



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

V Praze 1. března 2024

Č. j.: MZDR 2975/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01R9GNU

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
B01AX07	0223067	CABLIVI	10MG INJ PSO LQF 1+1X1ML ISP+AD+J

(dále jen „LPVO CABLIVI“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS166094/2023,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

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

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

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

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

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515
(dále též jen „**Svaz**“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČ: 41197518 (dále též jen „**VZP**“)

Ablynx NV, se sídlem Technologiepark 21, 9052 Zwijnaarde, Belgické království,
IČ: 0001617582

Zastoupena: **sanofi-aventis s.r.o.,** se sídlem Generála Píky 430/26, Dejvice, 160 00
Praha 6, IČ: 44848200 (dále též jen „**žadatel**“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, z.s.,
Česká hematologická společnost, se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359
(dále též jen „**ČLS JEP**“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění z.s.,
se sídlem Bělohorská 269/19, Praha 6 - Břevnov, 169 00 Praha, IČ: 22748270
(dále též jen „**pacientská organizace**“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LPVO CABLIVI z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. suk1284973/2023 ze dne 27. 11. 2023.

Odůvodnění:

Dne 29. 1. 2024 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS166094/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 21. 2. 2024 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

Poradní orgán posoudil žádost o stanovení úhrady léčivého přípravku pro vzácná onemocnění (dále jen „LPVO“), hodnotící zprávu vypracovanou Ústavem a také u LPVO v souladu s § 39da odst. 3 posoudil následující kritéria:

- a) jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,
- b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,
- c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,
- d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,
- e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,
- f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,
- g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,
- h) podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,
- i) analýza nákladové efektivity, avšak bez zohlednění jejího výsledku v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů, a
- j) předpokládaný dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem podle § 17 odst. 2.

Z upravené hodnotící zprávy a odůvodněného podkladu poradního orgánu pro vydání závazného stanoviska ministerstva vyplynulo následující.

Léčivý přípravek (LPVO) CABLIVI je určen k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnou plazmy (TPE) a imunosupresí, které se projevuje snížením počtu krevních destiček, hemolytickou anémií a poškozením orgánů. Posuzovaná indikace je v souladu se SmPC.

LPVO CABLIVI obsahuje **léčivou látku kaplacizumab (CAP)**, která inhibuje interakci von Willebrandova faktoru (vWF) a trombocytů, čímž zabráňuje tvorbě mikrotrombů, které jsou příčinou aTTP.

Posuzovaný léčivý přípravek je určen jako přídatná léčba k výměnné plazmaferéze (TPE) a imunosupresi, které jsou standardní léčbou aTTP. LPVO CABLIVI se podává intravenózně před první výměnou plazmy a poté každodenně subkutánně po dobu léčby a následujících 30 dnů. Léčba může být prodloužena o dalších 28 dnů.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že LPVO prokázal v klinické studii HERCULES signifikantní zkrácení doby do normalizace počtu trombocytů oproti placebo. Tento účinek byl potvrzen i v datech z klinické praxe z České republiky a dalších zemí. LPVO CABLIVI také snížil riziko rekurence aTTP, ale nebyl prokázán jeho vliv na mortalitu, poškození orgánů nebo kvalitu života pacientů.

Posuzovaný léčivý přípravek byl dobře snášen a nevykazoval zvýšené riziko krvácení nebo infekcí. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly bolesti hlavy, krvácení z nosu, krvácení z dásní a hematom. Protože LPVO CABLIVI snižuje hladiny vWF a faktoru VIII, což může ovlivnit srážlivost krve, není doporučován u pacientů s poruchami srážení nebo užívajících antikoagulantia.

Dosavadní klinický program zahrnuje 1 klinickou studii fáze III HERCULES, ve které se LPVO srovnává se standardní léčbou, tj. výměnnou plazmy a imunosupresí. Pacienti ve skupině CAP měli pravděpodobnost dosažení normalizace počtu trombocytů 1,55krát vyšší než pacienti v rameni placebo (HR 1,55; 95% CI, 1,09 - 2,19; P = 0,01). Medián doby do normalizace počtu krevních destiček byl kratší u pacientů s CAP než u placebo (2,69 dne [95% CI, 1,89 - 2,83] vs. 2,88 dne [95% CI, 2,68 - 3,56], P = 0,01. Tato studie sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 31. 8. 2018) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit.

