



Vyvěšeno dne: 14. 12. 2022

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 48, 100 41 Praha 10 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“) **rozhodl** ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními § 39f, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

ViiV Healthcare BV

IČ: 30269460

Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811LP Amersfoort

Nizozemské království

Zastoupena:

GlaxoSmithKline, s.r.o.

IČ: 48114057

Hvězdova 1734/2c, 140 00 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „ViiV Healthcare“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

t a k t o

Ústav na základě žádosti o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

(dále také jen „VOCABRIA“)

podané dne **31. 3. 2022** žadatelem, po provedeném správním řízení sp. zn. SUKLS67657/2022 a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39a, § 39b, § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. stanovuje léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **maximální cenu ve výši 28 569,23 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:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kabotegravir inj.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 a ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 20 816,58 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2

vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Kabotegravir v kombinaci s rilpivirinem pro intramuskulární podání je hrazen v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA méně než 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání.

Léčba je hrazena pouze u pacientů, kteří dodržují lékařem stanovený harmonogram aplikací tak, aby byl dodržen stanovený interval mezi jednotlivými dávkami a bylo tak dosaženo optimální adherence k léčbě.

Odůvodnění

Dne 31. 3. 2022 Ústav obdržel žádost účastníka ViiV Healthcare o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

Doručením této žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS67657/2022.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Dne 19. 4. 2022 založil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady, č. j. sukl79782/2022.

Dne 17. 5. 2022 požádal Ústav Společnost infekčního lékařství ČLS JEP (SIL) o odborné stanovisko k otázce terapeutického postupu hrazeného z prostředků veřejného zdravotního pojištění, který je obecně přijímán jako obvyklý v indikaci „*léčba dospělých pacientů infikovaných virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1), u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml*“.

K tomu Ústav uvádí, že do doby vydání rozhodnutí stanovisko SIL neobdržel.

Dne 30. 6. 2022 vyzval Ústav žadatele k aktualizaci analýzy nákladové efektivity a hodnocení dopadu na rozpočet. K tomu mu usnesením č. j. sukl138907/2022 stanovil lhůtu 10 dnů ode dne doručení usnesení.

Dne 13. 7. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl146818/2022 žádost účastníka ViiV Healthcare o přerušení předmětného správního řízení vzhledem k časové náročnosti přípravy ve výzvě požadovaných podkladů, a to nejpozději do dne 15. 8. 2022, nebo do doby doručení vyjádření se k výzvě k součinnosti, podle toho, která skutečnost nastane dříve.

Dne 14. 7. 2022 vydal Ústav pod č. j. sukl147235/2022 usnesení, kterým vyhověl výše uvedené žádosti účastníka ViiV Healthcare a předmětné správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne 9. 8. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl169306/2022 a sukl169206/2022 podání žadatele jako reakci na výzvu k součinnosti ze dne 30. 6. 2022 (ve veřejné i neveřejné verzi).

K tomu Ústav uvádí, že vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu. Vzhledem ke skutečnosti, že žadatel požadoval zaslepit v režimu obchodního tajemství data, která jsou veřejně dostupná, Ústav vydal dne 12. 8. 2022 pod č. j. sukl169280/2022 Sdělení, ve kterém informoval o zpřístupnění podkladů, které zákonné znaky obchodního tajemství nenaplnují. Současně Ústav vyrozuměl účastníky řízení o pokračování předmětného správního řízení ode dne 9. 8. 2022.

Dne 22. 8. 2022 vydal Ústav první hodnotící zprávu (HZ) č. j. sukl175976/2022, ve které navrhl LP VOCABRIA úhradu v požadované indikaci nepřiznat. Zároveň Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl175978/2022 ze dne 22. 8. 2020. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav obdržel níže uvedené podání žadatele.

Dne 1. 9. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl184414/2022 žádost účastníka ViiV Healthcare o přerušení předmětného správního řízení nejpozději do dne 15. 9. 2022, příp. do doby dodání svého vyjádření Ústavu, podle toho, která skutečnost nastane dříve.

Dne 2. 9. 2022 vydal Ústav usnesení č. j. sukl185828/2022, kterým přerušil předmětné správní řízení dle požadavku účastníka ViiV Healthcare.

Dne 14. 9. 2022 obdržel Ústav pod č. j. sukl198404/2022 podání účastníka ViiV Healthcare, kterým v reakci na vydání HZ požádal o změnu obsahu podání spočívající ve změně výše jádrové úhrady za balení posuzovaného léčivého přípravku. Současně byly Ústavu předloženy aktualizované farmakoekonomické analýzy.

K tomu Ústav uvádí, že nově předložené podklady vzal na vědomí a dále se k nim blíže vyjadřuje v části „HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET“ tohoto dokumentu.

*K žádosti o změnu obsahu podání pak Ústav uvádí, že **dne 19. 9. 2022** vydal pod č. j. sukl200954/2022 usnesení, kterým požadovanou změnu obsahu podání povolil.*

