu.

Předložené výsledky analýzy senzitivity se vztahují k základnímu scénáři předloženému předkladatelem.

Ústav uvádí, že kromě výše uvedené nejistoty spojené s hodnotami utilit jednotlivých zdravotních stavů, spatřuje další nejistotu v otázce dlouhodobé účinnosti/stability provedené transplantace a dále úspěšnosti extrakce (a následné transplantace) limbálních buněk z postiženého oka při bilaterálním postižení.

Ústav provedl alternativní nastavení, ve kterém předpokládal, že u 25 % pacientů dojde v celoživotním časovém horizontu k rekurenci LSCD a opakované léčbě přípravkem HOLOCLAR. Oproti základnímu scénáři Ústav započítal náklady ve výši 1,25násobku při zachování přínosů. Výsledkem je ICER 1,14 mil. Kč/QALY v případě unilaterálního postižení a 1,62 mil. Kč/QALY v případě bilaterálního postižení. Rekurence LCSC tedy patří k parametrům, které zásadně ovlivňují výši ICER.

5.1.9 Limitace analýzy

Ústav uvádí, že za určité limitace předložené analýzy nákladové efektivity považuje především nejistotu spojenou s dlouhodobou účinností/stabilitou provedené transplantace, úspěšností extrakce (a následné transplantace) limbálních buněk z postiženého oka při bilaterálním postižení, a především hodnotami utilit přiřazených jednotlivým stavům v modelu.

5.1.10 Závěr

V předložené analýze nákladové efektivity předkladatel srovnával náklady a přínosy LP HOLOCLAR v porovnání s BSC v léčbě deficitu limbálních kmenových buněk u dospělých pacientů se středním až závažným deficitem limbálních kmenových buněk způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí v podmínkách České republiky.

Ústav konstatuje, že poměr nákladů na přínosy hodnocené intervence při unilaterálním použití leží pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY, avšak výsledky jsou zatíženy určitou nejistotou (viz limitace analýzy).

Ústav konstatuje, že poměr nákladů na přínosy hodnocené intervence při bilaterálním použití leží nad hranicí 1,2 milionu Kč/QALY, a výsledky jsou zároveň zatíženy výše popsanou nejistotou.

Proto Ústav uzavírá, že při existenci nejistoty týkající se dlouhodobé úspěšnosti transplantace, úspěšnosti extrakce (a následné transplantace) limbálních buněk z postiženého oka při bilaterálním postižení a hodnot utilit přiřazených jednotlivým zdravotním stavům, nelze bez předložení důkazů o snížení nákladů na léčivý přípravek HOLOCLAR považovat nákladovou efektivitu při **bilaterálním použití** za prokázanou.

5.2 Analýza dopadu na rozpočet

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy dopadu na rozpočet. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Hodnocená intervence	transplantace ex-vivo kultivovaných limbálních kmenových buněk – auto-CLET (LP HOLOCLAR)	ANO
Komparátor	BSC	ANO
Zdroj údajů o počtu pacientů	Expertní stanovisko MUDr. Skalická oční klinika VFN	ANO
Náklady	přímé (shodné jako v NEF)	ANO

Parametr	Popis parametru				Splnění požadavků na hodnocení
Výsledek	25 - 30 mil. Kč v prvním až pátém roce				ANO
Rok	1	2	3	4	5
Počet pacientů vhodných k léčbě					
unilaterální postižení	8	8	8	8	8
bilaterální postižení	2	2	2	2	2
Penetrace na trh	100%	100%	100%	100%	100%
Dopad na rozpočet (mil. Kč)	25	30	30	30	30
Minimum (mil. Kč)	20	20	20	20	20
Maximum (mil. Kč)	30	40	40	40	40

- Stanovisko Ústavu:

5.2.1 Počty pacientů

Ústav akceptuje postup a odhad velikosti cílové populace na základě údajů expertního odhadu. Penetraci léčivého přípravku HOLOCLAR na trh předkladatel odhadl na 100 % v prvním až pátém roce.

Ústav míru penetrace, resp. odhadovaný počet skutečně léčených pacientů s ohledem na charakter onemocnění a potenciál hodnocené intervence považuje za akceptovatelný a očekávatelný.

5.2.2 Komparátor

Ústav považuje zvolený komparátor za relevantní komparátor pro analýzu dopadu do rozpočtu.

5.2.3 Náklady a jejich kalkulace

V souladu se zvolenou perspektivou plátce předkladatel v analýze dopadu na rozpočet uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na léčebnou intervenci (LP HOLOCLAR), keratoplastiku, podpůrnou léčbu.

Náklady spojené s odběrem a implantací předkladatel zanedbal s tím, že předpokládá jejich úhradu předkladatelem v rámci úhrady LP HOLOCLAR. K tomu Ústav uvádí, že nemá k dispozici žádný důkaz podporující tento předpoklad, v části analýzy nákladové efektivity předložené předkladatelem jsou na straně 33 náklady na odběr a implantaci vyčísleny zvlášť. Ústav nicméně souhlasí s předpokladem předkladatele podnětu, že na výsledný dopad na rozpočet nemají náklady spojené s odběrem a implantací významný vliv.

Náklady na hodnocenou intervenci vycházely z navržené úhrady ve výši 2 488 783,90 Kč/balení.

