



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
Palackého náměstí 375/4, 128 00 Praha 2

V Praze, dne (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 29749/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01U246N

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	Doplňek názvu
J05AX28	0249843	HEPCLUDEX	2MG INJ PLV SOL 30

(dále jen „LPVO HEPCLUDEX“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS308814/2023,

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

Zaměstnanecská 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“)

Gilead Sciences Ireland UC, se sídlem IDA Business & Technology Park, T45 DP77
Carrigtohill, Irsko, IČ: 259755
Zastoupena: **Gilead Sciences s.r.o.,** Pujmanové 1753/10a, 14000 Praha 4, IČ: 24268551
(dále též jen „žadatel“)

Česká lékařská společnost J.E. Purkyně,
se sídlem Sokolská 490/31, 120 00 Praha 2, IČ: 00444359 (Česká hepatologická společnost;
Společnost infekčního lékařství) (dále též jen „ČLS JEP“ nebo „odborná společnost“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.,
se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov, IČ: 22748270
(dále též jen „ČAVO“ nebo „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 HEPCLUDEX z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. suk1291116/2024 ze dne 12. 11. 2024.

Odůvodnění:

Dne 12. 11. 2024 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS308814/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 27. 11. 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“), upravenou 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) HEPCLUDEX (obsahující léčivou látku bulevirtid) je dle SmPC indikován k léčbě infekce virem hepatitidy delta u dospělých pacientů s kompenzovaným onemocněním jater.

Ze spisové dokumentace vedené pod sp. zn. SUKLS308814/2023 (dále jen „podklady ve spise“) vyplynulo, že dosavadní klinický program zahrnuje 2 studie, ve kterých se léčivý přípravek srovnává se stavem bez léčby (odložená léčba) a dosud jedinou možnou léčbou chronické hepatitidy D (CHD) pegylovaným interferonem alfa (PEG-INF α). Oproti BSC („best supportive care“) studie prokazuje vyšší účinnost, oproti PEG-INF α je validita výsledků zatížena limitacemi studie, nicméně předpoklad vyšší účinnosti bulevirtidu potvrdilo následně předložené nepřímé srovnání. Další studie pak prokazuje možnost současného podávání přípravku s tenofovirem (určeným pro terapii HBV). Tyto studie sloužily pro registrační proceduru na EMA (datum podmíněné registrace: 31. 7. 2020, prodloužení: 21. 6. 2022, nepodmíněná registrace: 18. 7. 2023) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit.

Pro posouzení byla předložena i data z klinické praxe, která informace a podklady z klinických studií doplňují, a to francouzský EAP a real world data z Itálie a Rakouska.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že **Hepatitis D (CHD)** je nejzávažnější typ virové hepatitidy. Bez současné infekce virem hepatitidy B (HBV) se hepatitis D nevyskytuje, zhruba v 52 % případů přechází do chronicity.

CHD je spojena se závažnějšími chronickými výsledky než monoinfekce HBV: akceleruje průběh chronické hepatitidy a riziko komplikací (jaterní cirhózy, dekompenzace jater, hepatocelulárního karcinomu (HCC), potřeby transplantace) i mortalita se zvyšuje. Jedná se tudíž o invalidizující a život zkracující onemocnění. Dle vyjádření odborné společnosti zkracuje délku života o více jak 20 %. Onemocnění má také vliv na snížení kvality života, zejména v pozdějších fázích nemoci. Vzhledem k charakteristice viru HDV je však onemocnění obtížně vyléčitelné.

Při posuzování možnosti nahraditelnosti jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění z důkazů ve spise vyplynulo, že populaci pacientů navrženou k úhradě LPVO HEPCLUDEX, která trpí obtížně vyléčitelným chronickým onemocněním, lze odhadovat na 65–84 pacientů v prvním až pátém roce.