Dne 21. 11. 2022 Ústav vydal druhou hodnotící zprávu, č. j. sukl254584/2022, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl254601/2022, ze dne 21. 11. 2022. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. V této lhůtě Ústav neobdržel žádná podání účastníků řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SPC léčivých přípravků VOCABRIA dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. Lincová D. et al.: Základní a aplikovaná farmakologie 2007, str. 523
3. Krečmerová M.: Novinky v léčbě HIV infekce [online], Prakt. lékáren. 2012, 8(1), 18–21. Dostupné z: <http://www.praktickelekarenstvi.cz/pdfs/lek/2012/01/06.pdf>
4. Společnost infekčního lékařství České lékařské společnosti J. E. Purkyně: Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV z 25. 6. 2019. Dostupné z: [Microsoft Word - DPHIV19pdf.doc \(infekce.cz\)](#)
5. EACS European AIDS Clinical Society GUIDELINES Version 11.0, November 2021
6. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC): Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. January 20, 2022
7. Orkin C. et al.: Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine after Oral Induction for HIV-1 Infection. N Engl J Med. 19. březen 2020;382(12):1124–35.
8. Orkin C. et al.: Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study. Lancet HIV. duben 2021;8(4):e185–96.
9. Swindells S. et al.: Long-Acting Cabotegravir and Rilpivirine for Maintenance of HIV-1 Suppression. N Engl J Med. 19. březen 2020;382(12):1112–23.
10. Swindells S. et al.: Week 96 extension results of a Phase 3 study evaluating long-acting cabotegravir with rilpivirine for HIV-1 treatment. AIDS Lond Engl. 1. únor 2022;36(2):185–94.
11. Rizzardini G. et al.: Long-Acting Injectable Cabotegravir + Rilpivirine for HIV Maintenance Therapy: Week 48 Pooled Analysis of Phase 3 ATLAS and FLAIR Trials. Acquir Immune Defic Syndr 2020; 85:498–506
12. Stanovisko Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP ze dne 25. 6. 2019 zaslané do správního řízení vedeného pod sp. zn. SUKLS306103/2018 s LP JULUCA.
13. NICE. Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1 2022. Dostupné z: [Cabotegravir with rilpivirine for treating HIV-1 \(nice.org.uk\)](#)

14. SMC. Cabotegravir 600mg prolonged-release suspension for injection (Vocabria®) 2021
Dostupné z: [cabotegravir-vocabria-final-sept-2021-amended-241121-for-website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/cabotegravir-vocabria-final-sept-2021-amended-241121-for-website.pdf) ([scottishmedicines.org.uk](https://www.scottishmedicines.org.uk))
15. CADTH: CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation – VOCABRIA- 2020.
Dostupné z: [SR0628 Vocabria + Cabenuva - Final CDEC Recommendation September 9, 2020_for posting.pdf](https://www.cadth.ca/sr0628-vocabria-cabenuva-final-cdec-recommendation-september-9-2020-for-posting.pdf) ([cadth.ca](https://www.cadth.ca))
16. Overton E. T. et al.: Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 48-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study.
17. Jaeger H. et al.: Long-acting cabotegravir and rilpivirine dosed every 2 months in adults with HIV-1 infection (ATLAS-2M), 96-week results: a randomised, multicentre, open-label, phase 3b, non-inferiority study. Lancet HIV 2021, 8(11):e679–89.
18. DDD dle WHO: dostupné z: <http://www.whocc.no/atcddd/indexdatabase/>
19. Stanovisko České společnosti infekčního lékařství ze dne 14. 1. 2022 založené do spisu dne 31. 3. 2022 společně se žádostí o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady
20. Brazier JE, Roberts J. The Estimation of a Preference-Based Measure of Health From the SF-12. Med Care. 2004;42(9):9.
21. Podklady pro stanovení maximální ceny a úhrady založené do spisu dne 19. 4. 2022 pod č. j. sukl79782/2022.

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Léčivá látka kabotegravir je zástupcem skupiny inhibitorů integrázy (INSTI). Inhibuje HIV integrázu vazbou na aktivní místo integrázy a blokováním transferových postupů integrace retroviróvé deoxyribonukleové kyseliny (DNA), což je důležité pro replikační cyklus HIV. Před zahájením léčby injekcemi léčivého přípravku VOCABRIA musí zdravotnický pracovník pečlivě vybrat pacienty, kteří budou srozuměni s požadovaným dávkovacím schématem, a poučit je o důležitosti dodržování harmonogramu návštěv k podání dávek, aby byla zachována virová suprese a snížilo se riziko virologického reboundu a potenciálního rozvoje rezistence v důsledku vynechaných dávek. Kabotegravir inj. má být podáván v kombinaci s léčivou látkou rilpivirin (rovněž v injekční formě), jedná se tudíž o složku dvojkombinačního režimu. Terapii touto kombinací léčivých látek je možné zahájit perorální úvodní léčbou kabotegravirem a rilpivirinem k vyhodnocení snášenlivosti léčivých látek před zahájením podání jejich parenterální formy (po dobu alespoň 28 dní) nebo lze přistoupit přímo k podání injekcí léčivých přípravků REKAMBYS a VOCABRIA. (1) Volba úvodní fáze u parenterálního režimu léčivými přípravky s obsahem kabotegraviru a rilpivirinu bude dle vyjádření Společnosti infekčního lékařství vždy záležet na individuálním zhodnocení zdravotního stavu pacienta, rizikových faktorů z hlediska snášenlivosti a bezpečnosti a na aktuálním antiretrovirovém režimu. (19)

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Léčba infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI (nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy), nebo INSTI (inhibitory integrázy) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání.

Požadované podmínky úhrady jsou v souladu s registrovanými indikacemi dle SPC. (1)

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Syndrom získaného imunodeficitu – AIDS je soubor příznaků a infekcí, který je následkem poškození imunitního systému člověka virem HIV. (2) Virus infikuje buňky, které na svém povrchu exprimují CD4+ receptory. (3) Tím, že virus HIV infikuje CD4+ T-lymfocyty, makrofágy a dendritické buňky, dochází k alteraci imunitního systému a pacienti jsou pak vystaveni zvýšenému riziku doprovodných infekcí a malignit. Infekci HIV nelze vyléčit, dnešní terapeutické možnosti však mohou zpomalit progresi onemocnění, zvýšit počet buněk CD4+, snížit virovou nálož (VL – „viral load“), snížit komplikace, a tím i prodloužit délku života. (2)

Postavení přípravku v managementu léčby

Český aktuální **Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV (4)**:

Obecně lze obvyklý antiretrovirový režim vyjádřit následujícím vzorcem:

([1 NRTI + 1 NtRTI] nebo 2 NRTI) + (INSTI nebo INSTI/c nebo NNRTI nebo PI/r nebo PI/c nebo EI)
c – cobicistat, EI – inhibitory vstupu, INSTI - inhibitor integrázy, NNRTI - nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, NRTI – nukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy NtRTI - nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy, PI - inhibitor prote(in)ázy, r – ritonavir

Vysoká efektivita, excelentní bezpečnostní profil a velmi dobrá tolerance INSTI jednoznačně vedly k tomu, že tyto režimy zaujaly prioritní pozici v léčbě infekce HIV. Výběr konkrétního režimu a INSTI je založen na individuálním zhodnocení potenciálních nežádoucích účinků, možných lékových interakcí, komorbidit a dalších pacientových charakteristik. **Obecně je doporučeno, je-li to možné, preferovat jako iniciální režim kombinaci AR (antiretrovirových) léčivých látek s nepotencovaným INSTI.**

Posuzovaný léčivý přípravek s obsahem kabotegraviru (INSTI) bude podáván v kombinaci s léčivou látkou rilpivirin (NNRTI).

Mezi iniciační léčebné režimy jsou řazeny následující (v abecedním pořadí):

Režimy s INSTI	Režimy s NNRTI	Režimy s PI
BIC/TAF/FTC*	DOR/TDF/3TC nebo DOR + TAF/FTC	(ATV/c nebo ATV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC
DTG/ABC/3TC*	EFV/TDF/FTC	(ATV/c nebo ATV/r) + ABC/3TC
DTG + (TAF nebo TDF)/FTC*	EFV + (TAF nebo TDF)/FTC	DRV/c/TAF/FTC
EVG/c/TAF/FTC	RPV/(TAF nebo TDF)/FTC	(DRV/c nebo DRV/r) + (TAF nebo TDF)/FTC
RAL + (TAF nebo TDF)/FTC*		(DRV/c nebo DRV/r) + ABC/3TC
RAL + ABC/3TC		

3TC – lamivudin, ABC – abacavir, ATV – atazanavir, BIC – bictegravir, c – cobicistat, DOR – doravirin, DRV – darunavir, DTG – dolutegravir, EFV – efavirenz, EVG – elvitegravir, FTC – emtricitabin, INSTI – inhibitor integrázy, NNRTI – nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, PI – inhibitor prote(in)ázy, r – ritonavir, RAL – raltegravir, RPV – rilpivirin, TAF – tenofovir alafenamid, TDF – tenofovir disoproxil, * kombinaci AR (antiretrovirových) léčivých látek s nepotencovaným INSTI.

Při konstantně udržované hluboké supresi replikace HIV s počtem kopií HIV-1 RNA pod hladinou detekovatelnosti je vznik rezistentních mutací velmi málo pravděpodobný nebo minimální. Změnu kombinace ART (antiretrovirové terapie) lze provést při virové supresi trvající nejméně 6 měsíců. Indikací ke změně stávající terapie je např. toxicita stávajících léčiv, potenciál k závažným lékovým interakcím, nežádoucí účinky, simplifikace AR režimu apod. Změna AR režimu při virové supresi je obecně bezpečná, pokud je známa a brána v úvahu předchozí léčba a rezistenční profil. K volbě dvojkombinačního režimu u virologicky suprimovaných pacientů česká doporučení uvádí, že tuto strategii lze akceptovat u osob s dobrou adherencí, počtem CD4+ lymfocytů >200 bb/μl. Virová suprese by měla trvat alespoň 1 rok, pokud nebylo u pacienta v minulosti zaznamenáno virologické selhání nebo zjištěna rezistence a pokud nemá hepatitidu B. Dvojkombinační režim vyžaduje velmi pečlivé monitorování eventuálního virologického selhání (4) (Pozn. Ústavu: možnost použití parenterální terapie pomocí dlouhodobě působících injekcí kabotegraviru (CAB) a rilpivirinu v českých doporučeních není prozatím zahrnuta).

Dle **guidelines European AIDS Clinical Society (5)** patří mezi doporučené iniciační režimy:

2 NRTI + INSTI	1 NRTI + INSTI	2 NRTI + NNRTI
DTG/ABC/3TC, DTG + ABC/3TC	DTG + (3TC nebo FTC)	DOR/TDF/3TC
BIC/TAF/FTC	DTG/3TC	DOR + TAF/FTC nebo TDF/(3TC nebo FTC)

DTG + TAF/FTC nebo TDF/(3TC nebo FTC)		
RAL + TAF/FTC nebo TDF/(3TC nebo FTC)		

3TC – lamivudin, ABC – abacavir, BIC – bictegravir, DOR – doravirin, DTG – dolutegravir, FTC – emtricitabin, INSTI – inhibitor integrázy, NNRTI – nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy, NRTI – nukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, RAL – raltegravir, TAF – tenofovir alafenamid, TDF – tenofovir disoproxil

V rámci možného switchu u virologicky suprimovaných pacientů je diskutována také duální terapie. Tyto režimy mohou být zváženy u pacientů s hladinou HIV RNA < 50 kopií/ml v posledních 6 měsících pouze pokud neexistuje žádný historický záznam o rezistenci u daného pacienta a pokud je pacient imunní vůči HBV (virus hepatitidy B) nebo je proti HBV vakcinován. Mezi terapeutickými režimy, jejichž použití je dle EASC podporováno randomizovanými klinickými studiemi či meta-analýzami patří rovněž duální terapie dlouhodobě působícími injekcemi CAB + RPV podávanými 1 x za měsíc nebo 1 x za 2 měsíce.

DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC): **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV (6)**

Pro většinu pacientů s HIV jsou jako iniciační režimy doporučeny kombinace AR léčivých látek s INSTI:

- BIC/TAF/FTC
- DTG/ABC/3TC, DTG + (TAF nebo TDF) + (FTC nebo 3TC)
- DTG/3TC

Možnost switchu na dlouhodobě působící injekce CAB+RPV (podání 1 x za měsíc) je zmíněn v části týkající se optimalizace antiretrovirové terapie u pacientů virologicky suprimovaných. Za vhodné adepty k této terapii jsou považováni virologicky suprimovaní pacienti, kteří se angažují v péči o svůj zdravotní stav a souhlasí s nutností častějších návštěv zdravotnického zařízení. Důvodem může být snaha o odstranění fenoménu „pill fatigue“ (vyčerpání/únava z nutnosti každodenního užívání medikace), zmírnění obavy z odhalení nemoci a související potenciální stigmatizace.

Identifikace relevantních komparátorů

Posuzovaný režim CAB+RPV je určen dospělým pacientům s HIV, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INSTI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivými k virologickému selhání.

U virologicky suprimovaných pacientů je možné uvažovat o switchi na jiný antiretrovirový režim z několika důvodů. Americké doporučené postupy (6) ve spojitosti s parenterální terapií CAB+RPV mluví o důvodech jako odstranění fenoménu „pill fatigue“, zmírnění obav z odhalení nemoci, apod. Vzhledem k obecnému doporučení pro switch na dvojkombinační režim, aby byla u daných

pacientů evidována virová suprese po několik předchozích měsíců (4,5,6), ve spojení s důrazem českých doporučení (4) na následné pečlivé monitorování eventuálního virologického selhání, nutností souhlasu pacienta s častějšími návštěvami zdravotnického zařízení a akceptace případných reakcí v souvislosti s parenterálním podáním kombinace CAB+RPV, je Ústav toho názoru, že vhodnými kandidáty pro posuzovanou terapii jsou pacienti s dobrou adherencí k léčbě. Účel změny režimu u této populace Ústav spatřuje v optimalizaci léčby a zlepšení kvality života. Kromě důvodů uvedených výše se může také jednat např. o problematiku směnného pracovního provozu či častého cestování a jejich sladění s každodenním užíváním tablet.

Dle aktuálních českých doporučených postupů (4) pro terapii HIV vysoká efektivita, excelentní bezpečnostní profil a velmi dobrá tolerance INSTI jednoznačně vedly k tomu, že tyto režimy zaujaly prioritní pozici v léčbě infekce HIV. Obecně je doporučeno, je-li to možné, preferovat jako iniciační režim kombinaci AR léčiv s nepotencovaným INSTI, to znamená režimy založené na DTG, BIC a RAL. Ústav dále z úřední činnosti disponuje stanoviskem Společnosti infekčního lékařství, kde odborná společnost potvrzuje, že v současné době jsou preferovanými režimy trojkombinace dvou NRTI, resp. jednoho NRTI a jednoho NtRTI s inhibítorem integrázy, přičemž je dávána přednost jedno-tabletovým režimům. (12)

Vzhledem k dosavadní absenci dlouhodobě působících antiretrovirové terapie patří v současné době mezi uživatelsky nejpříznivější antiretrovirové režimy, které je možné pacientům nabídnout, 1-tabletové režimy založené na nepotencovaných zástupcích inhibitorů integráz.

Za relevantní komparátory proto Ústav považuje fixní kombinaci dolutegravir/lamivudin/abakavir (LP TRIUMEQ) a biktegravir/emtricitabin/tenofovir alafenamid (LP BIKTARVY).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Studie FLAIR (7,8) je randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná, multicentrická, non-inferiorní studie fáze III sledující účinnost a bezpečnost duálního režimu kabotegravir (CAB) + rilpivirin (RPV) (ve formě dlouhodobě působících injekcí) oproti fixní perorální kombinaci dolutegravir+abakavir+lamivudin (DTG/ABC/3TC) u dospělých pacientů s HIV- 1.

Do studie byli zařazeni pacienti ≥ 18 let s HIV-1, doposud neléčení ART, s hladinou HIV-1 RNA ≥ 1000 kopií/ml, bez rezistence na třídu NNRTI, HBV negativní. 631 pacientů zahájilo indukční 20-týdenní terapii prostřednictvím fixní kombinace 50 mg DTG/ 600 mg ABC/ 300 mg 3TC podávané 1 x denně. Pacienti (n = 566), kteří dosáhli v týdnu 16 virové suprese (HIV RNA < 50 kopií/ml) byli randomizováni v poměru 1:1 k setrvání na stávající léčbě DTG/ABC/3TC podávané 1 x denně nebo ke switchi na terapii kabotegravirem a rilpivirinem po dobu dalších 44 týdnů (pacienti nejprve užívali 30 mg CAB + 25 mg RPV v perorální lékové formě vždy 1 x denně, po 4 týdnech jim byli do gluteálního svalu v intervalech 28 ± 7 dnů aplikovány dlouhodobě působící injekce CAB a RPV:

v týdnu 4 dostali pacienti injekce 600 mg CAB a 900 mg RLP, pak následovaly injekce o síle 400 mg CAB a 600 mg RPV). Studie byla prodloužena na 96 týdnů.

Medián věku ve studii byl 34 let, bílá rasa byla zastoupena v 74 %, 22 % pacientů tvořily ženy. 7 % pacientů mělo počet CD4+ buněk v μl < 200.

Primárním endpointem byl procentuální podíl pacientů s HIV RNA ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48 pokračovací fáze. Hlavním sekundárním endpointem byl procentuální podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48. Sekundárně bylo sledováno mimo jiné také potvrzené virologické selhání (ve 2 po sobě jdoucích měřeních hladina HIV RNA > 200 kopií/ml), hladina CD4+, nežádoucí účinky, spokojenost s léčbou (pomocí HIV Treatment Satisfaction Questionnaire, change version (HIVTSQc)).

