



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

Praha, (datum uvedeno v doložce e-podpisu)

Č. j.: MZDR 21683/2024-5/MIN/KAN



MZDRX01TAL52

## 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
J05AX10	0271464	LIVTENCITY	200MG TBL FLM 28
J05AX10	0271465	LIVTENCITY	200MG TBL FLM 56

(dále jen „LPVO LIVTENCITY“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS276408/2023,

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**“)

**Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch,** se sídlem Block 2 Miesian  
Plaza, 50–58 Baggot Street Lower, D02 HW68 Dublin 2, Irsko, IČ: 621464  
Zastoupena: **Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.,** se sídlem Škrétova  
490/12, 120 00 Praha 2, IČ: 60469803 (dále též jen „**žadatel**“)

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

**Česká transplantační společnost z.s.,**  
se sídlem Pekařská 664/53, Staré Brno, 602 00 Brno, IČ: 70156077 (dále též jen „**ČTS**“)

**Česká asociace pro vzácná onemocnění, z.s.,**  
se sídlem Bělohorská 269/19, 169 00 Praha 6 - Břevnov, IČ: 22748270  
(dále též jen „**ČAVO nebo patientská 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 LIVTENCITY z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl199233/2024 ze dne 9. 8. 2024.**

#### **O d ů v o d n ě n í:**

Dne 9. 8. 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. SUKLS276408/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 11. 9. 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) LIVTENCITY** (obsahující léčivou látku maribavir) je dle SmPC indikován k léčbě cytomegalovirové (CMV) infekce a/nebo onemocnění, které jsou refrakterní (s rezistencí nebo bez ní) na jednu nebo více předchozích terapií, jež zahrnovaly ganciklovir, valganciklovir, cidofovir nebo foskarnet u dospělých pacientů, kteří podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo transplantaci solidních orgánů (SOT). V podmínkách úhrady je navrhováno stanovení úhrady rovněž pro situaci „v případě, kdy léčbu první volby nelze použít“, která není uvedena v platném SmPC (off label indikace).

Ze spisové dokumentace vedené pod sp. zn. SUKLS276408/2023 (dále jen „podklady ve spise“) vyplynulo, že dosavadní klinický program zahrnuje jednu nezaslepenou randomizovanou kontrolovanou studii superiority fáze 3 (SOLSTICE), ve které se srovnávají výsledky 8týdenní léčby LPVO LIVTENCITY u cílové skupiny pacientů se zavedenou terapií dle volby lékaře (valganciklovir/ganciklovir, foskarnet, nebo cidofovir), s následným 12týdenním sledováním, a která prokazuje vyšší účinnost v primárním parametru (dosažení clearance virémie do konce 8. týdne: 55,7 % versus 23,9 %,  $P < 0,001$ ) a současně i v klíčovém sekundárním parametru (dosažení clearance virémie CMV a kontroly příznaků koncem 8. týdne s udržením do 16. týdne: 18,7 % versus 10,3 %,  $P < 0,01$ ). Dle studie se rovněž profil bezpečnosti maribaviru jeví jako příznivý (pro TEAE ukončilo terapii 13,2 % na maribaviru oproti 31,9 % pacientům na komparátorovém mixu; maribavir má oproti (val)gancikloviru nižší výskyt neutropenie, oproti foskarnetu nižší nefrotoxicitu). Tato studie sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum standardní registrace: 9. listopadu 2022) pro prokázání pozitivního poměru riziko/benefit. Data z české klinické praxe, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala nejsou k dispozici.

Pro situaci, kdy léčbu první volby nelze použít a maribavir představuje jedinou možnost léčby (off-label), byla poradnímu orgánu Ústavem předložena data ze záchranného ramene (které zahrnovalo pacienty, kteří pro svůj stav nebyli vhodní k léčbě komparátorovými režimy), v němž byly pozorovány obdobné četnosti odpovědi na terapii jako pro základní populaci. S ohledem na obdobné výstupy (i s přihlédnutím k faktu, že terapie maribavirem je cílena na CMV virus, jehož charakteristiky nezávisí na komorbiditách léčených pacientů), akceptoval poradní orgán Ústavem předložené výstupy studie celkové populace (jakožto robustnější výstupy) i pro pacienty intolerantní / nevhodné k alternativní terapii.

