



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

Vyvěšeno dne: 13. 4. 2022

Rozhodnutí nabylo právní moci dne:

Praha 13. dubna 2022  
Č. j.: MZDR 36757/2019-3/OLZP  
Zn.: L49/2019  
K sp. zn.: SUKLS96435/2017



MZDRX01ARW6M

## ROZHODNUTÍ

Ministerstvo zdravotnictví jako příslušný správní orgán podle ustanovení § 89 odst. 1 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), a ve spojení s ustanovením § 13 odst. 1 zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech), v řízení, jehož účastníky jsou:

- **Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**  
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234
- **Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**  
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321
- **RBP, zdravotní pojišťovna,**  
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036
- **Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**  
se sídlem Drahobejlva 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975
- **Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**  
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182
- **Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,**  
se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304

**všichni výše uvedení společně zastoupeni Ing. Marcelou Malinovou,**  
datum narození: 25. 6. 1965, trvale bytem: Polní 331, 273 53 Hostouň

- **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,**  
se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518

▪ **Santen OY,**

se sídlem Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finská republika, ev. č.: 10777059  
zastoupena: Klein Otakar, trvale bytem: Mašatova 21, 14800 Praha 4 - Kunratice

**rozhodlo** o odvolání účastníků řízení

- České průmyslové zdravotní pojišťovny, se sídlem Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234, Oborové zdravotní pojišťovny zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, se sídlem Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4, IČO: 47114321, RBP, zdravotní pojišťovny, se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036, Vojenské zdravotní pojišťovny České republiky, se sídlem Drahojlová 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975, Zaměstnanecké pojišťovny Škoda, se sídlem Husova 212, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182, Zdravotní pojišťovny ministerstva vnitra České republiky, se sídlem Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, IČO: 47114304, *všech společně zastoupených* Ing. Marcelou Malinovou, datem narození: 25. 6. 1965, trvale bytem: Polní 331, Hostouň, (dále jen „**odvolatel ZPOJ**“),
- Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky, se sídlem Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, IČO: 41197518 (dále jen „**odvolatel VZP**“)

proti rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) ze dne 27. 6. 2019, č. j. suk162710/2019, sp. zn. SUKLS96435/2017 (dále jen „napadené rozhodnutí“), vydanému v řízení o žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Kód Ústavu:	Název léčivého přípravku:	Doplňk názvu:
0210405	IKERVIS	1MG/ML OPH GTT EML 30X0,3ML

(dále jen „předmětný přípravek“)

t a k t o:

**Podle § 90 odst. 1 písm. b) správního řádu se napadené rozhodnutí v rozsahu výroku č. 2 ruší a věc se vrací Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv k novému projednání.**

**O d ů v o d n ě n í :**

I.

Ministerstvo zdravotnictví (dále jen „odvolací orgán“ nebo „ministerstvo“) zjistilo z obsahu spisu následující.

Dne 4. 4. 2017 obdržel Ústav žádost o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady předmětného léčivého přípravku, podanou účastníkem řízení, společností Santen OY, se sídlem: Niittyhaankatu 20, 33720 Tampere, Finská republika, ev. č.: 10777059, zastoupeného Otakarem Kleinem, trvale bytem: Mašatova 21, 14800 Praha 4 – Kunratice (dále jen „žadatel“). Tím bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS96435/2017 (dále jen „předmětné správní řízení“).

Ústav vydal v předmětném správním řízení, vedeném dle 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.“ nebo „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) dne 27. 6. 2019 napadené rozhodnutí, ve kterém rozhodl tak, že Ústav:

### **„1. stanovuje léčivému přípravku**

<b>kód SÚKL</b>	<b>název léčivého přípravku</b>	<b>doplňk názvu</b>
0210405	IKERVIS	1MG/ML OPH GTT EML 30X0,3ML

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 1 849,18 Kč.**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

### **2. zařazuje léčivý přípravek:**

<b>kód SÚKL</b>	<b>název léčivého přípravku</b>	<b>doplňk názvu</b>
0210405	IKERVIS	1MG/ML OPH GTT EML 30X0,3ML

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky cyklosporin

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši ve výši 1 607,18 Kč

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 33 odst. 3, § 34 odst. 1 písm. c) a § 34 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) mu stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:

*E/OPH P: Léčba cyklosporinem je při souběžné aplikaci umělých slz hrazena u dospělých pacientů se závažnou suchou keratitidou (Corneal fluorescein staining (CFS) = 4 na modifikované Oxfordské škále, Ocular Surface Disease Index (OSDI) větší nebo rovný 23 a Schirmerův test větší nebo rovný 2 mm/5 min a zároveň menší než 10 mm/5 min), která se nezlepšila navzdory léčbě umělými slzami. Léčba je ukončena, jestliže u pacienta po 6 měsících léčby nebo v čase následné pravidelné monitorační kontroly není zjištěno snížení CFS alespoň o 3 body a současně snížení hodnoty OSDI alespoň o 30 % oproti výchozímu stavu.“*

Část napadeného rozhodnutí Ústavu nabyla právní moci dne 18. 7. 2019, a to v rozsahu výroku č. 1.

## II. Odvolání

Odvolatel ZPOJ podal dne 16. 7. 2019 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel ZPOJ napadá napadené rozhodnutí v rozsahu výroku č. 2 a domáhá se zrušení napadeného rozhodnutí a navrácení věci Ústavu k novému projednání, *in eventum* změny napadeného rozhodnutí tak, aby předmětnému přípravku nebyla přiznána úhrada.

Odvolatel VZP podal dne 17. 7. 2019 proti napadenému rozhodnutí elektronicky se zaručeným elektronickým podpisem odvolání. Odvolání bylo podáno včas. Odvolatel VZP napadá napadené rozhodnutí v rozsahu výroku č. 2 a domáhá se zrušení napadeného rozhodnutí a navrácení věci Ústavu k novému projednání.

Ministerstvo na základě předložených odvolání a spisové dokumentace Ústavu přezkoumalo napadené rozhodnutí v souladu s § 89 odst. 2 správního řádu, jakož i řízení, které mu předcházelo, a dospělo k následujícím skutkovým zjištěním a právním závěrům.

## III. Vypořádání odvolacích námitek

Odvolatelé brojí proti napadenému rozhodnutí odvolacími námitkami, se kterými se odvolací orgán vypořádává následovně.

**Odvolatel ZPOJ** brojí zejména proti **nesprávnému hodnocení klinické účinnosti** předmětného přípravku.

Odvolatel ZPOJ upozorňuje, že v průběhu řízení v prvním stupni opakovaně (28. 2. 2019 a 18. 6. 2019) brojil proti hodnocení Ústavu, a to zejména v části hodnocení klinické účinnosti předmětného přípravku. Odvolatel ZPOJ nepovažuje předmětný léčivý přípravek

za dostatečně účinný a nesouhlasí se způsobem, jakým Ústav v napadeném rozhodnutí související námitky vypořádal.

Odvolatel ZPOJ poukazoval především na fakt, že registrační studie SANSIKA nedosáhla svého primárního cíle. Ústav pro hodnocení účinnosti čerpal z *post hoc* analýz uvedené studie a také z vyjádření odborné společnosti. Takové důkazy však dle odvolatele ZPOJ nelze považovat za průkaz účinnosti. Při plánování klinické studie se vždy vytyčí cíle před zahájením studie – studie se pak plánuje tak, aby bylo cílů dosaženo. Jakákoli změna, tedy dodatečná úprava cílů v průběhu nebo po ukončení studie, vede vždy ke snížení relevance dosažených výsledků.