Bezpečnost a účinnost CAP u pediatrické populace nebyla v klinických studiích stanovena. Na základě farmakokineticko-farmakodynamického (PK/PD) populačního modelu EMA vyhodnotila u pediatrických pacientů ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg pozitivní poměr risk/benefit.

Na studii HERCULES navazovala klinická studie post-HERCULES, která podpořila data o účinnosti a bezpečnosti CAP při opakovaném podání. K dispozici jsou data z klinické praxe, která potvrzují a doplňují data z klinické studie HERCULES. Jedná se o podklady z českého registru VILP léčivého přípravku CABLIVI, ale i data ze zahraničních registrů ve Francii, Německu a Velké Británii.

Poradní orgán byl informován o tom, že posuzovanému léčivému přípravku byla v rámci správního řízení sp. zn. SUKLS325340/2019 stanovena první dočasná úhrada na dobu

24 měsíců, která uplynula dne 31. 12. 2022. Dne 29. 6. 2022 Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení druhé dočasné úhrady ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS138324/2022. Toto správní řízení bylo na žádost žadatele dne 15. 6. 2023 zastaveno.

Získaná trombotická trombocytopenická purpura představuje akutní život ohrožující stav, který má zásadní vliv na snížení kvality života. Akutní epizoda se nejčastěji projeví hemolytickou anémií a trombocytopenií ($10\text{--}30 \times 10^9/l$), diagnóza je následně potvrzena zjištěným deficitem ADAMTS13 aktivity pod 10 %. U 60–80 % pacientů se rozvíjí neuropsychiatrické příznaky, které mohou zahrnovat stavy od bolesti hlavy, přes zmatenost, psychomotorický neklid, kóma, křeče až po hemiplegie, afázie, nekonvulzivní status epilepticus. Další projevy orgánového postižení zahrnují bolesti břicha, průjem, nevolnost, zvracení a srdeční potíže, včetně arytmií, infarktu a náhlého kardiogenního úmrtí. Pacienti v akutním stavu musí být co nejdříve umístěni na jednotku intenzivní péče, kde je neodkladně zahájena výměna plazmy (TPE), kortikoterapie a také podání CAP.

Mortalita se v akutním stavu i při léčbě pohybuje okolo 10–20 %. Dle vyjádření České hematologické společnosti ČLS JEP (ČHS) ze dne 8. 8. 2023 (založeno do spisu dne 10. 8. 2023 pod č. j. suk191762/2023) se po úspěšné terapii bez ireverzibilního poškození orgánů vrací část pacientů s aTTP po 6–12 týdnech k normálnímu životu. U jiných se mohou vyskytnout invalidizující komplikace (cévní mozková příhoda, infarkt myokardu, nefrologické komplikace), které mohou omezit jejich další pracovní i sociální aktivitu. Trombotické komplikace a jejich následky mohou přispívat k přetrvávajícím kognitivním a psychickým poruchám. Kvalita života je u více než 50 % pacientů po proběhlé atace snižována rizikem recidivy aTTP. Přibližně 10 % pacientů trpí refrakterní formou aTTP (při léčbě nedochází ke zvýšení tvorby trombocytů).

Dle vyjádření patientské organizace je pro pacienty významně zatěžující jednak akutní stav (hospitalizace na JIP, kóma, neurologické příznaky), tak i následně rekonvalescence, pracovní neschopnost a možné dlouhodobé následky, které jsou však velmi individuální.

Současným standardem léčby akutní ataky aTTP je TPE a podání kortikosteroidů (SoC), které jsou standardně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Zavedení tohoto léčebného postupu do praxe vedlo ke snížení původní i více než 90% úmrtnosti na současných 10–20 %. I přesto je však úmrtnost s ohledem na malý počet pacientů poměrně vysoká a další léčebné možnosti, které by ji mohly ovlivnit jsou zatím velice omezené.

CAP představuje add-on léčbu k výměnné plazmaferéze v kombinaci s imunosupresivní léčbou kortikosteroidy, relevantním komparátorem je placebo.