Z podkladů ve spise vyplynulo, že **CMV infekce u pacientů podstupujících transplantaci (SOT či HSCT)** se objevuje zejména mezi 30. a 90. dnem po transplantaci a bez adekvátní léčby může progredovat do CMV onemocnění, které je rizikovým faktorem pro řadu posttransplantačních komplikací, jako je CMV syndrom (s horečkou, malátností či únavou, leukopenií či neutropenií, atypickou lymfocytózou, trombocytopenií, zvýšenými hladinami transamináz), tkáňově-invazivní onemocnění (pneumonitis) a má i nepřímé důsledky v podobě chronické či akutní rejekce transplantátu.

Onemocnění má potenciálně významný vliv na snížení kvality života, a to zejména u pacientů s klinicky významným symptomatickým CMV onemocněním. Ve spise přiložené vyjádření patientské organizace uvádí, že u řady pacientů se jedná o invalidizující onemocnění (s nutností trvale pobírat invalidní důchod); ze šetření provedeného se 4 pacienty zůstali 3 pacienti trvale v invalidním důchodu.

Onemocnění se rovněž pojí se zvýšeným rizikem mortality bez relapsu základního onemocnění (relapse-free mortality) u HSCT a zvýšeným rizikem mortality po SOT. Mediány přežití ani Kaplan-Meierovy křivky přežití však nebyly ve spise poradnímu orgánu k dispozici.

S ohledem na doporučené postupy v posuzované indikaci a vyjádření odborníků ve spise, byly za relevantní komparátory u populace pacientů s CMV infekcí, u nichž je možná léčba antivirotiky, během posuzování považovány:

- Po alogenní HSCT: foskarnet (hrazený za hospitalizace)

- Po SOT: ganciklovir a valganciklovir (tj. sekvence i.v. ganciklovir -> p.o. valganciklovir) – oba léčivé přípravky jsou standardně hrazeny z prostředků veřejného zdravotního pojištění
- Pro populaci pacientů s CMV infekcí, u nichž není možná léčba antivirotyky, určil Ústav jako nejvhodnější komparátor podpůrnou péči (BSC).

Z důkazů ve spise vyplynulo, že maribavir má oproti komparátorovým režimům příznivý profil toxicity a je tedy možné jej použít i v případech, kdy s ohledem na nefrotoxicitu či hematotoxicitu není vhodné podání alternativ (tj. nefrotoxického foskarnetu či hematotoxického (val)gancikloviru), což dokládají i výsledky „záchranného ramene“ studie SOLSTICE, do něhož mohli přejít pacienti s významnými projevy toxicity komparátorových terapií. Tyto výsledky jsou v souladu s výsledky popsány pro celkovou hodnocenou populaci.

Dle podkladů shromážděných ve spise bylo možno přípravek porovnat se současnou standardní léčbou (porovnání je k dispozici společně pro pacienty se SOT a HSCT a pro mix komparátorů – pokusy o rozdělení populací vedou k velmi malým počtům léčených, a proto k nejistotě výstupů). K přidané terapeutické hodnotě léčivého přípravku, i s přihlédnutím ke kvalitě důkazů, ve srovnání s relevantními komparátory, bylo možno, s přijatelnou mírou nejistoty, akceptovat vyjádření, že se jedná o léčbu s vyšší četností dosažení clearance virémie (v období od 8 týdnů; u 55,7 % oproti 23,9 % pacientů) i s vyšším podílem pacientů bez virémie v 16. či 20. týdnu od zahájení terapie (u 18,7 % oproti 10,3 % respektive 18,3 % oproti 9,4 % pacientů).