Splnění non-inferiority v rámci primárního cíle bylo přednastaveno tak, že horní hranice 95 % CI rozdílu mezi dlouhodobě působícími injekcemi CAB + RPV a perorální terapií v týdnu 48 musí být menší 6 %. U sekundárního cíle (zachování virové suprese) byl limit pro určení non-inferiority nastaven tak, že spodní hranice rozdílu musí být větší než -10 %.

Studie ATLAS (9,10) je randomizovaná, otevřená, aktivně kontrolovaná, multicentrická, non-inferiorní studie fáze III sledující účinnost a bezpečnost duálního režimu CAB + RPV (ve formě dlouhodobě působících injekcí) oproti standardní perorální antiretrovirové terapii (oART) u dospělých pacientů s HIV - 1 virologicky suprimovaných (HIV RNA < 50 kopií/ml) po dobu alespoň 6 měsíců.

Do studie byli zařazeni pacienti ≥ 18 let s HIV, nepřetržitě léčení ART bez virologického selhání, beze změny ART v posledních 6 měsících. Současně musela být dokumentována virová suprese (HIV RNA < 50 kopií/ml) po dobu 6-12 měsíců před screeningem. Vyloučení byli pacienti s aktivní infekcí hepatitidy B a rezistencí na antiretrovirotika třídy INSTI a NNRTI. Pacienti (n = 618, 2 pacienti nebyli léčení) byli randomizováni v poměru 1:1 k pokračování ve stávající terapii nebo ke switchi na terapii CAB + RPV (harmonogram nastavení terapie obdobný jako ve studii FLAIR, viz výše). Po dokončení maintenance fáze pacienti pokračovali ve studii v rámci její extenze do 96. týdne (n = 52) nebo přešli do studie ATLAS-2M (n = 502).

Medián věku ve studii byl 42 let, bílá rasa byla zastoupena v 68 %, 33 % pacientů tvořily ženy. 8 % pacientů bylo s hladinou CD4+ buněk pod 350 v 1 μl . 17 % pacientů užívalo jako třetí aktivní látku ART zástupce PI, 33 % pacientů zástupce INSTI, 50 % pacientů zástupce skupiny NNRTI.

Primární a klíčový sekundární endpoint studie, jakož i nastavení požadavků na prokázání non-inferiority se shodovaly s parametry studie FLAIR.

Rizzardini et al. (11) je poolovanou analýzou studií FLAIR a ATLAS. Hodnoceny byly výsledky ze 48. týdne léčby. Randomizováno bylo 1184 pacientů (2 pacienti nebyli léčení) s mediánem věku 38 let, většina pacientů byla bílé rasy (73 % CAR+RPCV, 69 % oART), 27 % tvořily ženy. Kritérium non-inferiority bylo definováno horní mezí 95% CI rozdílu účinnosti (primární endpoint) mezi CAB+RPV a oART pod úrovní 4 %.

Výsledky studií FLAIR, ATLAS a poolované analýzy:

	FLAIR (n = 566)		ATLAS (n = 616)		POOL ATLAS+FLAIR (n = 1182)	
Primární endpoint:	CAB+RPV	DTG/ ABC/3TC (ART)	CAB+RPV	Mix ART	CAB+RPV	oART
Počet pacientů (%) s HIV RNA ≥ 50 kopiemi/ml ve 48. týdnu	6 (2,1)	7 (2,5)	5 (1,6)	3 (1,0)	11 (1,9)	10 (1,7)
Adjustovaný procentuální rozdíl v účinnosti (95% CI)	-0,4 (-2,8 až 2,1)		0,6 (-1,2 až 2,5)		0,16 (-1,35 až 1,67)	
Analýza podskupin (95% CI): PI (17%) INSTI (33%) NNRTI (50%)			2,0 (-5,0 až 10,6) -2,0 (-7,1 až 1,8) 1,9 (-1,3 až 5,9)			
Výsledky z 96. týdne	9 (3)	9 (3)				
	0,0 (-2,9 až 2,9)					
Sekundární endpointy	CAB+RPV	ART	CAB+RPV	Mix ART	CAB+RPV	oART
Počet pacientů (%) s HIV RNA < 50 kopiemi/ml ve 48. týdnu	265 (93,6)	264 (93,3)	285 (92,5)	294 (95,5)	550 (93,1)	558 (94,4)
Adjustovaný procentuální rozdíl v účinnosti (95% CI)	0,4 (-3,7 až 4,5)		-3,0 (-6,7 až 0,7)		-1,37 (-4,12 až 1,39)	
Výsledky z 96. týdne	245 (87%)	253 (89%)				
	-2,8 (-8,2 až 2,5)					
Počet virologických selhání (%)	4	3	3	4	7	7
Jakékoliv nežádoucí účinky (NÚ) n (%), stupeň ≥ 3	267 (94) 31	225 (80) 11 (4)	294 (95) 35 (11)	220 (71) 23 (7)	561 (95) 63 (11)	444 (75) 35 (6)