K přidané terapeutické hodnotě LPVO CABLIVI, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, se lze vyjádřit ve srovnání s relevantním komparátorem pouze omezeně. CAP v registrační studii oproti placebu i v datech z klinické praxe potvrdil signifikantní vliv na zkrácení střední doby do dosažení normalizace trombocytů. Signifikantní vliv na klinicky důležité parametry (přežití, dlouhodobá recidiva aTTP, poškození orgánů, kvalitu života) na základě dat z klinických studií i reálné praxe nelze validně zhodnotit.

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly mohou mít klinický význam v praxi a posuzovaný LPVO bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době preferovanou možností terapie.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění spočívá ve snížení mortality, morbidity a rekurence onemocnění. Cílem léčby je navození stabilní klinické remise, bez rizika opakování akutní ataky a minimalizace ischemického poškození organismu, tak aby se pacient mohl bez následků zapojit do normálního života.

Klinické důkazy k posuzovanému LPVO prokazují, že pacienti ve skupině CAP mají pravděpodobnost dosažení normalizace počtu trombocytů 1,55krát vyšší než ti, kteří obdrželi placebo. Uvedený benefit lze považovat dle vyjádření odborníků a pacientů za vysoce klinicky významný, protože přispívá k lepší prognóze pacientů.

Klinické podklady však jednoznačně neprokázaly významný benefit CAP na klinicky relevantní parametry jako je redukce rizika mortality, rekurence, ischemické poškození orgánů. Nelze mít za prokázané, že vliv na zkrácení střední doby do normalizace trombocytů koreluje s výše uvedenými klinicky významnými parametry.

ČHS ve svém podání uvedla, že benefit CAP se projevuje především v rychlejší normalizaci počtu trombocytů a nižší rekurenci onemocnění. Registr ČR VILP prokázal výrazné snížení počtu rezistentních pacientů, došlo také ke snížení počtu výměnných plazmaferéz a zkrácení pobytu na JIP.

Pacientská organizace na základě vyjádření jednoho pacienta s aTTP ve svém podání uvedla, že hlavní přínos vidí ve zkrácení pobytu v nemocnici (pacient byl léčen v roce 2015 TPE+kortikosteroidy+rituximab).

Dopad terapie posuzovaným LPVO CABLIVI na systém sociálního zabezpečení nelze definovat, protože nejsou k dispozici relevantní data (výše sociálních dávek, vyčíslení invalidních důchodů). Žadatel nicméně provedl odhad alternativním způsobem pomocí vyčíslení ušlých zisků veřejných rozpočtů na základě ztráty produktivity pacienta.

Náklady na zdravotní péči, zdravotní pomůcky a sociální náklady (včetně nákladů na neformální péči) jsou velice individuální a záleží na rozsahu postižení po první atace či opakovaných relapsech. Konkrétní data však nejsou k dispozici.

Ve scénářích nákladové efektivity z celospolečenské a vládní perspektivy, byla vyčíslena ztráta pracovní produktivity pacientů a náklady ušlých příjmů veřejných rozpočtů, z nichž je zřejmé, že zahrnutí sociálních dopadů má minimální vliv na poměr nákladů a přínosů oproti základnímu scénáři výhradně z pohledu veřejného zdravotního pojištění (5 % v případě celospolečenské perspektivy a 1 % v případě vládní perspektivy).

V České republice terapie akutní ataky aTTP probíhá za hospitalizace v centrech vysoce specializované hematologické péče se spoluprací s JIP. Dle dat z registru VILP CABLIVI se na péči o pacienty s aTTP podílejí tato pracoviště:

- Ústav hematologie a krevní transfúze Praha,
- Fakultní nemocnice Hradec Králové – IV. Interní hematologická klinika,
- Fakultní nemocnice Brno – Interní hematologická a onkologická klinika,
- Fakultní nemocnice Ostrava – Hematoonkologie,
- Fakultní nemocnice Olomouc – Hemato-onkologická klinika,
- Fakultní nemocnice Plzeň,
- Krajská zdravotní a. s., Ústí nad Labem.

Pro terapii onemocnění existují mezinárodní doporučené postupy z roku 2020 (ISHT) a britská doporučení z roku 2023, v nichž terapie CAP je zmíněna, a tato doporučení jsou ve spise. Česká doporučení k dispozici nejsou.

Poradní orgán vzal na vědomí Ústavem vypočítanou výši úhrady LPVO CABLIVI.

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0223067	CABLIVI	10MG INJ PSO LQF 1+1X1ML ISP+AD+J	80 878,53	80 631,43	93 074,31

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je provedeno 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.