Ústav uvádí, že akceptuje předkladatelem uvažované náklady.

5.2.4 Výsledek

Předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 25–30 mil. Kč v prvním až pátém roce. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů považuje za relevantní.

5.2.5 Analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením dopadu na rozpočet hodnocené intervence předkladatel předložil jednocestnou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity předkladatel testoval vliv některých parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek předloženého hodnocení dopadu na rozpočet. Nejvýznamnější vliv na výsledek má počet léčených pacientů.

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložené analýzy senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením dopadu na rozpočet hodnocené intervence byla v dostatečné míře diskutována.

5.2.6 Závěr

V předložené analýze předkladatel odhadoval dopad do rozpočtu při vstupu LP HOLOCLAR do systému veřejného zdravotního pojištění v České republice.

Na základě relevantního scénáře předloženého předkladatelem lze předpokládat, že v následujících pěti letech bude léčivým přípravkem HOLOCLAR léčeno 10-12 pacientů (očí), což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 25-30 mil Kč v prvním až pátém roce. Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný.

6 PODMÍNKY ÚHRADY

6.1 Předkladatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: HOLOCLAR je indikován 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), jednostranným nebo oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

6.2 Ústavem navrhované podmínky úhrady

Ústav navrhuje stanovit uvedenému LP tyto 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, a to výhradně při unilaterálním postižení oka. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

6.3 Odůvodnění podmínek úhrady

Preskripční omezení (vykazovací limit)

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 č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů. Ústav nenavrhuje stanovit 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:

V indikačním omezení Ústav oproti návrhu předkladatele navrhuje za účelem jednoznačné interpretace podmínek úhrady upřesnit pojem „závažně zhoršená zraková ostrost“. Ústav vycházel z definice závažného zhoršení zraku uvedené v SPC LP HOLOCLAR (1/10 nebo méně na Snellenově tabuli). Ústav dále oproti návrhu předkladatele navrhuje zúžit podmínky úhrady pro pacienty s unilaterálním postižením oka, neboť výhradně pro tuto skupinu pacientů byla prokázána nákladová efektivita. Pro pacienty s bilaterálním postižením oka nákladová efektivita LP HOLOCLAR nebyla prokázána.

7 ZÁVĚR HODNOCENÍ PODNĚTU

7.1 Shrnutí

Ústav navrhuje stanovit úhradu LP HOLOCLAR pro pacienty s unilaterálním postižením oka, neboť výhradně pro tuto skupinu pacientů byla prokázána nákladová efektivita. V případě, že nebudou Ústavu doloženy podklady prokazující nákladovou efektivitu i pro pacienty s bilaterálním postižením oka, přistoupí Ústav ex offio k vydání návrhu opatření obecné povahy pouze pro pacienty s unilaterálním postižením oka, jak je uvedeno výše.

Úhrada

Ústav navrhuje výši úhrady 2 488 783,90 Kč/transplantát, což odpovídá návrhu předkladatele.

7.2 Podmínky úhrady

S

P: HOLOCLAR je indikován 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 ostroostí zraku - 1/10 nebo méně na Snellenově tabuli), způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí, a to výhradně při unilaterálním postižení oka. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

8 PŘÍLOHA 1: REFERENCE

1. 1 Javorková, E., Holáň, V., Perspektivy buněčné terapie v oftalmologii. 1. Využití kmenových buněk v regeneraci poškozeného povrchu oka. Čes. a slov. Oftal., 72, 2016, No. 1, p. 268–271
2. 2 Stanovisko České oftalmologické společnosti ČLS JEP ze dne 12. 7. 2019, založeno do spisu dne 22. 7. 2019 pod č. j. sukl199959/2019
3. Fernandez-Buenaga, R., Twenty years of limbal epithelial therapy: an update on managing limbal stem cell deficiency. BMJ Open Ophthalmology 2018;3:e000164.
4. European Medicines Agency, Assessment report Holoclar. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/holoclar-epar-public-assessment-report_en.pdf

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41, Praha 10
(dále jen „Ústav“)

V Praze dne 13. ledna 2020

Ke sp. zn.: SUKLS109270/2019

Vyjádření žadatele ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy

Vážení,

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**, IT 01513360345, Via Palermo26/A, I-43122 Parma, Italská republika **zastoupena** na základě plné moci společností **Chiesi CZ s.r.o.**, IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „**předkladatel**“) tímto podává vyjádření ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínky úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii:

SÚKL kód, Název, Doplněk názvu, Cesta podání

0210331, HOLOCLAR, 79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP

(dále jen „**LPMT HOLOCLAR**“)

vedeného Ústavem pod sp. zn. SUKLS109270/2019.

Ústav ve svém Sdělení k hodnocení podnětu o stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy ze dne 18.12.2019 (dále jen „**Sdělení**“) v Závěru hodnocení podnětu uvádí:

„Ústav navrhuje stanovit úhradu LP HOLOCLAR pro pacienty s unilaterálním postižením oka, neboť výhradně pro tuto skupinu pacientů byla prokázána nákladová efektivita. V případě, že nebudou Ústavu doloženy podklady prokazující nákladovou efektivitu i pro pacienty s bilaterálním postižením oka, přistoupí Ústav ex offio k vydání návrhu opatření obecné povahy pouze pro pacienty s unilaterálním postižením oka, jak je uvedeno výše.“

Předkladatel uvádí, že souhlasí s hodnocením a závěry Ústavu ve Sdělení a žádá proto Ústav o přistoupení k vydání návrhu opatření obecné povahy pro stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR pouze pro pacienty s unilaterálním postižením oka.