Posouzen byl celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, který spočívá ve snížení morbiditu, invalidity pacientů a současně významnému snížení nákladů na léčbu souvisejících s léčbou vyžadující hospitalizaci. Poradní orgán pozitivně hodnotil, že jelikož se jedná o terapii perorální, lze očekávat i příznivý vliv na zkrácení nutné hospitalizace léčených (zejména oproti i.v. podávaným léčivům, gancikloviru a foskarnetu). Cílem léčby je omezení rizika dlouhodobé hospitalizace, rejekce štěpu, selhání štěpu a mortality, přičemž důkazy ve spise k posuzovanému LPVO dokládají účinnější dosažení a zachování clearance virémie (a tedy i ke snížení rizik spojených s přetrvávající virémií) oproti standardní terapii. Poradním orgánem byl pozitivně vyhodnocen i profil bezpečnosti terapie LPVO LIVTENCITY, který přináší výhodu nižší nefrotoxicity (než foskarnet) a hematotoxicity (neutropenie, než (val)ganciklovir).

Při posuzování dopadu na systém sociálního zabezpečení se poradní orgán shodl s názorem Ústavu, že spočívá zejména ve snížení nutnosti hospitalizace (a s ní spojeným čerpáním zdrojů). Další možné dopady na systém sociálního zabezpečení (zejména čerpání invalidních důchodů) nebyly poradnímu orgánu doloženy.

Byť hodnoty prevalence pacientů s CMV infekcí po SOT a HSCT nebyly při projednání k dispozici, poradní orgán vzal na vědomí odhad Ústavu zpracovaný na základě stanovisek odborných společností, který populaci pacientů navrženou k úhradě LPVO LIVTENCITY odhadl na 70 až 80 pacientů ročně (45-50 pacientů ročně po SOT, z toho cca 15 pacientů je bez možnosti alternativní terapie, a 25-30 pacientů ročně po HSCT, z čehož cca 7-10 pacientů je bez možnosti alternativní terapie, viz podání odborných společností

č. j. sukl296502/2023, č. j. sukl20032/2024, č. j. sukl303722/2023 a č. j. sukl22502/2024 založená ve spise).

Při posuzování prokazatelného přínosu na zlepšení kvality života pacienta byl poradní orgán seznámen se studií, která sledovala kvalitu života pomocí dotazníků, avšak s tím, že z výstupů nelze vyvodit žádné validní závěry pro porovnání vlivu maribaviru a standardních antivirotik na kvalitu života léčených.

Poradní orgán byl Ústavem informován, že posuzovaný LPVO by se mohl podávat v devíti pracovištích, která se terapii dotčené populace pacientů v České republice věnují. Patří mezi ně: FN Plzeň (po HSCT i SOT), ÚHKP Praha (po HSCT), Institut klinické a experimentální medicíny, Praha (po SOT), FN Motol, Praha (po SOT), FN Brno (HSCT), Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie v Brně (po SOT), FN Hradec Králové (po HSCT i SOT), FN Olomouc (po HSCT i SOT), FN Ostrava (po HSCT i SOT). Z důkazů ve spise rovněž vyplynulo, že pro terapii onemocnění existují evropské a americké doporučené postupy. V americkém doporučení je terapie maribavirem sice zmíněna, nicméně LPVO LIVTENCITY nebyl v době jejich vydání dosud FDA registrován. České doporučené postupy nebyly poradnímu orgánu předloženy s tím, že nejsou Ústavu k dispozici.

Poradní orgán projednal podmínky úhrady, analýzu nákladové efektivity a dopady do rozpočtu. Shledal, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři pro populaci s CMV infekcí po HSCT, *u nichž je možná léčba antivirotiky*, se inkrementální benefit jeví 0,14 QALY při úspoře nákladů ve výši 1,5 milionů Kč ve srovnání s foskarnetem, hodnocená intervence je tedy dominantní.