Odvolatel ZPOJ podotýká, že v daném případě, jak uvedl i Ústav ve svém hodnocení, „*nebylo dosaženo primárního cíle, který zahrnoval zlepšení skóre CFS (corneal fluorescein staining, barvení rohovky fluoresceinem – pozn. odvolacího orgánu) a současně zlepšení symptomů nemoci dle dotazníku OSDI (Ocular Surface Disease Index, hodnocení poškození povrchu oka – pozn. odvolacího orgánu). (...) Statisticky významného rozdílu však nebylo dosaženo nejen v podílu pacientů se zlepšením příznaků nemoci dle dotazníku OSDI o  $\geq 30$  %, ale ani v podílu pacientů se zlepšením skóre CFS o  $\geq 2$ “.*

Ústav použil stanovisko České oftalmologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (dále jen „oftalmologická společnost“ nebo „ČOS“) s tímto odůvodněním: „*Statisticky významný rozdíl v průměrném snížení CFS a snížení zánětu povrchu oka ve skupině s CsA CE (0,1% kationová emulze cyklosporinu A – pozn. odvolacího orgánu) oproti skupině s vehikulem považuje ČOS dle stanoviska doručeného Ústavu dne 31. 8. 2017 [7] za klinicky významné. Rozdíl v průměrném snížení CFS odpovídá přibližně o 50 % [10] většímu počtu teček (lézí) ve skupině s vehikulem oproti skupině s cyklosporinem.*“

Po námitce na zvolený postup Ústav dle odvolatele ZPOJ uvedl: „*K tomu Ústav uvádí, že jeho cílem bylo objektivně popsat a zhodnotit výsledky studie SANSIKA. Přestože ve studii SANSIKA nebylo dosaženo primárního cíle, Ústav na základě dalších výsledků této studie, které uvedl v souhrnné tabulce na stranách 11-12 druhé hodnotící zprávy, považuje LP IKERVIS v léčbě závažné keratitidy u pacientů se syndromem suchého oka za účinný.*“

Ústav dále uvádí, že LP IKERVIS byl na základě výsledků studie SANSIKA Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (dále též EMA) registrován. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) přihlédl k expertnímu stanovisku, dle kterého byl rozdíl v průměrném snížení CFS a snížení zánětu povrchu oka ve skupině s CsA CE oproti skupině s vehikulem klinicky významný [15]. Stanovisko ČOS [7] k výsledkům studie SANSIKA je tedy ve shodě se stanoviskem CHMP. Nelze proto přijmout námitku účastníka Svaz, že Ústav opřel svoje hodnocení pouze o stanovisko ČOS.“

Odvolatel ZPOJ s vypořádáním námitek nesouhlasí. Ústav sám zhodnotil, že registrační studie svého cíle nedosáhla. Na opakovanou námitku odvolatele ZPOJ, že byla zhodnocena pouze statistická významnost dosažených výsledků, navíc na zástupných parametrech (průměrné snížení CFS – o 50 % větší snížení počtu teček (lézí) ve skupině s vehikulem,

zánět povrchu oka hodnocený expresí HLA (*human leucocyte antigens*, lidské leukocytární antigeny – pozn. odvolacího orgánu)), Ústav odpověděl, že dle odborné společnosti je účinnost klinicky významná. Odvolatel ZPOJ však upozorňuje, že nejsou uvedeny žádné parametry, které by klinickou účinnost popisovaly a které by byly kvantifikovatelné a v klinické praxi běžně hodnotitelné. Není např. uvedeno, o kolik se musí zlepšit počet lézí nebo exprese HLA, aby pacient při léčbě pocítil úlevu. Odvolatel ZPOJ má za to, že při jakékoli léčbě nestačí pouze statistické vyhodnocení, nýbrž především klinické zlepšení stavu pacienta. K tomu jsou pečlivě designovány klinické studie. V daném případě nedošlo k naplnění primárních cílů studie SANSIKA, cíle proto byly *zmírněny* (sic) *post hoc*.

Odvolatel ZPOJ je přesvědčen, že takto provedená klinická studie neříká nic o klinickém přínosu sledovaného přípravku. Ani vyjádření odborné společnosti, které Ústav použil jako důkaz v předmětném správním řízení, podle odvolatele ZPOJ nepopisuje kvantifikovatelné klinické parametry, které jsou použitelné pro měření přínosu pro pacienta, jinak řečeno, pro měřitelný klinický benefit. Odvolatel ZPOJ je toho názoru, že samotná statistická významnost změny zástupného parametru nepředstavuje dostatečný průkaz skutečného klinického přínosu.

Odvolatel ZPOJ dále uvádí, že v další své námitce poukazoval na velmi malý podíl pacientů, u kterých byl prokázán benefit (viz námitky ze dne 18. 6. 2019). Odvolatel ZPOJ konstatuje, že rozdíl v účinnosti oproti skupině s vehikulem (18,8 % vs 7,8 %) činí 11 %. Jinak řečeno, cca 81 % pacientů nemá z léčby prospěch a cca 8 % pacientů dle podmínek úhrady profituje i z pouhé léčby vehikulem (tedy z léčby bez účinné látky). Na tuto námitku Ústav reagoval tím, že i vehikulum má terapeutické účinky. To však dle odvolatele ZPOJ neodpovídá na dotaz, zda je účinnost měřená pouze na zástupných parametrech a vyhodnocená jako statisticky nikoli klinicky významná u 19 % pacientů po šestiměsíční léčbě skutečně dostatečná pro stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění. Odvolatel ZPOJ k tomu navíc dodává, že jen 11 % pacientů za daných okolností profituje z přidání cyklosporinu k samotnému vehikulu – uvedenou skutečnost Ústav ve vypořádání nijak nerozporoval. Krom toho odvolatel ZPOJ ještě upozorňuje, že ve studii SANSIKA byl zjištěn poměrně velký tzv. *drop-out* pacientů do šesti měsíců – jednalo se o 20 %. I tato skutečnost dle odvolatele ZPOJ svědčí o tom, že pacienti nepocítovali úlevu od obtíží a léčbu opouštěli dříve, než byla plánována kontrola účinnosti.

V návaznosti na výše uvedené má odvolatel ZPOJ za to, že Ústav nedostatečně zhodnotil účinnost předmětného přípravku. Ústav v hodnocení použil pouze zástupné parametry a neuvedl, jaké je skutečné měřitelné klinické zlepšení stavu pacienta. Odvolatel ZPOJ je přesvědčen, že z uvedených důvodů nelze mít za prokázané, že posuzovaná intervence splňuje podmínky § 15 odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. Ústav v takovém případě neměl předmětnému přípravku přiznat úhradu.

Další námitka odvolatele ZPOJ se týká použitého komparátora, v tomto případě umělých slz. V prvním hodnocení Ústav v podmínkách úhrady navrhoval použití předmětného přípravku

bez konkomitantního použití umělých slz. V dalších hodnoceních již po námitkách účastníků a s odkazem na souhrn údajů o léčivém přípravku („SPC“) použití umělých slz doplnil.

Odvolatel ZPOJ je toho názoru, že jestliže je použití předmětného přípravku podmíněno souběžným podáváním umělých slz, nelze porovnávat kombinaci předmětného přípravku a umělých slz jen s použitím umělých slz. Dle odvolatele ZPOJ se obecně předpokládá, že použití *add on* terapie přináší další benefit oproti konkomitantní léčbě. Komparativní účinnost, jako jeden z parametrů hodnocení nákladové efektivity, pak má být hodnocena bez příspěvku stejné konkomitantní léčby. Tuto praxi Ústav podle odvolatele ZPOJ běžně respektuje např. při hodnocení kombinovaných režimů v onkologii nebo v léčbě astmatu. V nyní projednávaném případě však Ústav uvádí, že předmětný přípravek nebyl zkoušen proti placebo, a proto je relevantním komparátorem použití umělých slz, ačkoli jde u předmětného přípravku o kombináční terapii právě s umělými slzami. O takovém postupu má odvolatel ZPOJ za to, že vede k nahodnocení účinnosti přípravku, neboť není vzata v potaz komparativní účinnost pouhé posuzované intervence, když se na straně nákladů započítávají náklady na umělé slzy, což nadhodnocuje bilanci nákladů farmakoterapie na komparátora.