S úctou,

Chiesi CZ s.r.o.

zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Mag. Claudia Höller

jednatel Chiesi CZ s.r.o.

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41, Praha 10
(dále jen „Ústav“)

V Praze dne 3. února 2020

Ke sp. zn.: SUKLS109270/2019

2. Vyjádření žadatele ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy

Vážení,

Držitel rozhodnutí o registraci, společnost **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**, IT 01513360345, Via Palermo26/A, I-43122 Parma, Italská republika **zastoupena** na základě plné moci společností **Chiesi CZ s.r.o.**, IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „**předkladatel**“) tímto podává vyjádření ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínky úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii:

SÚKL kód, Název, Doplněk názvu, Cesta podání

0210331, HOLOCLAR, 79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP

(dále jen „**LPMT HOLOCLAR**“)

vedeného Ústavem pod sp. zn. SUKLS109270/2019.

Předkladatel uvádí, že aktuálně probíhají jednání se zdravotními pojišťovnami ve věci stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR a žádá proto Ústav, aby prozatím nepřistupoval k vydání Návrhu opatření obecné povahy ke stanovení úhrady LPMT HOLOCLAR. Předkladatel očekává, že jednání se zdravotními pojišťovnami budou trvat přibližně 60 dní, tj. do konce března 2020.

Předkladatel uvádí, že o výsledcích jednání bude Ústav neprodleně informovat.

Děkujeme za zohlednění.

S úctou,

Chiesi CZ s.r.o.
zástupce držitele rozhodnutí o registraci
Mag. Claudia Höller
jednatel Chiesi CZ s.r.o.

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41, Praha 10
(dále jen „Ústav“)

V Praze dne 12. března 2020

Ke sp. zn. SUKLS109270/2019

3. Vyjádření žadatele ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy

Vážení,

držitel rozhodnutí o registraci, společnost **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**, IT 01513360345, Via Palermo26/A, I-43122 Parma, Italská republika **zastoupena** na základě plné moci společností **Chiesi CZ s.r.o.**, IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „**předkladatel**“) tímto podává vyjádření ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínky úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii:

SÚKL kód, Název, Doplněk názvu, Cesta podání

0210331, HOLOCLAR, 79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP

(dále jen „**LPMT HOLOCLAR**“)

vedeného Ústavem pod sp. zn. SUKLS109270/2019.

Předkladatel na základě jednání se zdravotními pojišťovnami nově navrhuje následující:

- **Náklady na LPMT HOLOCLAR ve výši 2 004 356,71 Kč**
- Vzhledem k novému návrhu nákladů na LPMT HOLOCLAR **předkladatel uvádí aktualizované výsledky nákladové efektivity a analýzy dopadu do rozpočtu (PŘÍLOHA 1)**, které zohledňují nastavení preferované Ústavem v Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy ze dne 18.12.2019.
- **Podmínky úhrady LPMT HOLOCLAR ve znění (změna vyznačena):**

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 ostroť zrak - 1/10 nebo méně na Snellenově tabuli), způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí ~~a to výhradně při unilaterálním postižení oka~~. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.

- Předkladatel tedy vzhledem k novému návrhu nákladů LPMT HOLOCLAR a novému znění podmínek úhrady žádá o stanovení výše a podmínek úhrady v unilaterálním i bilaterálním použití.

Předkladatel žádá o zohlednění výše uvedených bodů při stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy.

Děkujeme za zohlednění.

S úctou,

Chiesi CZ s.r.o.

zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Mag. Claudia Höller

jednatel Chiesi CZ s.r.o.

PŘÍLOHA 1

V souladu s výše uvedeným návrhem přepracoval předkladatel analýzu nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. V přepracované analýze nákladové efektivity předkladatel rovněž zohledňuje nastavení preferované Ústavem a jako výchozí analýzu použil předkladatel výsledek dle vlastního přepočtu Ústavu v Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy ze dne 18. 12. 2019.

Analýza nákladové efektivity – aktualizace

Vzhledem k snížení nákladů na balení LPMT HOLOCLAR oproti původnímu návrhu na úroveň 2 004 356,71 Kč došlo ke snížení inkrementálních nákladů a hodnoty ICER na **734 653 Kč/QALY (unilaterální použití) a 1 040 432 Kč/QALY (bilaterální použití)**. **Terapie LP HOLOCLAR je při navrhovaném snížení nákladů nákladově efektivní při použití v unilaterálním i bilaterálním postižení.** Obě hodnoty ICER nyní leží pod Ústavem uplatňovanou hranicí 1,2 mil. Kč/QALY.

Výsledky aktualizované analýzy nákladové efektivity při nákladech na LPMT HOLOCLAR ve výši 2 004 356,71 Kč pro unilaterální použití (jedno postižené oko) uvádí Tabulka 1 a pro bilaterální použití (dvě postižené oči) Tabulka 2.