Jedná se o dospělé pacienty s očekávaným zkráceným dožitím za zhoršené kvality života. V českých podmínkách je onemocnění diagnostikováno obvykle v pozdních stádiích jaterní fibrózy a velmi rychle progreduje do stavu dekompenzované cirhózy. Do stavu dekompenzované cirhózy nebo karcinomu jater jsou pacienti obvykle práce schopní, poté přechází do invalidity. V důsledku základního onemocnění lze odhadovat, že i v časnějších stádiích mají nižší pracovní výkonnost a častější nemocnost (z důvodu onemocnění, přidružených komplikací mnohdy vyžadující hospitalizaci). V případě léčby PEG-IFN α se jejich nemocnost a pracovní výkonnost dále zhoršuje v závislosti na výskytu nežádoucích účinků. Tito pacienti tedy jsou/nejsou/jsou pouze částečně schopni o sebe pečovat dle závažnosti stavu.

Cílem léčby je zlepšení kvality života a prodloužení života skrze redukci nebezpečí progresu chronické hepatitidy, a tedy snížení incidence jaterní cirhózy, jaterní dekompenzace, HCC (hepatocelulárního karcinomu)

Posouzen byl celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, který spočívá v prodloužení očekávané délky života díky benefitu v účinnosti, tzn. v dosažení virologické a biochemické odpovědi na léčbu. Byť klinické studie pro prokázání korelace mezi dosažením těchto cílů s klinickým benefitem terapie posuzovaným léčivým přípravkem stále probíhají, důkazy ve spise o potenciálu poradní orgán přesvědčily. Přesvědčivé byly i informace o očekáváních na vyšší soběstačnost pacientů i nižší čerpání sociálních dávek.

V předložené podkladové studii MYR 301 byla sledována kvalita života pacientů, a to pomocí dotazníku HQLQ. Podávání bulevirtidu bylo provázeno statisticky významnou změnou oproti výchozímu stavu (zlepšení) u všech domén a složek (až na jednu) souhrnného skóre HQLQ ve 48. týdnu. Oproti léčbě PEG-IFN α žadatel provedl srovnání přes škály dotazníku SF-36, jejichž výsledky byly dostupné pro obě intervence. Na rozdíl od BLV, který vedl ke zlepšení skóre na škálách SF-36, bylo až na parametr celkové zdraví podávání PEG-IFN α v týdnu 48 provázeno zhoršením hodnot na dílčích škálách SF-36.

Poradní orgán souhlasil s názorem Ústavu v tom, že z dostupných klinických studií tak lze mít za prokázané, že přípravek vede ke zlepšení kvality života pacienta.

Poradním orgánem bylo kladně hodnoceno, že pro projednávaný LPVO jsou k dispozici nejenom evropské doporučené postupy, ale z nich vycházející i české (2023). Rovněž předpokládaná pracoviště, ve kterých by se přípravek mohl podávat, jsou rozmístěna ve všech krajích ČR¹, čímž je zajištěna pro pacienty komfortní dostupnost terapie.

Při projednání analýzy nákladové efektivity i při posouzení předpokládaného dopadu do rozpočtu byly diskutovány všechny modelace tak, jak je uvádí upravená hodnotící zpráva Ústavu a blíže důkazy ve spise, a to vč. všech nejistot. Rovněž byly diskutovány modelace s přihlédnutím k výsledkům smluvních ujednání, se kterými byli členové poradního orgánu seznámeni v režimu obchodního tajemství. S přihlédnutím k těmto ujednáním mohl poradní orgán konstatovat příznivější výsledky analýzy nákladové efektivity i dopadu do rozpočtu. Největší míru nejistoty poradní orgán shledal ve spojení s odhadem počtu pacientů, který je aktuálně v intervalu 38 (dle momentálně diagnostikovaných pacientů) až 65 (dle odhadů odborné společnosti). Pro zdravotní pojišťovny znamená tato nejistota těžce predikovatelný odhad dopadu do rozpočtu zejména v prvním roce.

Při posuzování podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění vzal poradní orgán na vědomí návrh Ústavu, který zahrnuje dostatečně přísná kritéria pro ukončení léčby a souhlasil s tím, že léčba bude ukončena v případě nedosažení virologické a biochemické odpovědi do 48. týdne léčby, dále při trvalém (nejméně 6 měsíců trvajícím) vymizení HBsAg ze séra, nebo při ztrátě virologické a biochemické odpovědi během terapie, zjištěné při dvou po sobě jdoucích kontrolách a rovněž při zjevné non-compliance pacienta s terapií.