Výsledek nákladové efektivity se tak odvolateli ZPOJ jeví vysoce nejistý. Na podobném základě dle odvolatele ZPOJ nelze provést řádné zhodnocení nákladové efektivity. K tomu je třeba uvážit i námitky k účinnosti, vyjádřené výše, kdy prospěch z léčby má jen malá část pacientů po šesti měsících podávání terapie.

Podle odvolatele ZPOJ s výše uvedeným úzce souvisí i hodnocení dopadu na rozpočet. Odvolatel ZPOJ již dříve namítal, že není jasné, proč v čase klesá počet léčených pacientů. Ústav odkazuje právě na vysoký *drop-out* pacientů dle studie, a tím odůvodňuje, že při zvyšující se penetraci z 20 % na 70 % bude klesat dopad na rozpočet. Odvolatel ZPOJ upozorňuje, že pokud je zahrnut *drop-out* 20 %, budou pacienti odcházet z terapie po zahájení léčby, resp. do šestého měsíce podávání léčby. Pak ale není jasné, jak při uvedeném zvýšení penetrace může být dopad na rozpočet ve výši 21,4-20,9 mil. Kč. Kalkulace tohoto dopadu nebyla beze zbytku odůvodněna.

Odvolatel ZPOJ je přesvědčen, že dle uvažovaného dopadu na rozpočet – kdy i Ústav uvádí, že většina pacientů (dle dříve uvedených důvodů to bude více než 80 %) nebude v léčbě po šesti měsících pokračovat – je zjevné, že 80 % nákladů bude vynaloženo zbytečně.

Podobný náklad ze zdravotního pojištění dle názoru odvolatele ZPOJ není možné bez řádného vysvětlení považovat za akceptovatelný a nelze jej srovnávat s intervencemi, které mají mnohem vyšší účinnost než posuzovaný přípravek.

Odvolatel ZPOJ se domnívá, že předmětný přípravek neprokázal nákladovou efektivitu použití v klinické praxi a prostředky na jeho úhradu nelze považovat za efektivně vynaložené. Předmětný přípravek tak podle odvolatele ZPOJ nesplňuje podmínku stanovení úhrady dle § 15 odst. 6 písm. d), odst. 7 a odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb.

Dále odvolatel ZPOJ brojí rovněž proti stanoveným podmínkám úhrady. Ústav na související námitku odvolatele ZPOJ odpověděl, že podmínky úhrady stanovil na návrh žadatele a že je nelze bez návrhu žadatele měnit. V tomto ohledu odvolatel ZPOJ opět odkazuje na praxi Ústavu v jiných správních řízeních, kde Ústav bez návrhu upravil nebo upřesnil podmínky úhrady tak, aby odpovídaly skutečnostem prokázaným ve správním řízení. V nyní projednávaném případě Ústav uvedl, „(...) že z 6ti měsíčního otevřeného prodloužení studie SANSIKA vyplývá, že podíl CFS-OSDI respondérů se po 12ti měsících léčby CsA CE oproti podílu CFS-OSDI respondérů po 6ti měsících léčby CsA CE numericky zvýšil. Z výše uvedeného vyplývá, že u části pacientů bylo dosaženo zlepšení skóre CFS  $\geq 2$  a současně zlepšení OSDI o 30 % až po 12, nikoli po 6, měsících léčby CsA CE“.

Z uvedeného však dle odvolatele ZPOJ plyne, že by měla být účinnost hodnocena nikoli po 6, nýbrž po 12 měsících. To by nicméně dále vedlo k neúčelnému vynakládání prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na tomto příkladě je podle odvolatele ZPOJ jasně patrné, jak je hodnocení Ústavu nekonzistentní a ve výsledku nesprávné. Odvolatel ZPOJ tuto skutečnost uvádí pouze pro úplnost, jelikož předmětný přípravek dle jeho názoru neprokázal účinnost při léčbě závažné keratitidy. Stejně tak nebyla prokázána nákladová efektivita a dostatečným způsobem nebyl zhodnocen ani dopad do rozpočtu.

**Odvolací orgán** uvádí k námitce odvolatele ZPOJ následující.

Co se týče argumentace odvolatele ZPOJ, že opakovaně v předmětném správním řízení brojí proti hodnocení Ústavu především v části hodnocení klinické účinnosti předmětného přípravku, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Odvolatel ZPOJ ve svém vyjádření ze dne 28. 2. 2019, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. suk152392/2019, vyjádřil určité pochybnosti stran Ústavem provedeného posouzení terapeutické účinnosti předmětného léčivého přípravku, přičemž konkrétně uvedl:

*„Ústav na řadě míst v hodnocení dostatečně nediskutoval nejistotu v účinnosti a z toho vyvodil nesprávné závěry.*

*V části hodnocení Ústav na str. 8 a dále hodnotí údaje o účinnosti a bezpečnosti posuzovaného přípravku. Stěžejní je studie Leonardí 2016 (v textu také jako SANSIKA). V hodnocení této studie Ústav uvádí (str. 9): ‚ve studii SANSIKA nebylo dosaženo primárního cíle, který zahrnoval zlepšení skóre CFS a současně zlepšení symptomů nemoci dle dotazníku OSDI (...) Statisticky významného rozdílu však nebylo dosaženo nejen v podílu pacientů se zlepšením příznaků nemoci dle dotazníku OSDI o  $\geq 30$  %, ale ani v podílu pacientů se zlepšením skóre CFS o  $\geq 2$ .‘*

*Ústav dále doplňuje hodnocení České oftalmologické společnosti: ‚Statisticky významný rozdíl v průměrném snížení CFS a snížení zánětu povrchu oka ve skupině s CsA CE oproti*



skupině s vehikulem považuje ČOS dle stanoviska doručeného Ústavu dne 31. 8. 2017 [7] za klinicky významné. Rozdíl v průměrném snížení CFS odpovídá přibližně o 50 % [10] většímu počtu teček (lézí) ve skupině s vehikulem oproti skupině s cyklosporinem. ' Takový přístup k hodnocení podkladů je ve správních řízeních o stanovení výše a podmínek úhrady značně neobvyklý. Podle našeho názoru nelze na základě vyjádření odborné společnosti měnit přístup k důkazům. Navíc jak primární, tak sekundární cíle jsou při designování studie předmětem širší diskuse držitele s odborníky, držitel tedy ví, jaké jsou očekávané klinické výsledky. V případě, že klinického cíle není dosaženo, nelze post hoc měnit cíl studie, či upravovat další parametry. Jestliže klinická studie nedosáhla svého cíle, nelze na jejím základě dělat závěry o účinnosti intervence. Uvedený postup považujeme za odborně nesprávný a stanovisko ČOS nemůže nahradit výsledek řádně provedeného klinického zkoumání.“

Ústav na to bezprostředně reagoval na straně 6 v hodnotící zprávě ze dne 3. 6. 2019, která byla do předmětné spisové dokumentace vložena stejného dne pod č. j. sukl133311/2019, kde konkrétně uvedl: „K tomu Ústav uvádí, že jeho cílem bylo objektivně popsat a zhodnotit výsledky studie SANSIKA. Přestože ve studii SANSIKA nebylo dosaženo primárního cíle, Ústav na základě dalších výsledků této studie, které uvedl v souhrnné tabulce na stranách 11-12 druhé hodnotící zprávy, považuje LP IKERVIS v léčbě závažné keratitidy u pacientů se syndromem suchého oka za účinný. Ústav dále uvádí, že LP IKERVIS byl na základě výsledků studie SANSIKA Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (dále též EMA) registrován. CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) přihlédl k expertnímu stanovisku, dle kterého byl rozdíl v průměrném snížení CFS a snížení zánětu povrchu oka ve skupině s CsA CE oproti skupině s vehikulem klinicky významný [15]. Stanovisko ČOS [7] k výsledkům studie SANSIKA je tedy ve shodě se stanoviskem CHMP. Nelze proto přijmout námitku účastníka Svaz, že Ústav opřel svoje hodnocení pouze o stanovisko ČOS.“ Totéž Ústav uvedl i na straně 7 napadeného rozhodnutí.