Jakékoliv NÚ vyjma isr („injection-site reaction“) n (%), stupeň ≥ 3	246 (87) 22 (8)	225 (80) 11 (4)	264 (86) 25 (8)	220 (71) 23 (7)	506 (86) 44 (7)	444 (75) 35 (6)
injection-site pain n (%)	227 (80)	0	231 (75)	0	458 (79)	0
Vážné NÚ n (%)	18 (6)	12 (4)	13 (4)	14 (5)	24 (4)	25 (4)
NÚ vedoucí k odstoupení ze studie	9 (3)	4 (1)	14 (5)	5 (2)	22 (4)	9 (2)
NÚ související s léčbou n (%)	236 (83)	28 (10)	255 (83)	8 (3)	490 (83)	35 (6)
NÚ stupeň ≥ 3	14 (5)	0	14 (5)	1 (<1)	28 (5)	1 (<1)
NÚ vyjma isr	79 (28)	28 (10)	88 (29)	8 (3)	165 (28)	35 (6)
NÚ vyjma isr stupeň ≥ 3	4 (1)	0	4 (1)	1 (<1)	8 (1)	1 (<1)
Mezi nejčastěji hlášené NÚ patřily reakce v místě vpichu, nazofaryngitida, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, průjem, pyrexie. Co se týče úzkostí, depresí a suicidálního chování byl výskyt obdobný v obou ramenech (CAB+RPV vs. oART, zdroj poolovaná analýza): 27 (5 %) vs. 20 (3 %), 16 (3 %) vs. 14 (2 %), 4 (<1 %) vs. 5 (<1 %)						
Spokojenost s léčbou (HIVTSTc) – rozdíl (95%CI)	4,1 (2,8 až 5,5) ve prospěch CAB+RPV, 91 % pacientů s CAB+RPV preferovalo tuto léčbu před oART		5,68 (4,37 až 6,98) ve prospěch CAB+RPV, 86 % pacientů s CAB+RPV preferovalo tuto léčbu před oART			

ATLAS-2M (16,17) je randomizovanou, multicentrickou, otevřenou, non-inferiorní studií fáze 3b sledující účinnost a bezpečnost režimu CAB + RPV podávaného parenterálně 1 x měsíčně vs. 1 x za 2 měsíce.

Do studie byli zařazeni jak noví dospělí virologicky suprimovaní pacienti s HIV-1 užívajících alespoň po dobu posledních 6 měsíců stabilní antiretrovirovou terapii bez historie virologického selhání a bez známé rezistence na INSTI či NNRTI, tak pacienti vycházející ze studie ATLAS (9). 1045 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 k aplikaci 600 mg CAP + 900 mg RPV každých 8 týdnů (Q8W) nebo k aplikaci 400 mg CAB + 600 mg RPV každé 4 týdny (Q4W). Současně byli pacienti stratifikováni dle předchozí zkušenosti s terapií CAB + RPV (0, 1-24 a více jak 24 týdnů).

Primárním endpointem byl podíl pacientů s HIV RNA ≥ 50 kopií/ml v týdnu 48; hranice pro potvrzení non-inferiority - horní mez 95% CI pod úrovní 4 %. Klíčovým sekundárním cílem byl podíl pacientů s HIV RNA < 50 kopií/ml v týdnu 48.

Průměrný věk ve studii byl 42 let s cca 27% zastoupením žen a cca 73% zastoupením bílé rasy. 63 % pacientů nemělo dosavadní zkušenost s terapií CAB+RPV. Výchozí počet CD4+ buněk pod 350 v μ l mělo 35 pacientů ve skupině Q8W a 27 ve skupině W4Q.

V týdnu 48 byla zaznamenána hladina HIV RNA ≥ 50 kopií/ml u 9 pacientů (2 %) ve skupině Q8W a u 5 pacientů (1 %) ve skupině Q4W, s adjustovaným rozdílem 0,8 (95% CI: -0,6 až 2,2). Výsledek splnil kritérium non-inferiority.

Klíčový sekundární endpoint, hladina HIV RNA < 50 kopií/ml byla pozorována u 492 pacientů (94%) ve skupině Q8W a u 489 pacientů (83%) ve skupině Q4W, s adjustovaným rozdílem 0,8 (95% CI: -2,1 až 3,7). Potvrzených virologických selhání bylo 8 (2 %) ve skupině Q8W a 2 (<1 %) ve skupině Q4W. Bezpečnostní profil byl obdobný v obou ramenech studie. Nežádoucí účinky se vyskytly u 91 % pacientů ve skupině Q8W a u 92 % ve skupině Q4W (o vážné NÚ se jednalo v 5 %, resp. 4 % případů), NÚ vyjma „isr“ byly pozorovány v 77 % (Q8W), resp. 84 % (Q4W) případů. NÚ byly příčinou přerušení léčby u 8 vs. 11 pacientů ve skupině Q8W vs. Q4W.

Výsledky z 96. týdne byly konzistentní s výsledky ze 48. týdne: HIV RNA ≥ 50 kopií/ml mělo 11 pacientů (2 %) ve skupině Q8W a 6 pacientů (1 %) ve skupině Q4W, s adjustovaným rozdílem 1,0 (95% CI: -0,6 až 2,5). Rovněž na úrovni bezpečnosti nebyly pozorovány významné rozdíly.

Žadatel dále předložil nepřímé srovnání („Bucher’s frequentist adjusted indirect treatment comparison“) účinnosti a bezpečnosti režimu CAB+RPV podávaného 1 x za 2 měsíce oproti p.o. ART, do kterého byly použity poolovaná data ze studií FLAIR a ATLAS a dále data ze studie ATLAS-2M (pacienti bez předchozí expozice terapií CAB+RPV). Dále byla provedena stratifikace na základě třetí komponenty baseline ART. Hodnocena byla mimo jiné hladina HIV RNA ≥ 50 kopií/ml, HIV RNA < 50 kopií/ml, vážné NÚ či přerušení léčby z důvodu NÚ. Výsledky nepřímého srovnání, jež byly předloženy v rámci obchodního tajemství, ukazují na obdobnou účinnost aplikace režimu CAB+RPV 1 x za 2 měsíce a p.o. ART. Statisticky nevýznamné rozdíly v jednotlivých skupinách dle třetí aktivní látky baseline ART pak naznačují, že tento parametr nemá vliv na hlavní výsledky analýzy.

Hodnocení zahraničních agentur

Britská agentura (*National Institute for Clinical Excellence, NICE*) (13): Terapie ve formě injekcí kabotegraviru a rilpivirinu podávaných 1 x 2 měsíce byla schválena k použití v registrované indikaci s tím, že může představovat cennou možnost léčby pro pacienty s dostatečnou úrovní adherence, pro které je však zatěžující každodenní užívání tablet nebo by preferovali injekční podání. Uzavřeno je obchodní ujednání („simple discount patient access scheme“).