Tabulka 1 Aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity – unilaterální léčba („one eye model“)

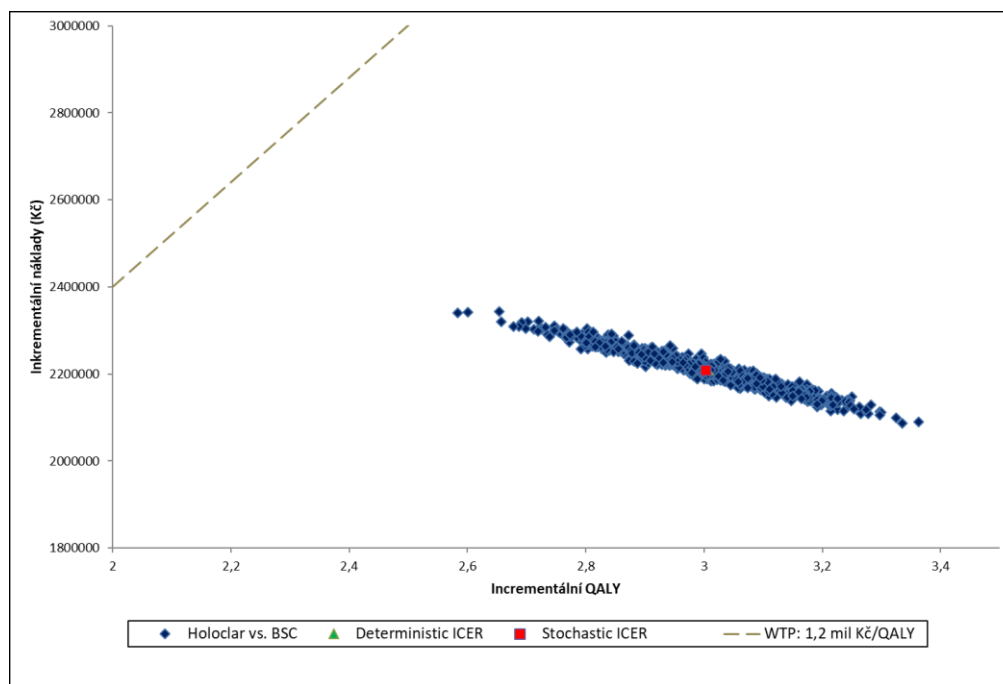
	HOLOCLAR	BSC	Rozdíl
Celkové Náklady (Kč)	2 335 251	126 386	2 208 865
QALYs	12,819	9,812	3,007
ICER (Δ náklady/ Δ QALYs)			734 653

Tabulka 2 Aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity – bilaterální léčba („two eye model“)

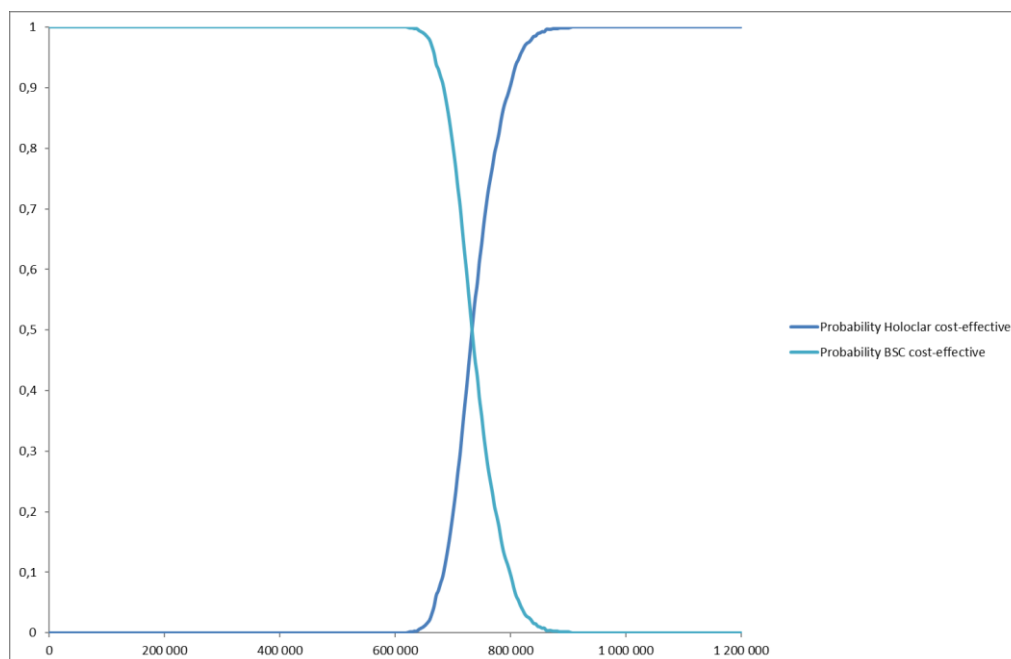
	HOLOCLAR	BSC	Rozdíl
Celkové Náklady (Kč)	4 513 645	198 512	4 315 134
QALYs	9,935	5,788	4,147
ICER (Δ náklady/ Δ QALYs)			1 040 432

V rámci hodnocení nejistoty aktualizoval předkladatel analýzu senzitivity. Jako výstup pravděpodobnostní analýzy senzitivity je prezentován graf cost-effectiveness scatter plot (Graf 1, Graf 3) a křivka cost-effectiveness acceptability curve (CEAC) (Graf 2, Graf 4). Z křivek CEAC vyplývá, že při unilaterální léčbě je dle akceptované hranice ochoty platit 1,2 mil Kč/QALY HOLOCLAR nákladově efektivní s pravděpodobností 100 % a při bilaterální léčbě s pravděpodobností 98 %.