Odvolatel ZPOJ pak ve svém vyjádření ze dne 18. 6. 2019, které bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo stejného dne pod č. j. sukl146704/2019, opět vyjádřil určité pochybnosti stran Ústavem provedeného posouzení terapeutické účinnosti předmětného léčivého přípravku, když konstatoval:

„Již ve svém vyjádření ke 2. HZ jsme vyslovili pochybnosti k vyhodnocení předložených podkladů o účinnosti přípravku IKERVIS na základě výsledků studie SANSIKA, doplněné podpůrným stanoviskem ČOS. I nadále trváme na skutečnosti, že klinická studie nedosáhla svého cíle. Stanovisko ČOS, doplněné stanoviskem CHMP EMA, nemůže nahradit výsledek řádně provedeného klinického zkoumání. V případě, že klinického cíle není dosaženo, nelze post hoc měnit cíl studie či upravovat další parametry.

Vysvětlení Ústavu, že ‚přestože ve studii SANSIKA nebylo dosaženo primárního cíle, Ústav na základě dalších výsledků této studie považuje LP IKERVIS v léčbě závažné keratitidy u pacientů se syndromem suchého oka za účinný‘, nepovažujeme za dostatečné vypořádání připomínky. Ústav má zhodnotit očekávaný přínos a zhodnotit, zda tento přínos je i klinicky

významný. V hodnocení klinické významnosti se Ústav opírá o tzv. zástupné cíle (průměrné snížení CFS – o 50 % větší snížení počtu teček (lézí) ve skupině s vehikulem, zánět povrchu oka hodnocený expresí HLA). V hodnocení dále uvádí, že statistické významnosti je dosaženo ve skupině pacientů se zlepšením skóre CFS o  $\geq 3$  a současně se zlepšením OSDI o  $\geq 30$  %. Rozdíl v účinnosti oproti vehikulu byl zjištěn pouze u 11 %.

Podotýkáme, že statistická významnost nedostatečně vypovídá o dosažení klinické významnosti. Rozdíl v účinnosti oproti skupině s vehikulem (18,8 % vs. 7,8 %) je 11 %. Jinak řečeno cca 81 % nemá z léčby prospěch, cca 8 % pacientů dle podmínek úhrady profituje i z pouhé léčby vehikulem (tedy z léčby bez účinné látky). Uvedený fakt Ústav nepodrobil detailnějšímu hodnocení, tedy zda účinnost 11 % po 6 měsících léčby splňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle § 15 odst. 6 písm. d) zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „zákon“).

Ve 3. HZ na žádost držitele Ústav stanovil cílovou skupinu pacientů, pro které má být stanovena úhrada a to právě na pacienty, u nichž po 6 měsících léčby nebo v čase následné pravidelné monitorační kontroly není zjištěno snížení CFS alespoň o 3 body a současně snížení hodnoty OSDI alespoň o 30 % oproti výchozímu stavu. Ústav argumentuje tím, že právě pro tuto skupinu byla zjištěna statisticky významná změna v zástupných parametrech a dále argumentuje tím, že jiné podmínky úhrady stanovit nelze, protože o ně držitel ne žádá. S tímto vypořádáním nesouhlasíme, protože Ústav v jiných správních řízeních běžně upravuje podmínky úhrady oproti žádosti držitele, a to jak směrem k rozšíření i ke zúžení počtu léčených pacientů.

K vybrané skupině podotýkáme, že Ústav cituje z vyjádření odborné společnosti ze srpna 2017, že primární cíl klinické studie SANSIKA byl nereálný a dále Ústav k hodnocení cílů studie uvedl: „... snížení CFS o  $\geq 2$  bylo dosaženo u 51,9 % pacientů léčených LP IKERVIS a u 45,1 % pacientů ve skupině s vehikulem, což může být způsobeno účinností samotného vehikula“. Z toho plyne, že při nižším cíli je vehikulum prakticky obdobně účinné jako zkoumaná intervence. Při zvýšení cíle (post hoc) o jeden bod CFS nemá z léčby benefit přes 80 % léčených a z 18,8 % pacientů s odpovědí bylo pouze 11 % léčeno posuzovanou intervencí. Z uvedených důvodů máme za to, že u posuzované intervence nebyla prokázána klinicky významná účinnost.“

Ústav na to reagoval na straně 16 napadeného rozhodnutí: „K tomu Ústav uvádí, že obdobnou námitku účastníka Svaz týkající se neprokázání účinnosti LP IKERVIS již vypořádal výše v reakci na námitku účastníka Svaz ze dne 28. 2. 2019. Ústav doplňuje, že ve studii SANSIKA byla účinnost LP IKERVIS (+ umělé slzy) hodnocena oproti vehikulu (+ umělé slzy). V případě vehikula se jedná o kationtovou emulzi, která vzhledem k povaze onemocnění, pro které je LP IKERVIS určen, je i sama o sobě nositelem účinku [5]. Ve studii SANSIKA [5] se tedy nejednalo o prokázání účinnosti LP IKERVIS oproti placebo. Samotné vehikulum není pro klinickou praxi v České republice dostupné. Co se týká námitky účastníka Svaz, že 81 % pacientů nemá z léčby prospěch, Ústav odkazuje výše na vypořádání námitky účastníka Svaz ze dne 28. 2. 2019 a VZP ze dne 18. 6. 2019. K námitce účastníka Svaz

*týkající se úpravy podmínek úhrady oproti návrhu žadatele Ústav poznamenává, že v individuálním správním řízení, tedy v řízení zahájeném na základě žádosti, je Ústav vázán rozsahem žadatelem předložené žádosti a v průběhu řízení jím předložených požadavků, kterými daným řízením disponuje. Podmínky úhrady tak může, s ohledem na výše uvedené, upravit jen do té míry, aby nedošlo ke stanovení podmínek úhrady nad rámec návrhu žadatele, tj. může přistoupit ke zúžení podmínek úhrady, ale nikoli k jejich rozšíření (oproti návrhu žadatele).“*

Z výše uvedené diskuse odvolatele ZPOJ a Ústavu je zjevné, že odvolatel ZPOJ si je sice na základě Ústavem provedeného zhodnocení terapeutické účinnosti předmětného přípravku vědom určitých dílčích pozitivních výsledků stran jeho terapeutické účinnosti, avšak nepovažuje je za dostačující, a to zejména z důvodu nedosažení primárních cílů v hlavní klinické studii a prokázání přínosu pouze pro příliš malý podíl pacientů léčených předmětným léčivým přípravkem. Ústav nicméně, i s odvoláním na závěry Výboru pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use*), považuje poznatky k prokázání terapeutické účinnosti předmětného přípravku po odborné stránce za dostačující.