Skotská agentura pro léčiva (*Scottish Medicines Consortium, SMC*) (14): Terapie ve formě injekcí kabotegraviru a rilpivirinu podávaných 1 x 2 měsíce byla zhodnocena jako účinná a nákladově efektivní alternativa p.o. ART. Za největší přínos je považována dlouhodobě působící injekční formulace posuzovaného léčivého přípravku.

Kanadská léková agentura CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency*) (15): Doporučila úhradu režimu CAB + RPV podávaného 1 x měsíc v případě, že celkové náklady na léčbu tímto režimem nepřekročí náklady na léčbu nejméně ekonomicky náročného alternativního režimu.

K tomu Ústav doplňuje, že hodnocení zahraničních agentur nejsou přenositelná na české prostředí, proto jsou zde uváděna pouze pro informaci.

Shrnutí účinnosti a bezpečnosti:

Studie FLAIR prokázala účinnost (hodnoceno prostřednictvím podílu pacientů s HIV-1 RNA < 50 kopiemi/ml ve 48. týdnu léčby) parenterálně podávané kombinace CAB+RPV oproti fixní kombinaci DTG/ABC/3TC, přičemž režimy založené na nepotencovaném zástupci INSTI představují v současné době jednoznačně preferované režimy. 1-tabletová forma je pak výhodou zejména pro potřeby simplifikace terapie. Ve studii FLAIR byli pacienti, u kterých bylo dosaženo virové suprese na terapii DTG/ABC/3TC, randomizováni k pokračování na této p.o. ART nebo k podávání parenterální léčby CAB+RPV. Předdefinované požadavky na non-inferioritu sledovaných terapeutických režimů (horní mez 95% CI rozdílu účinnosti pod úrovní 6 %) byly splněny. Výsledky z 96. týdne zůstaly konzistentní s výsledky ze 48. týdne. Ve studii ATLAS pak byla prokázána účinnost CAB+RPV oproti mixu p.o. terapeutických režimů (PI (17 %), INSTI (33 %), NNRTI (50 %)) u pacientů virologicky suprimovaných po dobu alespoň 6 měsíců. I zde byly naplněny předdefinované podmínky non-inferiority (horní mez 95% CI rozdílu účinnosti pod úrovní 6 %). V poolované analýze studií FLAIR a ATLAS režim CAB+RPV prokázal non-inferioritu (horní mez 95% CI rozdílu účinnosti pod úrovní 4 %) oproti oART. Počet virologických selhání byl obdobný u posuzované léčby i komparované p.o. ART. Lze shrnout, že režim CAB+RPV je obdobně účinný v udržování virové suprese u virologicky suprimovaných pacientů s HIV-1 podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu jako p.o. ART. Klinická studie ATLAS-2M pak prokázala non-inferioritu podávání CAB+RPV 1 x za měsíc (hodnocené ve studiích FLAIR, ATLAS) a 1 x za 2 měsíce. Obdobnou účinnost režimu CAB+RPV aplikovaného 1 x za 2 měsíce oproti p.o. ART prokazují rovněž výsledky nepřímého srovnání.

Co se týče bezpečnosti byly pozorovány obdobné výsledky napříč provedenými studiemi (FLAIR, ATLAS, Rizzardini et al.). Terapie CAB+RPV byla provázena výskytem nežádoucích účinků (NÚ) ve značně vyšší míře než perorální ART, majoritně se však jednalo o „injection-site reaction“ (se závažností stupně ≥ 3 u cca 4 % pacientů). Z ostatních nežádoucích účinků se nejčastěji vyskytovali nazofaryngitida, bolest hlavy, infekce horních cest dýchacích, průjem, pyrexie. NÚ spojené s léčbou stupně ≥ 3 (mimo isr) byly pozorovány pouze u 4 pacientů ve studii FLAIR i ATLAS, u komparované p.o. ART v žádném, resp. jednom případě. V počtu případů vedoucích k odstoupení ze studie pro NÚ rovněž nebyly výrazné rozdíly (3 % a 5 % ve studiích FLAIR a ATLAS vs. 1 % a 2 % u oART). Ve spojitosti s ART je sledován dále výskyt úzkostí, depresí a suicidálního chování. Ani zde nebyly zaznamenány významné rozdíly mezi sledovanými terapeutickými režimy. Ústav uzavírá, že parenterálně aplikovaná kombinace CAB+RPV je provázena ve vyšší míře výskytem nežádoucích účinků oproti p.o. podávané ART (dáno zejména lékovou formou posuzovaného léčivého přípravku - až u 80 % pacientů byla dokumentována „injection-site pain“). Současně je však dlouhodobě působící injekční forma hlavním přínosem posuzovaného terapeutického režimu. Bezpečnostní

profil režimu CAB+RPV podávaného 1 x měsíc a 1 x za 2 měsíce byl ve studii ATLAS -2M obdobný. V rámci nepřímého srovnání bylo podobně jako v klinických studiích FLAIR a ATLAS pozorováno vyšší riziko nežádoucích účinků při podávání parenterální terapie CAB+RPV oproti p.o. ART.

V klinických studiích hodnotících účinnost a bezpečnost parenterálně podávaného režimu CAB+RPV (FLAIR, ATLAS) byla u skupiny randomizované k podávání CAB+RPV vždy terapie zahájena podáváním p.o. lékových forem těchto léčivých látek ke zhodnocení jejich bezpečnosti u daného pacienta, a to po dobu 4 týdnů.