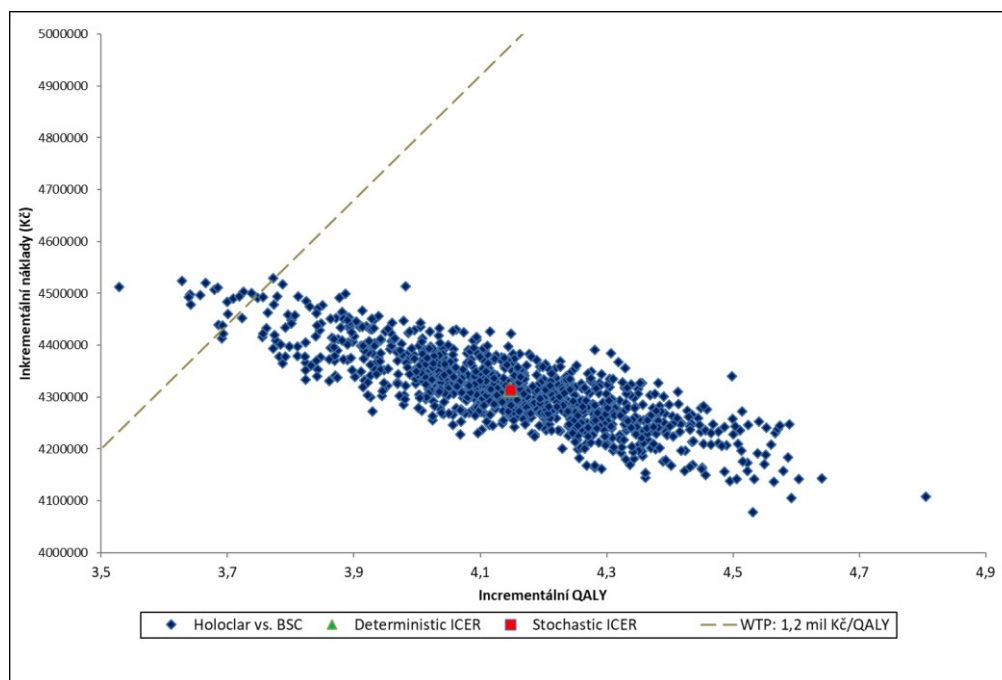
Graf 1 Aktualizace Cost-effectiveness scatter plot - unilaterální léčba („one eye model“)



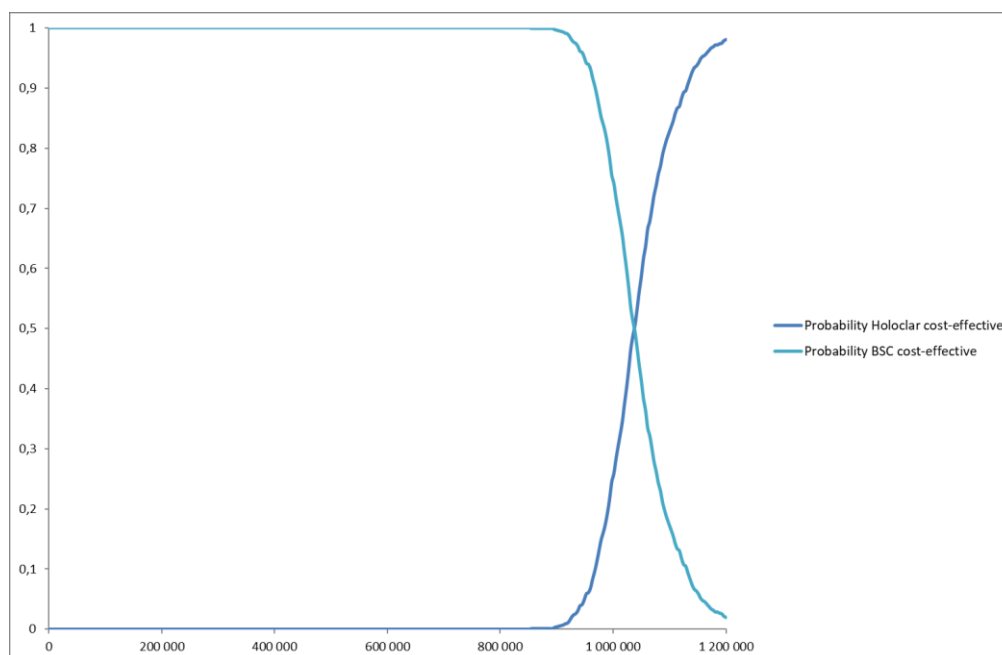
Graf 2 Aktualizace CEAC křivka - unilaterální léčba („one eye model“)



Graf 3 Aktualizace Cost-effectiveness scatter plot - bilaterální léčba („two eye model“)



Graf 4 Aktualizace CEAC křivka - bilaterální léčba („two eye model“)



Závěrem předkladatel shrnuje, že **při navrhovaném snížení nákladů je LPMT HOLOCLAR nákladově efektivní při unilaterálním i bilaterálním použití.** Tento fakt si Ústav může ověřit ve farmakoekonomickém modelu, který byl poskytnut k dispozici Ústavu v režimu obchodního tajemství.