Pro populaci s CMV infekcí po SOT nebyl Ústavu předložený scénář ve srovnání se sekvencí ganciklovir -> valganciklovir v ramenu komparátoru. Na základě scénářů předložených v rámci analýzy senzitivity se bude výsledek pohybovat mezi dominantním výsledkem, inkrementální benefit 0,20 QALY při inkrementálních nákladech ve výši úspory 0,2 milionů Kč (100 % podíl ganciklovir, nejvyšší náklady na hospitalizaci v souvislosti s podáním) až hodnotou ICER ve výši 4 570 415 Kč/QALY, inkrementální benefit 0,20 QALY při inkrementálních nákladech ve výši 0,9 milionů Kč (100 % podíl valganciklovir, nulové náklady na hospitalizaci v souvislosti s podáním).

Pro doplnění Ústav uvádí výsledek pro souhrnnou populaci s CMV infekcí po SOT či HSCT. Na základě modelace v celoživotním horizontu ukazuje inkrementální benefit 0,18 QALY při inkrementálních nákladech ve výši úspory 0,4 milionů Kč ve srovnání s mixem antivirotik, hodnocená intervence je tedy dominantní.

Při posuzování scénářů pro populaci s CMV infekcí, *u nichž není možná léčba antivirotiky* po HSCT či SOT (s ohledem na profil toxicity a stav/komorbidity pacienta), bylo shledáno, že na základě modelace v celoživotním horizontu v základním scénáři se ukazuje inkrementální benefit 0,33 QALY při inkrementálních nákladech ve výši úspory nákladů 0,5 milionů Kč ve srovnání s podpůrnou péčí, hodnocená intervence je tedy dominantní.

Nejistotou, týkající se analýz pro všechny výše uvedené populace, je modelovaný přínos maribaviru spočívající v prodloužení života, jelikož podkladová studie SOLSTICE neprokázala přínos v dosažení vyššího podílu clearance virémie na přežití pacientů při použití maribaviru (mortalita ze všech příčin 11,5 % maribavir vs. 11,1 % IAT ve 20. týdnu). Nastavení dle žadatele je optimistické a vede k příznivému ovlivnění výsledku analýzy.

Největší vliv na výsledek má doba hospitalizace, doprovázející podání intravenózních antivirotik (ganciklovir, foskarnet) v ramenu komparátoru, resp. náklady, které jsou v souvislosti s hospitalizací uplatněny (čím vyšší jsou náklady spojené s hospitalizací, tím nižší je výsledný ICER, resp. nižší inkrementální náklady vedoucí až do úspory inkrementálních nákladů). Nadto v ramenu hodnocené intervence je z důvodu perorálního podání uplatněn předpoklad ambulantní léčby bez nutnosti hospitalizace, což vede k úspoře nákladů, jelikož náklady na hospitalizaci nejsou uvažovány.

Analýza z celospolečenské a vládní perspektivy byla poradnímu orgánu předložena pouze pro souhrnnou populaci (populace s CMV infekcí po SOT a po HSCT), a to ve srovnání s mixem antivirotik. Výsledky scénářů z obou perspektiv ukazují dominanci maribaviru, přičemž inkrementální benefit zůstává 0,18 QALY při inkrementálních nákladech ve výši úspory 451 840 Kč v případě celospolečenské perspektivy, resp. inkrementálních nákladech ve výši úspory 437 687 Kč v případě vládní perspektivy.

Pro pacienty, u nichž je léčba antivirotiky kontraindikována, nebyla analýza z celospolečenské a vládní perspektivy poradnímu orgánu k dispozici.

Poradní orgán byl v této souvislosti upozorněn, že vyhodnocení publikovaná v upravené hodnotící zprávě nezohledňují uzavřené finanční ujednání. S výstupy z uzavřených finančních jednání byl však poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství a může konstatovat, že výsledky analýz jsou oproti upravené hodnotící zprávě ještě příznivější.