Indikační omezení vychází z návrhu žadatele a je v souladu s registrovanou indikací LPVO HEPCLUDEX, přičemž podmínky úhrady byly dále diskutovány se zástupci ČHS ČLS JEP v rámci advisory boardu předloženém v obchodním tajemství a následně potvrzeny i ve stanovisku ČHS ČLS JEP (29. 2. 2024).

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 navrhl stanovit tyto podmínky úhrady:

S

***P:** Hepcludex je hrazen u dospělých pacientů k léčbě chronické infekce virem hepatitidy delta s kompenzovaným onemocněním jater.*

Léčba je ukončena v případě:

- *nedosažení virologické a biochemické odpovědi do 48.týdne léčby*
- *při trvalém (nejméně 6 měsíců trvajícím) vymizení HBsAg ze séra*
- *při ztrátě virologické a biochemické odpovědi během terapie, zjištěné při dvou po sobě jdoucích kontrolách*
- *při zjevné non-compliance pacienta s terapií.*

¹ Viz [Specializovaná pracoviště pro léčbu chronické hepatitidy C - VZP ČR](#)

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO HEPCLUDEX za souladné s veřejným zájmem a většinou hlasů doporučil 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 byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že Hepatitida D je nejzávažnější typ virové hepatitidy, která akceleruje průběh chronické hepatitidy a zvyšuje riziko komplikací, jako je jaterní cirhóza, dekompenzace jater a hepatocelulární karcinom. Onemocnění vede k invalidizaci a zkracuje délku života.

Současné možnosti léčby jsou omezené na terapii PEG-INF α , která je zatížena limitujícími faktory, jako jsou kontraindikace a závažné nežádoucí účinky. LPVO HEPCLUDEX nabízí novou možnost léčby, která může snížit nebezpečí progresse chronické hepatitidy a snížit incidenci jaterní cirhózy a dalších komplikací.

Kladně byl hodnocen i fakt, že pro posuzovanou terapii onemocnění existují české doporučené postupy z roku 2023 a recentní evropská doporučení.

Důkazy ve spise členy PO přesvědčily, že zařazení posuzovaného léčivého přípravku do systému úhrad splňuje podmínky ve všech parametrech a je ve veřejném zájmu. I přes určité limitace studií LPVO HEPCLUDEX prokázal vyšší účinnost oproti dosud jediným možným léčebným postupům, jako je pegylovaný interferon alfa (PEG-INF α). Klinické studie a data z reálné praxe ukazují, že tento přípravek zlepšuje kvalitu života pacientů a naznačuje potenciál prodloužení života díky dosažení virologické a biochemické odpovědi na léčbu.

Důkazy ve spise rovněž přesvědčily poradní orgán o tom, že LPVO HEPCLUDEX může vést k nižšímu čerpání sociálních dávek a vyšší soběstačnosti pacientů. Analýzy nákladové efektivity ukazují, že zahrnutí sociálních dopadů a benefitů má vliv na poměr nákladů a přínosů, což podporuje zařazení tohoto přípravku do systému úhrad.

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 sukl291116/2024 ze dne 12. 11. 2024.

K závěru, že zařazení LPVO HEPCLUDEX do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění je ve veřejném zájmu dle § 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění dospělo ministerstvo zejména s ohledem na závažnost život ohrožujícího onemocnění, které významně zkracuje délku života pacientů v kombinaci s přesvědčivými důkazy o terapeutické účinnosti a bezpečnosti posuzovaného přípravku. LPVO HEPCLUDEX prokázal oproti stávajícím léčebným metodám vyšší účinnost potvrzenou klinickými studiemi i následným srovnáním.

Ministerstvo se ztotožňuje s odůvodněním doporučení formulovaným poradním orgánem i s ohledem na vstupy odborné společnosti, které zahrnují české doporučené postupy pro posuzovaný LPVO, a rovněž přísná kritéria limitující pokračování v léčbě, při zohlednění veřejného zájmu.

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