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona č. 48/1997 Sb. a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhnul stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Kaplacizumab je hrazen k léčbě dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnou plazmy a imunosupresí.

Žadatel dne 14. 12. 2023 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (založen do spisu pod č. j. suk1301091/2023). Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Ústav konstatuje, že dne 3. 1. 2024 byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami (založeny do spisu pod č. j. suk12293/2024) reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele. S výsledky ujednání byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství a vzal je při rozhodování na vědomí.

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán dospěl k následujícím závěrům.

Po projednání případu poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO CABLIVI za souladné s veřejným zájmem, a většinou hlasů doporučuje ministerstvu vyslovit souhlas se stanovením úhrady z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě s tím, že bude postupováno v souladu s dohodou mezi žadatelem (držitel rozhodnutí o registraci) a plátcí (zdravotní pojišťovny), s jejímiž výsledky, jak je uvedeno i výše, byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství. Poradní orgán může potvrdit, že výsledky finančních dohod a

rovněž žadatelem deklarované budoucí uzavření smluv na limitaci nákladů mají pozitivní vliv jak na nákladovou efektivitu, tak na dopad do rozpočtu.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že ataka aTTP představuje život ohrožující stav, který přichází zpravidla z plného zdraví u osob v produktivním věku. Dle vyjádření odborné společnosti, při úspěšné terapii bez ireverzibilního poškození orgánů, se pacienti vrací do běžného života, ale u jiných se mohou vyskytnout invalidizující komplikace. I když se při současném standardu léčby (TPE a kortikosteroidy) významně snižuje mortalita, i přesto lze považovat stávající mortalitu na úrovni 10–20 % při malém počtu pacientů (jedná se o vzácné onemocnění) za vysokou. O úspěšnosti léčby rozhoduje rychlá diagnostika aTTP a včasné zahájení léčby (v řádu několika málo hodin), k čemuž by hrazení LPVO CABLIVI z veřejného zdravotního pojištění mělo přispět. Z hlediska dlouhodobých cílů léčby je pak zásadní snížení počtu rekurencí a refrakterity onemocnění. LPVO CABLIVI není novinkou a své účinky prokázal již v rámci režimu VILP, pro jeho schválení hovoří, i přes nedostatek dat o prokazatelném přínosu pro zlepšení kvality života, kladná doporučení a schválení zahraničních agentur Velké Británie, Skotska či Francie.

Po seznámení se s doporučením poradního orgánu a všemi okolnostmi projednávaného případu se ministerstvo rozhodlo postupovat dle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb., tedy souhlasit se stanovením úhrady ve výši a za podmínek uvedených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl284973/2023 ze dne 27. 11. 2023.

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na závažnost vzácného onemocnění, kdy ataka aTTP představuje život ohrožující stav, který přichází zpravidla z plného zdraví u osob v produktivním věku.

Vzhledem k tomu, že úspěšnost záchrany života při tomto vzácném onemocnění znamená podání léčivého přípravku v řádu hodin od propuknutí ataky, Ministerstvo za těchto okolností shledalo stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění LPVO CABLIVI jako souladné s veřejným zájmem, a proto rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

Poučení:

Proti tomuto závaznému stanovisku lze brojit v rámci odvolání proti meritornímu rozhodnutí Ústavu. O potvrzení nebo změně závazného stanoviska rozhoduje ministr zdravotnictví jakožto nadřízený správní orgán ministerstva zdravotnictví. Nezákonné závazné stanovisko lze podle § 149 odst. 6 správního řádu zrušit nebo změnit v přezkumném řízení.



prof. MUDr. Vlastimil Válek, CSc., MBA, EBIR
místopředseda vlády a ministr zdravotnictví

Doložka z automatizované konverze dokumentu do elektronické podoby – z moci úřední

Dokument MZDR 2975/2024-5/MIN/KAN vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **3618371-000-240301100543**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **8**

Vstup neobsahoval viditelný prvek, který nelze plně přenést na výstup.

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **01.03.2024**

Poznámka:

Konverzí dokumentu se nepotvrzuje správnost a pravdivost údajů obsažených v dokumentu a jejich soulad s právními předpisy. Kontrolu doložky lze provést v centrální evidenci doložek na adrese <https://www.czechpoint.cz/overovacidolozky>.



3618371-000-240301100543