Analýza dopadu na rozpočet LPVO LIVTENCITY (maribavir) z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s mixem antivirotik či podpůrnou péčí odhaduje 28 až 50 nově léčených pacientů ročně s CMV infekcí s možností léčby antivirotiky v prvních pěti letech; a odhaduje 24 nově léčených pacientů ročně s CMV infekcí nevhodných k léčbě dostupnými antivirotiky (s ohledem na profil toxicity a stav/komorbiditu pacienta) v prvních pěti letech (celkem 52 až 74 nově léčených pacientů s CMV infekcí ročně) a ukazuje souhrnný výsledek ve výši -44,6 až -58,5 milionů Kč (úspora) v prvních pěti letech se zahrnutím všech komparátorů.

Celkové průměrné náklady na jednoho pacienta léčeného LP LIVTENCITY jsou 2 809 576 Kč (pacienti s CMV infekcí po SOT) a 3 180 404 Kč (pacienti s CMV infekcí po HSCT), léčeného mixem antivirotik 3 173 414 Kč (pacienti s CMV infekcí po SOT) a 4 285 763 Kč (pacienti s CMV infekcí po HSCT). Náklady na pořízení LP LIVTENCITY na jednu 8týdenní terapii činí 1 037 583 Kč.

Analýza dopadu na rozpočet z vládní perspektivy ukazuje zanedbatelný vliv na výsledek (navýšení o 0,6 až 1,5 % v prvních pěti letech) a ukazuje výsledek -44,6 až -58,2 milionů Kč (úspora) v prvních pěti letech (navýšení nákladů o 0,7 až 1,5 %). Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy nebyla předložena.

Poradní orgán vzal na vědomí fakt, že po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet ne zcela vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27, jako i nejistoty způsobené nepřezkoumatelností nákladů na jednotlivé modalit v rámci mixu antivirotik, či výši nákladů na hospitalizaci v souvislosti s aplikací intravenózních antivirotik.

V této souvislosti poradní orgán konstatoval, že uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání, s jehož obsahem byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního

tajemství. Při jeho uplatnění lze předpokládat ještě příznivější dopad do rozpočtu zohledňující veřejný zájem.

Při posuzování podmínek úhrady z prostředků zdravotního pojištění vzal poradní orgán na vědomí návrh Ústavu na změnu podmínek ve smyslu bližší specifikace pacientů vhodných k léčbě (specifikace ukončení úhrady při nedostatečném účinku či do vyčerpání předepsaných 8 týdnů léčby). Jinak byly podmínky navrženy v souladu se SmPC LPVO LIVTENCITY a výstupy a designem registrační studie SOLTICE.

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 (změnu oproti návrhu žadatele je uvedena podtrženě):

## S

***P:** Maribavir je hrazen v léčbě cytomegalovirové infekce a/nebo onemocnění, které jsou refrakterní (s rezistencí nebo bez ní) na jednu nebo více předchozích terapií, jež zahrnovaly aktuálně užívaná antivirotika u dospělých pacientů, kteří podstoupili transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) nebo transplantaci solidních orgánů (SOT) nebo kdy léčbu první volby nelze použít (s ohledem na toxicitu terapie a stav pacienta, odůvodnění musí být uvedeno v dokumentaci pacienta). Pokud do dovršení 2 týdnů léčby maribavirem nedojde ke snížení virové nálože, nebo jakmile dojde na léčbě ke zvýšení virové nálože, či do vyčerpání 8 týdnů léčby (cokoli nastane dříve) není terapie dále hrazena.*

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO LIVTENCITY za souladné s veřejným zájmem a **jednomyslně 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, příznivými z hlediska analýzy nákladové efektivity a předpokládaného dopadu do rozpočtu, jak je uvedeno výše, byl poradní orgán seznámen v režimu obchodního tajemství.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že léčba cytomegalovirové (CMV) infekce u imunokompromitovaných pacientů včetně příjemců transplantátu solidních orgánů (SOT) a příjemců transplantátů hematopoetických kmenových buněk (HSCT) je spojena se závažným onemocněním a zvýšeným rizikem úmrtnosti. Imunosuprese podávaná za účelem zabránit rejekci transplantátu činí pacienty po transplantaci obzvláště náchylné k reaktivaci CMV.