Odvolací orgán k tomu uvádí, že nebylo-li by v předmětném správním řízení náležitě prokázáno, že předmětný přípravek má dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti (předmětný přípravek by tak neměl dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti), nebylo by mu možno v souladu s § 15 odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. přiznat úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Je však třeba dodat, že učinit objektivní závěr o tom, že určitý registrovaný léčivý přípravek nemá dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti v jeho registrované indikaci (a to např. včetně jeho registrovaného dávkování či délky podávání), nemusí být vůbec triviální (byť ani to není vyloučeno). Již samotný proces registrace léčivého přípravku nicméně klade na léčivý přípravek nemalé nároky stran prokázání jeho terapeutické účinnosti.

Podle § 15 odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. konkrétně platí, že „*Ústav nepřizná úhradu, jde-li o léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, které nemají dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti*“. Žádné ustanovení platných právních předpisů přitom explicitně a vyčerpávajícím způsobem nedefinuje, co již jsou, resp. co ještě nejsou dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti léčivého přípravku.

Ustanovení § 39b odst. 2 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. pak sice ukládá Ústavu povinnost ve správním řízení posuzovat terapeutickou účinnost (a také bezpečnost), není ale explicitně a vyčerpávajícím způsobem stanoveno, jak má Ústav takové posouzení terapeutické účinnosti provádět (či třeba co již má, resp. co ještě nemá vyhodnotit jako dostatečný důkaz o terapeutické účinnosti léčivého přípravku).

Ustanovení § 45 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen jako „*vyhláška č. 376/2011 Sb.*“), kupříkladu uvádí určitý demonstrativní výčet klinických hodnocení (např. výsledky

kontrolovaných randomizovaných klinických studií), která přicházejí ve správním řízení při posuzování terapeutické účinnosti léčivého přípravku v úvahu. Ani zde nicméně není explicitně a vyčerpávajícím způsobem popsáno, co je, potažmo není dostatečný důkaz o terapeutické účinnosti léčivého přípravku. Podobně zde není stanoveno například nic o tom, že za dostatečné lze považovat toliko takové výsledky klinických studií, ve kterých bylo dosaženo jejich primárních cílů, a to třeba zcela bez možnosti zohlednění dalších dílčích výsledků založených jen na některých dílčích datech z dané klinické studie.

Odvolací orgán dodává, že např. v SPC, který byl do předmětné spisové dokumentace vložen dne 16. 10. 2018 pod č. j. suk1347415/2018, je na straně 6 ke studii SANSIKA mimo jiného uvedeno: *„Primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří do 6. měsíce dosáhli nejméně dvoustupňového zlepšení keratitidy (CFS) a 30% zlepšení symptomů měřeného pomocí indexu poškození povrchu oka (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Podíl respondérů ve skupině s přípravkem IKERVIS byl 28,6 % v porovnání s 23,1 % ve skupině s vehikulem. Rozdíl nebyl statisticky signifikantní ( $p=0,326$ ).“*

Z výše uvedeného je zřejmé, že i s plným vědomím nedosažení primárních cílů ve studii SANSIKA byl předmětný přípravek Evropskou lékovou agenturou registrován ke klinickému využití v terapii pacientů se závažnou keratitidou (zánětem rohovky oka) u dospělých pacientů se syndromem suchého oka, který se nezlepšil navzdory léčbě umělými slzami (takto je předmětný přípravek registrován dle str. 2 bod 4.1 SPC předmětného léčivého přípravku).

Na straně 6 SPC předmětného léčivého přípravku se dále v souvislosti se studií SANSIKA uvádí, že *„Podíl pacientů léčených přípravkem IKERVIS s 3stupňovým zlepšením skóre CFS v 6. měsíci (ze 4 na 1) byl 28,8 % v porovnání s 9,6 % u subjektů hodnocení léčených vehikulem, ale jednalo se o analýzu post-hoc, která omezuje robustnost tohoto výsledku“.*

Je tedy zřejmé, že i s plným vědomím limitace (omezení robustnosti) některých dílčích výsledků u studie SANSIKA, byl předmětný přípravek Evropskou lékovou agenturou registrován ke klinickému využití v terapii pacientů se závažnou keratitidou u dospělých pacientů se syndromem suchého oka, který se nezlepšil navzdory léčbě umělými slzami.

Pro úplnost lze dodat, že se nejednalo pouze o studii SANSIKA, na jejímž základě byl předmětný léčivý přípravek Evropskou lékovou agenturou registrován – šlo dále např. o podpůrnou studii SICCANOVE (viz str. 6 SPC předmětného léčivého přípravku), o které pojednává i samotný Ústav na straně 25 napadeného rozhodnutí. Vzhledem k tomu, že se odvolatel ZPOJ o studii SICCANOVE (či i dalších odborných podkladech o terapeutické účinnosti předmětného přípravku mimo studii SANSIKA) ve svých vyjádřeních ze dne 28. 2. 2019 a 18. 6. 2019 nezmiňoval (nepolemizoval s nimi), nebude se jimi nyní odvolací orgán blíže věcně zabývat.

Pro úplnost odvolací orgán také dodává, že SPC předmětných přípravků není ojedinělým podkladem v předmětném správním spise, který by svědčil o závěrech Evropské lékové

agentury (resp. CHMP) stran účinnosti předmětného přípravku. Takovým dalším podkladem je například veřejná hodnotící zpráva od CHMP, ve které se mimo jiného uvádí, že zlepšení keratitidy a zánětu je klinicky významné, protože i při absenci symptomatického účinku pomáhá předmětný přípravek předcházet progresi a zhoršení onemocnění, přičemž odvolací orgán nemá bez dalšího tomuto závěru CHMP co vytknout. Z hodnotící zprávy CHMP pak odvolací orgán cituje některé pasáže níže.

S ohledem na skutečnost, že platné právní předpisy nevyklučují možnost akceptovat dílčí výsledky klinické studie o terapeutické účinnosti i přes nedosažení jejích primárních cílů – přičemž taková možnost je v praxi zjevně využívána i ze strany Evropské lékové agentury – neshledává ani odvolací orgán nic nesprávného či nesouladného s platnými právními předpisy, činí-li tak Ústav v podobném duchu nyní v rámci předmětného správního řízení. Absenci dostatečných důkazů o terapeutické účinnosti předmětného přípravku zde odvolací orgán v tomto světle neshledal. Vypořádání Ústavu s argumentací odvolatele ZPOJ stran jeho opakujících se pochybností o terapeutické účinnosti předmětného přípravku je pak zejména díky odkazu Ústavu na postoj Evropské lékové agentury, jakožto klíčové a uznávané instituce v oblasti lékových registrací, příléhavé a dostačující.

**Argumentace odvolatele ZPOJ, že ten opakovaně v předmětném správním řízení brojil proti hodnocení Ústavu, především v části hodnocení klinické účinnosti předmětného přípravku, tak neznačí nic o vadách v postupu Ústavu či v napadeném rozhodnutí, pro které by mělo být napadené rozhodnutí zrušeno.**

Co se týče poukazu odvolatele ZPOJ na fakt, že registrační studie SANSIKA nedosáhla svého primárního cíle a že Ústav pro hodnocení účinnosti čerpal z *post hoc* analýz uvedené studie spolu s vyjádřením odborné společnosti, přičemž takové důkazy nelze považovat za průkaz účinnosti, jelikož při plánování klinické studie se vždy cíle vytýčí před zahájením studie a studie se plánuje tak, aby bylo cílů dosaženo, přičemž jakákoliv změna, tedy dodatečná úprava cílů v průběhu nebo po skončení studie, vede vždy ke snížení relevance dosažených výsledků, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Jak již odvolací orgán uvedl výše, dosažení primárních cílů klinické studie není okolností podmiňující možnost činit na základě takové studie závěry stran dostatečných důkazů o terapeutické účinnosti léčivého přípravku. Tyto závěry lze činit i na bázi méně relevantních (méně reprezentativních) okolností – například výsledků *post-hoc* analýz. I na základě *post-hoc* analýz přistupuje Evropská léková agentura k registraci léčivých přípravků, přičemž odvolacímu orgánu není znám žádný relevantní věcný či právní důvod, proč by Ústav nemohl postupovat v podobném duchu i v předmětném správním řízení o stanovení výší a podmínek úhrady.