Analýza dopadu na rozpočet – aktualizace

V souvislosti se změnou nákladů na LPMT HOLOCLAR aktualizoval předkladatel i analýzu dopadu do rozpočtu. Nastavení analýzy a odhadovaný počet pacientů vhodných k léčbě LPMT HOLOCLAR byl Ústavem v Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy ze dne 18. 12. 2019 akceptován a odsouhlasen, a proto z tohoto pohledu nebylo nic měněno. Výsledky po aktualizaci nákladů dle předkladatelem nově navrhované ceny LPMT HOLOCLAR uvádí Tabulka 3. **Roční dopad do rozpočtu se po aktualizaci snížil na 20-24 mil Kč v prvním až pátém roce při odléčení 10-12 postižených očí ročně.**

Tabulka 3 Aktualizovaný dopad do rozpočtu (unilaterální + bilaterální použití)

	ROK 1	ROK 2	ROK 3	ROK 4	ROK 5
Počet operovaných očí	10	12	12	12	12
Náklady - HOLOCLAR					
-LP HOLOCLAR	20 043 567 Kč	24 052 281 Kč	24 052 281 Kč	24 052 281 Kč	24 052 281 Kč
-HOLOCLAR podpůrná péče	47 465 Kč	56 958 Kč	56 958 Kč	56 958 Kč	56 958 Kč
-Keratoplastika	0 Kč	145 416 Kč	174 499 Kč	174 499 Kč	174 499 Kč
Náklady - komparátor - BSC	69 529 Kč	69 529 Kč	69 529 Kč	69 529 Kč	69 529 Kč
Čistý dopad do rozpočtu -HOLOCLAR	20 021 503 Kč	24 185 125 Kč	24 214 208 Kč	24 214 208 Kč	24 214 208 Kč
- u jednostranného úrazu	16 022 901 Kč	16 139 233 Kč	16 139 233 Kč	16 139 233 Kč	16 139 233 Kč
- u oboustranného úrazu	3 998 602 Kč	8 045 892 Kč	8 074 975 Kč	8 074 975 Kč	8 074 975 Kč

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41, Praha 10
(dále jen „Ústav“)

V Praze dne 17. března 2020

Ke sp. zn. SUKLS109270/2019

4. Vyjádření žadatele ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy

Vážení,

držitel rozhodnutí o registraci, společnost **Chiesi Farmaceutici S.p.A.**, IT 01513360345, Via Palermo26/A, I-43122 Parma, Italská republika **zastoupena** na základě plné moci společností **Chiesi CZ s.r.o.**, IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „**předkladatel**“) tímto podává vyjádření ke Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínky úhrady léčivému přípravku pro moderní terapii:

SÚKL kód, Název, Doplněk názvu, Cesta podání

0210331, HOLOCLAR, 79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1, IMP

(dále jen „**LPMT HOLOCLAR**“)

vedeného Ústavem pod sp. zn. SUKLS109270/2019.

Předkladatel na základě dalšího jednání se zdravotními pojišťovnami upřesňuje navrhované podmínky úhrady LPMT HOLOCLAR na následující znění (doplnění zvýrazněno):

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 1-2mm² z nepoškozeného limbu. **V kultuře limbálních kmenových buněk se vyžaduje minimálně 3000 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 po jednom roce od podání je u každého oka hrazeno nejvýše jedno opakované podání.**

Předkladatel uvádí, že se již jedná o poslední změnu návrhu podmínek úhrady z jeho strany a žádá Ústav o zohlednění výše uvedeného při stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy.

Předem děkujeme za zohlednění.

S úctou,

Chiesi CZ s.r.o.

zástupce držitele rozhodnutí o registraci

Mag. Claudia Höller

jednatel Chiesi CZ s.r.o.

Sekce cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Č.j.:
4571/2020

V Praze dne
17. 1. 2020

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234
Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava - Vítkovice CZE

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, poj. a stav.
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4 CZE

RBP, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava CZE

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 03 Praha CZE

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav CZE

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 CZE

Zastoupené Ing. Marcelou Malinovou

Vyjádření k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy, sp. zn. SUKLS109270/2019

Výše uvedené zdravotní pojišťovny **nesouhlasí** s hodnocením výše a podmínek úhrady Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“).

LP HOLOCLAR je dle SPC určen k léčbě **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 ostroží zraku), **jednostranným** nebo **oboustranným, způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí.**

Podle stanoviska ČOS ČLS JEP neexistuje v klinické praxi v ČR standardizovaná metoda k léčbě LSCD (limbal stem cell deficiency). Léčba tohoto deficitu v České republice spočívá:

- v podpůrné léčbě zmírňující bolest a příznaky úrazu (BSC - podávání kortikosteroidů, antibiotik a umělých slz).
- Další možností jsou allogenní transplantace, které jsou dle stanoviska ČOS ČLS JEP neúspěšné, spojené s vysokým rizikem a pro svou nízkou účinnost se proto prakticky neprovádí.
- Další možností je transplantace ex-vivo kultivovaných limbálních kmenových buněk (LP HOLOCLAR).