Poradní orgán přihlédl k důkazům ve spise, které uvádějí, že k CMV infekci dochází především mezi 30. a 90. dnem po transplantaci. Pokud není CMV infekce adekvátně léčena, může progredovat do CMV onemocnění a je rizikovým faktorem pro řadu posttransplantačních komplikací, jako je CMV syndrom (s horečkou, malátností či únavou, leukopenií či neutropenií, atypickou lymfocytózou, trombocytopenií, zvýšenými hladinami transamináz), tkáňově-invazivní onemocnění (pneumonitis) a s nepřímými důsledky v podobě chronické či akutní rejekce transplantátu. Imunomodulační důsledky infekce CMV mohou pacienty predisponovat k oportunistickým infekcím (Aspergillus species, Pneumocystis jirovecii, Nocardia species) a k potransplantačnímu lymfoproliferativnímu



onemocnění spjatému s infekcí EBV (Epstein-Barr virus). Tyto okolnosti posílily poradní orgán při rozhodnutí o zařazení LPVO LIVTENCITY do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění, neboť čas je v podání LPVO krucíální a cesta individuální žádosti pacienta o úhradu prostřednictvím §16 není dostatečně flexibilní k tomu, aby bylo zajištěno rychlé podání LPVO v okamžiku potřeby. Včasné podání LPVO LIVTENCITY při CMV infekci nejenom zabrání rozvinutí závažných komplikací u pacienta po vysoce náročném a pro zdravotní pojišťovny nákladném výkonu transplantace, ale především může zabránit ztrátě života či dožití v invalidním důchodu.

Výše uvedené důvody ve spojení s důkazy ve spise o účinnosti posuzovaného LPVO, u něhož Ústav mj. uvedl, že účinek maribaviru je namířen oproti CMV bez významné závislosti na stavu či komorbiditách pacienta, a tedy použitelný i u pacientů nevhodných k alternativním standardním antivirotikům, zformovaly jednoznačnou podporu členů poradního orgánu pro zařazení LPVO LIVTENCITY do systému úhrad z veřejného zdravotního pojištění i navzdory některým chybějícím důkazům ve spise. Tyto spočívaly např. v absenci prevalence a incidence specifické pro Českou republiku u cílové populace pacientů či nedostatkem dlouhodobějších komparativních dat uvedených studií.

V tomto ohledu byl poradní orgán ujištěn zástupcem žadatele v rámci ústního projednání o tom, že žadatel je připraven shromažďovat a vyhodnocovat data spojená s léčbou CMV infekce prostřednictvím LPVO LIVTENCITY v úzké spolupráci s centry detekovanými pro podávání posuzovaného LPVO. Klade si za cíl systémově sjednotit sběr dat pro budoucí kvalitní vyhodnocení intervence.

Ve spisu uvedených devět center v České republice dle názoru poradního orgánu představuje vhodné plošné pokrytí dostupnou léčbou tak, aby byla dosažitelná dle potřeb pacientů s ohledem na místo jejich bydliště, čímž umožňuje jejich návrat do běžného života a pracovního procesu. Poradní orgán je v souladu s názorem Ústavu prezentovaným v upravené hodnotící zprávě, že *„terapie antivirotiky má potenciál příznivě ovlivnit kvalitu života léčených (zejména v případech symptomatické CMV infekce a CMV onemocnění), samotná léčba je však zatížena nežádoucími účinky, v případě nutnosti hospitalizační terapie (jak je tomu zejména v případě foskarnetu) může i samotná léčba být pro pacienta zátěží s vlivem na kvalitu života. Proto má čistě perorální terapie maribavirem s příznivým profilem toxicity potenciál pozitivně ovlivnit kvalitu života léčených pacientů.“*