**Argumentace odvolatele ZPOJ stran snížení relevance dosažených výsledků v klinické studii tak neznačí nic o vadách v postupu Ústavu či v napadeném rozhodnutí, pro které by mělo být napadené rozhodnutí zrušeno.**

Odvolatel ZPOJ dále uvedl, že s vypořádáním námitek nesouhlasí, neboť Ústav sám zhodnotil, že registrační studie svého cíle nedosáhla, přičemž při opakované námitce, že byla zhodnocena pouze statistická významnost dosažených výsledků, navíc na zástupných parametrech (průměrné snížení CFS – o 50 % větší snížení počtu teček (lézí) ve skupině s vehikulem, zánět povrchu oka hodnocený expresí HLA), Ústav odpověděl, že dle odborné společnosti je účinnost klinicky významná. Přitom však nebyly uvedeny žádné parametry, které by klinickou účinnost popisovaly a které by byly kvantifikovatelné a v klinické praxi běžně hodnotitelné, a nebylo tak např. uvedeno, o kolik se musí zlepšit počet lézí nebo exprese HLA, aby pacient pocítil při léčbě úlevu. Odvolatel ZPOJ podotkl, že při jakékoliv léčbě nestačí vyhodnocení pouze statistické, ale především klinické zlepšení stavu pacienta – k tomu jsou právě pečlivě designovány klinické studie. V tomto případě však nedošlo k naplnění primárních cílů studie SANSIKA, cíle proto byly zmírněny *post hoc*. Takto provedená klinická studie dle odvolatele ZPOJ neříká nic o klinickém přínosu sledovaného přípravku a ani vyjádření odborné společnosti, které Ústav použil jako důkaz ve správním řízení, nepopisuje kvantifikovatelné klinické parametry, které jsou použitelné pro měření přínosu pro pacienta, jinak řečeno, pro měřitelný klinický benefit. Samotnou statistickou významnost změny zástupného parametru nepokládá odvolatel ZPOJ za dostatečný průkaz skutečného klinického přínosu. K tomu uvádí odvolací orgán následující.

Diskuse mezi odvolatelem ZPOJ a Ústavem na téma terapeutické účinnosti předmětného přípravku je v celém svém rozsahu zachycena již výše v tomto rozhodnutí. Lze zopakovat, že zejména s přihlédnutím k postoji a praxi Evropské lékové agentury, jakožto klíčové a uznávané instituce v oblasti lékových registrací, považuje odvolací orgán vypořádání Ústavu za příléhavé a dostatečné.

Odvolací orgán v obecné rovině souhlasí s názorem odvolatele ZPOJ, že statistická významnost určitého klinického jevu ještě automaticky neznačí jeho klinickou významnost. K tomu je však třeba poznamenat, že i v otázce klinické významnosti Ústav mimo jiného odkázal na zhodnocení provedené Evropskou lékovou agenturou, když např. uvedl, že „*CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) přihlédl k expertnímu stanovisku, dle kterého byl rozdíl v průměrném snížení CFS a snížení zánětu povrchu oka ve skupině s CsA CE oproti skupině s vehikulem klinicky významný [15]*“.

Vskutku podrobné zhodnocení (resp. veřejná hodnotící zpráva od CHMP, zahrnující i zhodnocení klinického přínosu) od Evropské lékové agentury k předmětnému přípravku bylo do předmětného spisu vloženo ke dni 3. 6. 2019 pod názvem dokumentu „15\_ikervis-epar-public-assessment-report\_en.pdf“, č. j. suk1133286/2019 (dále jen jako „hodnotící zpráva CHMP“). Ilustrativně lze zmínit, že např. na straně č. 76 hodnotící zprávy CHMP stojí následující: „*Together, the improvements in keratitis and inflammation by IKERVIS were considered by the CHMP to be clinically meaningful even in absence of an effect on symptoms, as they help prevent disease progression and worsening.*“ Dále je např. na straně 77 hodnotící zprávy CHMP uvedeno: „*In light of the totality of the evidence and taking into account the experts' view, the CHMP concluded that the benefits of IKERVIS outweighed its risks in the treatment of severe keratitis in adult patients with dry eye disease,*

*which has not improved despite treatment with tear substitutes. Thus, the benefit-risk balance was considered favourable.*

K tomu odvolací orgán poznamenává, že podle § 51 odst. 1 správního řádu platí, že „K provedení důkazů lze užít všech důkazních prostředků, které jsou vhodné ke zjištění stavu věci a které nejsou získány nebo provedeny v rozporu s právními předpisy. Jde zejména o listiny, ohledání, svědeckou výpověď a znalecký posudek“. K prokázání klinických přínosů (klinického významu) předmětného přípravku tak může sloužit i Ústavem odkazovaná hodnotící zpráva CHMP. Vzhledem k tomu, že odvolatel ZPOJ ve svém odvolání netvrdí ničeho o tom, že by snad byla hodnotící zpráva CHMP nesprávná či stížena nějakými zásadními vadami (což odvolací orgán ani jinak neshledal), respektive zjevně nijak proti hodnotící zprávě CHMP ve svém odvolání nebrojí, neshledal odvolací orgán nic nesprávného či nezákonného na tom, když Ústav v napadeném rozhodnutí i v otázce klinické významnosti odkázal právě na hodnotící zprávu CHMP. Ústav tím učinil řešení otázky klinické významnosti prezentovaných výsledků zadost.

**Argumentace odvolatele ZPOJ stran klinické významnosti prezentovaných výsledků tak neznačí nic o vadách v postupu Ústavu či v napadeném rozhodnutí, pro které by mělo být napadené rozhodnutí zrušeno.**

Co se týče argumentace, že odvolatel ZPOJ poukazoval na velmi malý podíl pacientů, u kterých byl prokázán benefit (viz námitky ze dne 18. 6. 2019), že rozdíl v účinnosti oproti skupině s vehikulem (18,8 % vs. 7,8 %) je 11 %, jinak řečeno, že cca 81 % nemá z léčby prospěch a cca 8 % pacientů dle podmínek úhrady profituje i z pouhé léčby vehikulem (tedy z léčby bez účinné látky), přičemž na tuto námitku Ústav reagoval tím, že i vehikulum má terapeutické účinky, avšak že toto doplnění dle odvolatele ZPOJ neodpovídá na dotaz, zda je účinnost měřená pouze na zástupných parametrech, vyhodnocená jako statisticky, nikoliv klinicky významná, u 19 % pacientů po 6 měsíční léčbě skutečně dostatečná pro stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění, přičemž navíc jen 11 % pacientů za uvedených okolností profituje z přidání cyklosporinu k samotnému vehikulu, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Platné právní předpisy (čili ani § 15 odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb.) nestanovují limit, pro jaký minimální podíl (pro jaké minimální procento) pacientů musí mít posuzovaný léčivý přípravek prokázaný terapeutický přínos (např. alespoň pro 50 % pacientů), aby bylo možno takovému přípravku vůbec stanovit úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Nicméně pokud by byl podíl pacientů, pro který má léčivý přípravek prokázaný terapeutický přínos, již příliš malý, patrně by takový léčivý přípravek neuspěl ani v procesu registrace u Evropské lékové agentury, a to třeba pro nepříznivý poměr přínosu a rizika. Samozřejmě, že není to jen identifikovaný příznivý poměr přínosu a rizika, který vedl k úspěchu předmětného přípravku v procesu registrace – mimo toho to byl právě i závěr CHMP, že zlepšení keratitidy a zánětu je klinicky významné, protože i při absenci symptomatického účinku pomáhá předmětný přípravek předcházet progresi a zhoršení onemocnění. Je-li zde tedy prokázaný klinicky významný přínos předmětného přípravku, lze u něj jen stěží hovořit o absenci