Ústav ve zhodnocení uvedl, že podle výsledků největší studie HLSTM01 byla transplantace limbálních kmenových buněk úspěšná u 70 % pacientů a ke zlepšení zrakové ostrosti došlo u 49 % pacientů po 12 měsících od transplantace. Zlepšení bylo vyšší u skupiny bez stromálního zjizvení. U pacientů se stromálním zjizvením bylo zlepšení zrakové ostrosti dosaženo následnou keratoplastikou. V dalších uvedených studiích nebyla k dispozici detailní charakteristika dosažených výsledků i vzhledem k malému počtu pacientů.

Ústav navrhuje stanovit u přípravku pro moderní terapii základní úhradu ve výši **2 488 783,90 Kč** podle návrhu žadatele. Tato částka zahrnuje náklady na transport bioptického vzorku do laboratoře a transport přípravku HOLOCLAR zpět do zdravotnického zařízení.

Nesouhlasíme s návrhem výše úhrady 2 488 783,90 Kč podle návrhu držitele. Tato cena neodpovídá nejnižší ceně předmětného přípravku nalezené v EU. **Nejnižší cena** byla nalezena v Holandsku a po přepočtu na úhradu pro konečného spotřebitele činí **2 004 356,71 Kč**. Navrhujeme, aby Ústav stanovil úhradu právě v této výši.

Ústav rozporoval držitelem předloženou analýzu nákladové efektivity s výsledným ICER ve výši 752 856 Kč/QALY v případě unilaterální léčby a 1 013 278 Kč v případě bilaterální léčby z důvodu nepravděpodobných hodnot utilit. Ústav přistoupil k vlastnímu přepočtu scénáře s výsledkem ve výši 913 tis. Kč/QALY, resp. 1 296 tis. Kč. Na základě těchto hodnot Ústav konstatuje, že poměr nákladů na přínosy hodnocené intervence při **unilaterálním použití** leží pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY. Sám však konstatuje, že výsledky jsou zatíženy určitou nejistotou (viz limitace analýzy). Poměr nákladů na přínosy hodnocené intervence při **bilaterálním použití** leží nad hranicí 1,2 milionu Kč/QALY, výsledky jsou rovněž zatíženy nejistotou popsanou v limitacích analýzy.

Další nejistotu Ústav spatřuje v otázce dlouhodobé účinnosti/stability provedené transplantace. U 20-30 % pacientů dojde k selhání transplantace s rekurencí LSCD v průběhu 10 let po transplantaci.

Na základě výše uvedeného Ústav uzavírá, že při existenci nejistoty týkající se dlouhodobé úspěšnosti transplantace, úspěšnosti extrakce (a následné transplantace) limbálních buněk z postiženého oka při bilaterálním postižení a hodnot utilit přiřazených jednotlivým zdravotním stavům, nelze bez předložení důkazů o snížení nákladů na léčivý přípravek HOLOCLAR považovat nákladovou efektivitu při bilaterálním použití za prokázanou. Je nutné zdůraznit, že při hodnocení nákladové efektivity vycházel Ústav z ceny navržené žadatelem, nejnižší cena předmětného přípravku v EU je však o 20 % nižší.

S hodnocením nákladové efektivity se však neztotožňujeme. Především je třeba řádně odůvodnit získané utility, které do výpočtu ICER vstupují. Hodnota získané utility při

unilaterálním nebo bilaterálním postižení bude odlišná. Ústav by se při hodnocení bilaterálního postižení měl věnovat i úspěšnosti provedení odběru, a to především z odborného hlediska. Domníváme se, že v této věci by si Ústav měl vyžádal stanovisko odborné společnosti, která by měla zhodnotit úspěšnost odběru limbu pro transplantaci při bilaterálním postižení. Ústav správně upozornil na fakt, že ve studii HLSTM01 byl léčen bilaterálně jeden pacient. Právě v této studii byla úspěšnost zlepšení zrakové ostroty 49%.

Nicméně se snížením úhrady je třeba znovu přehodnotit výsledky a znovu kalkulovat použití limbálních buněk i u bilaterálního postižení.

Dále nesouhlasíme se způsobem vyhodnocení nákladové efektivity při opakovaném podání. Ústav uvažoval opakované podání u 25 % pacientů. V kalkulaci použil 1,25 násobek nákladů při zachování přínosů. S tímto postupem se ale neztotožňujeme. 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. Nesouhlasíme tedy s tímto závěrem Ústavu a navrhuje, aby opakované podání nebylo hrazeno, pokud pro to nebude předložen důkaz o nákladové efektivitě.

Dopad do rozpočtu: Na základě scénáře předloženého předkladatelem lze předpokládat, že v následujících pěti letech bude léčivým přípravkem HOLOCLAR léčeno **10-12 pacientů** (očí), což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši **25-30 mil Kč** v prvním až pátém roce. Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávaný.