Souhlasný názor byl poradním orgánem vysloven rovněž v souvislosti s pozitivními výsledky nákladové efektivity a předpokládaným dopadem do rozpočtu, který je díky eliminaci nutné hospitalizace při léčbě a jejímu přesunu do ambulantního prostředí vysoce efektivní a úsporný. Kromě významných úspor, které budou zvýšeny díky dohodám mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami (jak bylo několikrát uvedeno, poradní orgán byl s výsledky dohod seznámen v režimu obchodního tajemství), tak bude léčba pro pacienta komfortnější a bez nutnosti hospitalizace příznivější pro jeho osobní život.

Pozitivní názor poradního orgánu byl podpořen i zjištěním z mezinárodního srovnání, v jehož rámci bylo ve spise doloženo, že použití marabaviru v požadované indikaci bylo akceptováno významnými zahraničními agenturami: Skotskou agenturou pro léčiva SMC, Britskou agenturou NICE, Francouzskou agenturou HAS i Kanadskou agenturou CADTH.

Poradní orgán souhlasí s Ústavem navrhovanými podmínkami, které oproti návrhu žadatele omezují léčbu na dobu maximálně 8 týdnů s tím, že v rámci budoucího přehodnocení účinnosti a při dodržení závazku žadatele při systémovém nastavení sledování a sběru dat, přihlídnout v budoucnosti k možnosti úpravy tohoto omezení a eventuálně zvážit možnou individualizaci léčby i nad rámec osmi týdnů.

**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. sukl199233/2024 ze dne 9. 8. 2024.**

K závěru, že zařazení LPVO LIVTENCITY 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 komplikací plynoucích z léčby cytomegalovirové (CMV) infekce u imunokompromitovaných pacientů včetně příjemců transplantátů solidních orgánů (SOT) a příjemců transplantátů hematopoetických kmenových buněk (HSCT), která je doprovázena riziky v podobě možné rejekce transplantátů či zvýšení morbidity.

Ministerstvo se ztotožňuje s odůvodněním doporučení formulovaným poradním orgánem (viz výše) a konstatuje, že rovněž příznivé výsledky analýz nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu, posílené navíc i uzavřenými ujednáními mezi žadatelem a zdravotními pojišťovny, vytvářejí vhodný mix argumentů pro vydání souhlasného závazného stanoviska. Ministerstvo je na základě důkazů ve spise přesvědčeno, že možnost podávání LPVO ambulantně, bez nutnosti hospitalizace, bude v kombinaci s účinky léčby znamenat příznivý dopad na kvalitu života indikovaných pacientů i jejich rodin.

Ministerstvo rovněž souhlasí s názorem poradního orgánu a žádá odbornou společnost, aby vzhledem ke vstupu LPVO LIVTENCITY do systému úhrad zpracovala pro posuzovanou populaci pacientů české doporučené postupy a spolupracovala s žadatelem v nastavení systémového a jednotného sběru dat pro budoucí posuzování účinnosti i vzhledem k námětům na možné budoucí zvážení individualizace léčby nad rámec 8 týdnů.

Nad rámec uvedeného doporučuje ministerstvo Ústavu změnu formulace závěru podmínek úhrady a namísto věty: *„Pokud do dovršení 2 týdnů léčby maribavirem nedojde ke snížení virové nálože, nebo jakmile dojde na léčbě ke zvýšení virové nálože, či do vyčerpání 8 týdnů léčby (cokoli nastane dříve) není terapie dále hrazena“*, použít preciznější formulaci, ve znění: ***„Pokud do dovršení 2 týdnů léčby maribavirem nedojde ke snížení virové nálože, nebo dojde na léčbě ke zvýšení virové nálože, či bylo vyčerpáno 8 týdnů léčby (cokoli nastane dříve), není terapie dále hrazena.“***

### **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