dostatečných důkazů o terapeutické účinnosti ve smyslu § 15 odst. 6 písm. d) zákona č. 48/1997 Sb., měly-li tyto důkazy sílu prokázat právě klinicky významný přínos. Ústav přitom v napadeném rozhodnutí závěry Evropské lékové agentury, které jsou ve spise podložené podkladem hodnotící zpráva CHMP, argumentoval, čímž v zásadě vypořádal i argumentaci odvolatele stran dostatečného podílu pacientů s prokázaným terapeutickým přínosem z léčby předmětným léčivým přípravkem.

Pro úplnost zde odvolací orgán dodává, že již v rámci procesu registrace prokázaný klinicky významný přínos předmětného přípravku, což je v předmětném spise dostatečně a veskrze i podrobně podloženo, bylo v předmětném správním řízení možno vyvrátit kupříkladu nějakými novějšími odbornými poznatky (např. předložením nové klinické studie či nových klinických doporučení), avšak k tomu zde nedošlo, protože má odvolací orgán bez dalšího i nadále klinicky významný přínos předmětného přípravku za prokázaný.

**Argumentace odvolatele stran velmi malého podílu pacientů s prokázaným přínosem léčby předmětným přípravkem tak neznačí nic o vadách v postupu Ústavu či v napadeném rozhodnutí, pro které by mělo být napadené rozhodnutí zrušeno.**

Co se týče argumentace odvolatele, že ve studii SANSIKA byl zjištěn poměrně velký tzv. *drop-out* pacientů do 6 měsíců – jednalo se o 20 % – kdy i tato skutečnost vypovídá o tom, že pacienti nepociťovali úlevu od obtíží a léčbu opouštěli dříve, než byla plánována kontrola účinnosti, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Platné právní předpisy (čili ani § 15 odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb.) nestanovují limit, jaký minimální podíl pacientů musí mít prokázané setrvání na léčbě posuzovaným léčivým přípravkem do prvního klinického zhodnocení přínosů dané terapie (např. alespoň 95 % pacientů), aby bylo možno takovému přípravku vůbec stanovit úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění. I tuto namítanou skutečnost lze nicméně překlenout závěry Evropské lékové agentury, kterými Ústav v napadeném rozhodnutí argumentoval, a to v zásadě obdobným způsobem jako v případě odvolatelem namítaného nízkého podílu pacientů s prokázaným přínosem z léčby předmětným léčivým přípravkem.

**Argumentace odvolatele ZPOJ stran 20% podílu pacientů, kteří předčasně opustili studii SANSIKA, tak neznačí nic o vadách v postupu Ústavu či v napadeném rozhodnutí, pro které by mělo být napadené rozhodnutí zrušeno.**

Co se týče argumentace odvolatele ZPOJ, že Ústav nedostatečně zhodnotil účinnost předmětného přípravku, když v hodnocení použil pouze zástupné parametry a neuvedl, jaké je skutečné měřitelné klinické zlepšení stavu pacienta, protože nelze mít za prokázané, že posuzovaná intervence splňuje podmínky § 15 odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb., a v takovém případě měl Ústav předmětnému přípravku úhradu nepřiznat, uvádí k tomu odvolací orgán následující.



Posoudil-li Ústav důkazy o terapeutické účinnosti předmětného léčivého přípravku jako dostatečné, a to v zásadě v souladu se závěry Evropské lékové agentury (které ani odvolatel ZPOJ nenapadá), nemá odvolací orgán bez dalšího důvod se domnívat, že by Ústav pochybil, respektive, že by měl Ústav úhradu předmětnému přípravku pro nedostatečné důkazy o jeho terapeutické účinnosti v souladu s § 15 odst. 6 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. nestanovit.

**Argumentaci odvolatele stran vadného posouzení otázky terapeutické účinnosti předmětného léčivého přípravku tak nelze přisvědčit.**

Co se týče argumentace odvolatele ZPOJ stran použitého komparátora, v tomto případě umělých slz, uvádí k tomu odvolací orgán následující.

Nejprve odvolací orgán ozřejmí, jaký konkrétní komparátor (srovnávaná terapie v rámci hodnocení nákladové efektivity) byl v předmětném správním řízení zvolen.

V přehledové tabulce na straně č. 34 napadeného rozhodnutí uvádí Ústav jako komparátor léčivý přípravek (oční gel) VIDISIC. Na straně č. 35 napadeného rozhodnutí k tomuto komparátoru uvádí, že *„Žadatelem zvolený komparátor – umělé slzy je v terapii onemocnění 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“*.

V tomto ohledu je však třeba upozornit, že Ústav dále ke zvolenému komparátoru (respektive k umělým slzám) na straně 25 napadeného rozhodnutí uvádí, že umělé slzy jsou z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeny pouze u pacientů s prokázaným Sjögrenovým syndromem. Na straně č. 16 napadeného rozhodnutí přitom Ústav konstatuje, že *„úhrada v analýze nákladové efektivity byla zohledněna pouze u skupiny pacientů se Sjögrenovým syndromem“*. Z posouzení Ústavu (kupříkladu ze strany č. 20 napadeného rozhodnutí) je však zjevné, že závažná suchá keratitida, pro kterou jsou předmětné léčivé přípravky hrazeny dle svých podmínek úhrady, se nevyskytuje toliko u pacientů se Sjögrenovým syndromem. Kupříkladu na straně č. 6 v SPC předmětného přípravku je ke klinickým studiím SANSIKA a SICCANOVE také uvedeno, že *„V obou studiích měla Sjögrenův syndrom průměrně jedna třetina pacientů (...)“*.

**Z výše uvedeného je tedy zřejmé, že Ústavem akceptovaný komparátor (oční gel VIDISIC) je v klinické praxi hrazen jen pro část skupiny pacientů, pro kterou může být předmětný přípravek hrazen dle svých podmínek úhrady. Takové situaci však neodpovídá zákonná definice komparátora, zakotvená v § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb.**

Definici komparátora konkrétně přináší věta první § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb., dle níž platí, že „Nákladovou efektivitou se rozumí určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ve srovnání s použitím jiného léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu; nákladová efektivita je hodnocena ve srovnání s takovým terapeutickým postupem hrazeným z prostředků zdravotního pojištění, který je obecně přijímán jako obvyklý“. Podle uvedené zákonné definice má být komparátorem jiný hrazený léčivý přípravek, jiná hrazená potravina pro zvláštní lékařské účely či jiný hrazený léčebný postup (zkrátka jiný hrazený terapeutický postup), který je obecně přijímán jako obvyklý.