Ústav navrhl stanovit podmínky úhrady takto:

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 ostroty zraku - 1/10 nebo méně na Snellenově tabuli), způsobeným fyzikálním nebo chemickým popálením očí, a to výhradně při unilaterálním postižení oka. Pro biopsii se vyžaduje minimálně 1-2 mm² nepoškozeného limbu.*

Ústav stanovuje podmínky úhrady „S“, s čímž souhlasíme. S ohledem na výhrady k hodnocení nákladové efektivity navrhuje do indikačního omezení uvést, že aplikace limbálních buněk nemá být provedena opakovaně.

Závěrem uvádíme, že vzhledem k množství nejasností v hodnocení ze dne 18. 12. 2019 navrhuje, aby Ústav vydal nové hodnocení, ve kterém vezme v potaz výše uvedené připomínky.

S pozdravem

Ing. Marcela Malinová (dle plné moci)

Doručovací adresa: Svaz zdravotních pojišťoven ČR
Léková komise SZP ČR
Nám. W. Churchilla 2
130 00 Praha 3



VÁŠ DOPIS ZN.

ZE DNE:

NAŠE ZN.: OLZP/32/2020

VYŘIZUJE: OLZP

TEL.: 952 220 489

E-MAIL: olzp@vzp.cz

DATUM: V Praze dne 20. 1. 2020

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

**Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR
opatřením obecné povahy, sp. zn. SUKLS109270/2019**

Kód SÚKL	Název LP	Doplňek
0210331	HOLOCLAR	79000-316000BUNĚK/CM2 STV 1

Dne 2. 5. 2019 podal držitel rozhodnutí o registraci, společnost Chiesi Farmaceutici S.p.A., IT 01513360345, Via Palermo 26/A, I-43122 Parma, Italská republika zastoupena na základě plné moci společností Chiesi CZ s.r.o., IČ: 6167938, se sídlem Na Květnici 33, 140 00 Praha 4 – Nusle, Česká republika (dále jen „žadatel“), podnět pro stanovení úhrady ze zdravotního pojištění léčivému přípravku HOLOCLAR – léčivý přípravek pro moderní terapii.

Dne 18. 12. 2019 vydal Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT HOLOCLAR opatřením obecné povahy. Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (dále jen „VZP ČR“) se závěry tohoto hodnocení **nesouhlasí**.

Výsledek analýzy nákladové efektivity předložený žadatelem je dle VZP ČR zatížen velkou mírou nejistoty týkající se správnosti zhodnocení utilit a disutilit. Ústav sám upozorňoval na nepřesný způsob kalkulace jednotlivých utilit vstupujících do výpočtu ICER a nerealistické posouzení jejich dopadu. Ústav dle svého přepočtu dospěl k závěru, že při unilaterálním použití je LP HOLOCLAR nákladově efektivní, avšak při bilaterálním použití leží výsledek analýzy nákladové efektivity nad hranicí ochoty platit, tedy 1,2 mil. Kč/QALY.

VZP ČR dále spatřuje značné rozpory v účinnosti unilaterálního a bilaterálního použití LP HOLOCLAR. Dle hodnocení britské agentury NICE je bilaterální použití LP HOLOCLAR doporučeno pouze pro výzkumné účely, nebo při nedostatečném množství vhodné tkáně pro autologní transplantaci, tzv. CLAU (conjunctival limbal autograft). Tento postup se dle vyjádření ČOS ČLS JEP v České republice z důvodu vysoké rizikovosti a nízké účinnosti v podstatě neprovádí, a nelze ho tedy uvažovat jako premisu pro bilaterální použití LP HOLOCLAR.

Ze studie HLSTM01 jednoznačně nevyplývá, kolik pacientů léčených unilaterálně mělo ve skutečnosti bilaterální postižení. Ačkoliv žadatel předpokládal stejnou úspěšnost extrakce limbálních kmenových buněk při jednostranném i oboustranném postižení, VZP ČR se s tímto předpokladem neztotožňuje a tuto okolnost považuje za limitující. Podobná situace nastává při nutnosti opakovaného použití LP HOLOCLAR, již Ústav předpokládal až u 25 % případů. Opakované použití je srovnatelné s užitím při bilaterálním postižení a bez dalšího přezkoumání tedy nelze předpokládat splnění nákladové efektivity. Na základě výše uvedeného VZP ČR navrhuje úhradu při opakovaném použití nepřiznat, pokud nebude prokázáno jinak.

Dále doplňujeme, že Ústav akceptoval návrh žadatele a navrhl úhradu ve výši **2 488 783,90 Kč**, která však dle VZP ČR neodpovídá nejnižší ceně LP HOLOCLAR nalezené v EU. Ta byla nalezena v Holandsku a po přepočtu na konečnou cenu pro spotřebitele činí **1 992 059,03 Kč**. VZP ČR proto žádá Ústav, aby úhradu stanovil ve výši nejnižší nalezené ceny v rámci států EU.

S ohledem na výše uvedené zásadní limitace a vysokou míru nejistoty žádá VZP ČR, aby Ústav znovu posoudil předmětné hodnocení a vyzval žadatele k jednání se zdravotními pojišťovnami v souvislosti s limitací nákladů na léčbu.

MUDr. Alena Miková
ředitelka Odboru léčiv a zdravotnických prostředků
Všeobecná zdravotní pojišťovna ČR