Je zde třeba zdůraznit, že věta první § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. explicitně používá slovní spojení „postupem hrazeným“. To přitom neznamená, že postačí, bude-li zvolený komparátor (případně skupina komparátorů) hrazený toliko pro omezenější (užší) okruh pacientů, než pro který má být úhrada posuzovaného přípravku ve skutečnosti přiznávána. Přijaté řešení by za takových podmínek neodpovídalo okolnostem daného případu ve smyslu § 2 odst. 4 správního řádu. Takový závěr je třeba promítnout i do předmětného správního řízení ve vztahu k postavení léčivého přípravku VIDIC. **Minimálně oblast klinického využití předmětného přípravku u skupiny pacientů, u které nebyl prokázán Sjögrenův syndrom, není úhradou přípravku VIDISIC pokryta, a stěží tak lze o tomto přípravku hovořit jako o jediném komparátoru k předmětnému přípravku v plném rozsahu jeho klinického využití dle jeho stanovených podmínek úhrady.**

Dále považuje odvolací orgán za vhodné vyjádřit se v souvislosti s identifikací komparátora/komparátorů i k Ústavem vyžádanému stanovisku oftalmologické společnosti, jež bylo do předmětné spisové dokumentace vloženo dne 11. 8. 2017 pod č. j. sukl197095/2017. V tomto stanovisku oftalmologická společnost pojednává o různých terapeutických modalitách v oblasti léčby pacientů se suchou keratitidou. Mimo jiného zde oftalmologická společnost uvádí například možnost krátkodobé terapie kortikoidními očními kapkami, byť u ní explicitně upozorňuje na některé její nežádoucí účinky (sekundární steroidní glaukom a steroidní kataraktu), které předmětný přípravek nemá. O předmětném přípravku zde pak oftalmologická společnost hovoří jako o léku první linie, jehož cílem je stabilizace onemocnění. Na základě uvedeného se odvolací orgán domnívá, že v klinické praxi existuje patrně vícero možností (vícero linií), kterak stabilizace onemocnění dosáhnout (například po selhání léčby předmětným přípravkem).

Odvolací orgán má tedy ze stanoviska oftalmologické společnosti za to, že kdyby kupříkladu nebyl předmětný přípravek v běžné klinické praxi dostupný, patrně by byli pacienti se suchou keratitidou léčeni jinými terapeutickými modalitami (hrazené steroidní oční kapky nevyjímaje). Že přitom mají steroidní oční kapky např. různé nežádoucí účinky, by dle názoru odvolacího orgánu nemuselo bez dalšího být na překážku jejich zahrnutí mezi komparátory pro předmětný léčivý přípravek – ostatně i nežádoucí účinky komparátorů může farmakoekonomická analýza účelně zohlednit (například formou dopadu na kvalitu života a dopadu na náklady z prostředků veřejného zdravotního pojištění). **Tato skutečnost představuje dle názoru odvolacího orgánu rovněž podstatnou okolnost svědčící proti**

**uvedení přípravku VIDISIC jakožto jen jediného komparátoru na straně č. 34 napadeného rozhodnutí.**

Výše uvedená situace s vyhodnocením komparátoru nadto není jediným pochybením Ústavu v oblasti posouzení účastníkem řízení předloženého hodnocení nákladové efektivity ve smyslu § 39b odst. 2 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb. V závěrečné fázi posouzení (viz str. 38 napadeného rozhodnutí) Ústav seznal, že u předmětného přípravku nebyla překročena Ústavem akceptovaná hranice 1,2 milionu Kč/QALY, díky čemuž lze přípravek považovat za nákladově efektivní, neboť splňuje podmínku stanovenou větou druhou § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. K tomu je však nutno dodat, že žádné ustanovení platných právních předpisů (§ 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. nevylučuje) žádnou takovou hranici (a to ani implicitně) nestanovuje. Aplikace podobné hranice ve správním řízení je tedy nesouladná s platnými právními předpisy a nejinak je tomu i v napadeném rozhodnutí.

Pro úplnost odvolací orgán dodává, že byť některé metodické materiály Ústavu s hranicí 1,2 milionu Kč/QALY operují, nelze na ně pohlížet jako na platné právní předpisy. Je-li v závěru věty druhé § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb. uvedeno, že *„je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění“*, potom to v žádném případě nelze vykládat tak, že *„je tento poměr nižší než 1,2 milionu Kč/QALY“*. Ministerstvo se nesouladem hranice 1,2 milionu Kč/QALY s platnými právními předpisy zabývalo i v jiných svých rozhodnutích – například ve svém rozhodnutí ze dne 9. 4. 2020, č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019, které je dostupné ze spisu správního řízení Ústavu vedeného pod sp. zn. SUKLS215786/2013. **Jelikož napadené rozhodnutí neuvádí pro porovnání žádný jiný konkrétní terapeutický postup hrazený z prostředků zdravotního pojištění, který má poměr inkrementálních nákladů a přínosů srovnatelný s předmětnou terapeutickou intervencí, jak požaduje § 15 odst. 8 věta druhá zákona č. 48/1997 Sb., nelze napadené rozhodnutí pokládat za dostatečně odůvodněné ve smyslu § 68 odst. 3 správního řádu.**

Vady v posouzení účastníkem řízení předloženého hodnocení nákladové efektivity dle § 39b odst. 2 písm. c) zákona č. 48/1997 Sb., jimiž Ústav zatížil napadené rozhodnutí, neumožňují u předmětného přípravku učinit objektivní závěr stran otázky splnění podmínky účelné terapeutické intervence spočívající v zachování nákladové efektivity (viz § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb.) Za popsanych okolností nelze mít za prokázané, že předmětný přípravek splňuje podmínky účelné terapeutické intervence. Nejsou-li podmínky účelné terapeutické intervence splněny, nelze přípravku přiznat úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění ve smyslu § 15 odst. 6 písm. d) zákona č. 48/1997 Sb.

**Se zřetelem k výše uvedenému lze uzavřít, že ministerstvem identifikované vady v postupu Ústavu a napadeném rozhodnutí mají zásadní vliv na podobu výrokové části napadeného rozhodnutí – nejedná se tudíž o situaci bagatelních pochybení ve smyslu poslední věty § 89 odst. 2 správního řádu. Odvolacímu orgánu proto nezbyvá než napadené rozhodnutí v části výroku č. 2 zrušit a v této části věc vrátit Ústavu k novému projednání.**

V otázce posouzení účastníkem řízení předloženého hodnocení nákladové efektivity jsou námitky odvolatele ZPOJ **částečně důvodné**.

**Ústav v dalším průběhu předmětného správního řízení znovu zhodnotí situaci komparátorů. Ústav již také v dalším průběhu předmětného správního řízení nebude aplikovat hranici 1,2 milionu Kč/QALY na výsledky hodnocení nákladové efektivity – to neznámá, že bude akceptovat jakoukoliv hodnotu poměru Kč/QALY, nýbrž bude k tomuto poměru přistupovat tak, jak je výslovně uloženo v samotném závěru věty druhé § 15 odst. 8 zákona č. 48/1997 Sb.**

Závěrem k vypořádání námitek odvolatele ZPOJ odvolací orgán poznamenává, že v souladu s § 39g odst. 12 zákon č. 48/1997 Sb. platí, že *„Odvolací orgán není vázán důvody odvolání v případě, že napadené rozhodnutí ruší z důvodu jeho nesouladu s právními předpisy. V takovém případě se odvolací orgán dalšími námitkami účastníků řízení nezabývá“*. **Odvolací orgán se tedy nebude zabývat dalšími odvolacími argumenty odvolatele ZPOJ, stejně jako odvolacími námitkami odvolatele VZP.**

#### **IV.**

Na základě všech výše uvedených skutečností bylo rozhodnuto tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto rozhodnutí.

#### **P o u č e n í :**

Proti tomuto rozhodnutí se nelze podle § 91 odst. 1 správního řádu dále odvolat.

OTISK ÚŘEDNÍHO RAZÍTKA

**Mgr. Daniela Rrahmaniová**  
ředitelka odboru léčiv a zdravotnických prostředků  
*podepsáno elektronicky*