Terapeutický režim CAB+RPV podávaný 1 x za 2 měsíce lze považovat za režim s prokázanou účinností a bezpečností. Přínosem dlouhodobě působícího režimu je zejména možnost zlepšení kvality života s ohledem na možnost odstranění nutnosti každodenního užívání tablet, což se projevilo i ve výsledcích dotazníkového šetření. Z pacientů podstupujících dlouhodobou parenterální léčbu tuto formu terapie preferovala oproti p.o. ART 91 %, resp. 86 % pacientů ve studii FLAIR, resp. ATLAS.

Údaje z klinické praxe

Nejsou k dispozici.

Limitace klinické evidence

V klinických studiích FLAIR a ATLAS byly zvoleny hranice pro prokázání non-inferiority na úrovni 6 %. Dle aktuálních FDA guidelines by hranice non-inferiority pro ART měla být 4 %, specificky u studií hodnotících switch léčby. Jak je také uvedeno v hodnocení CADTH (15), praktický význam tohoto rozdílu je minimální. V poolovaném hodnocení byla již non-inferiorita režimu CAB+RPV a p.o ART prokázána s doporučenou hranicí 4 %. Nadto jak ve studii FLAIR, tak ve studii ATLAS, byla prokázána non-inferiorita rovněž v rámci sekundárního cíle, udržení virové suprese (mRNA < 50 kopiemi/ml).

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele

Nepožaduje.

Hodnocení Ústavu

S ohledem na skutečnost, že držitel rozhodnutí o registraci nepožaduje posouzení předmětného přípravku jakožto vysoce inovativního, se Ústav posouzením kritérií inovativnosti podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění a stanovením dočasné úhrady v tomto správním řízení nezabýval.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je léčba infekce HIV-1 u dospělých virologicky suprimovaných pacientů.

Zařazení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kabotegravir inj., a proto posuzované léčivé přípravky do této skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

10 mg.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky kabotegravir inj. byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO (18)	Doporučené dávkování dle SPC (1)
Kabotegravir inj.	J05AJ04	9,8563 mg	intervalově	10 mg	1 x za 2 měsíce

Definovaná denní dávka (DDD) pro léčivou látku kabotegravir inj. byla Světovou zdravotnickou organizací (WHO) stanovena ve výši 10 mg. (18)

Dle SPC (1) má být úvodní injekční dávka posuzovaného léčivého přípravku VOCABRIA ve výši 600 mg aplikována intramuskulárně v poslední den stávající antiretrovirové léčby nebo úvodní perorální léčby přípravkem VOCABRIA tablety. S odstupem jednoho měsíce je třeba aplikovat druhou intramuskulární injekční dávku 600 mg přípravku VOCABRIA. Po úvodních injekcích se u dospělých doporučují následné injekční dávky přípravku VOCABRIA formou **jedné 600 mg intramuskulární injekce podávané každé dva měsíce**.

Evropské doporučené postupy (5) pro léčbu HIV uvádí dávkování v souladu s SPC (1) posuzovaného léčivého přípravku VOCABRIA, tzn. 600 mg intramuskulární injekce 1 x za 2 měsíce. Při přepočtu na denní dávku je ODTD stanovena takto: $600 \text{ mg} / (365,25 \text{ dní} / 6) = 9,8563 \text{ mg}$.

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovil ODTD ve výši 9,8563 mg, frekvence dávkování intervalové.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Není požadováno.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kabotegravir inj. je vzhledem ke své charakteristice zařazena do skupiny č. 97 (antiretrovirotika) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzované léčivé přípravky s obsahem léčivé látky kabotegravir inj. nelze zařadit do žádné z referenčních skupin dle vyhlášky č. 384/2007 Sb., stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení **§ 16 odst. 2** vyhlášky č. 376/2011 Sb. Vychází z referenčního přípravku VOCABRIA 600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STRŽ+AD+1J a je ve výši 467,6076 Kč za ODTD.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 4. čtvrtletí 2021 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 4. čtvrtletí 2021.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
kabotegravir inj.	9,8563 mg	VOCABRIA 600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J	20 509,69140000 Kč	60,87477045	Francie

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***kabotegravir inj.*** (ODTD 9,8563 mg)

Frekvence dávkování: 600 mg 1x za dva měsíce

Interval: od 300 mg do 1200 mg

9,8563 mg (ODTD) 336,9161 Kč (20 509,69140000 Kč /60,87477045)

600 mg (výchozí pro ODTD) 20 509,6902 Kč (336,9161 Kč/9,8563*600)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 27,95% nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Rakousku.

Cena výrobce referenčního přípravku z průměru druhé a třetí nejnižší ceny je 28465,50778500 Kč. Základní úhrada vypočtená z této ceny je 467,6076 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena výrobce za ODTD dostupných přípravků v České republice se silou v rámci intervalu náležejících do posuzované skupiny. Dostupným přípravkem s nejnižší cenou výrobce za ODTD v České republice je VOCABRIA 600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J, jeho cena za ODTD je ve výši 469,3115 Kč. Úhrada za ODTD na základě průměru je nižší než cena za ODTD dostupného přípravku s nejnižší cenou za ODTD v České republice v posuzované skupině. Ústav stanovil základní úhradu ve výši průměru druhé a třetí ceny referenčního přípravku.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
kabotegravir inj.	9,8563 mg	VOCABRIA 600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J	28 465,50778500 Kč	60,87477045	Německo Rakousko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – ***kabotegravir inj.*** (ODTD 9,8563 mg)

Frekvence dávkování: 600 mg 1x za dva měsíce

Interval: od 300 mg do 1200 mg

9,8563 mg (ODTD)

467,6076 Kč (28 465,50778500 Kč/60,87477045)

600 mg (výchozí pro ODTD)

28 465,5053 Kč (467,6076 Kč /9,8563*600)

Zdůvodnění pro aritmetický výpočet nebo výpočet pomocí koeficientu je uvedeno výše v postupu stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka kabotegravir inj. je zařazena do skupiny č. 97 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (antiretrovirotika).

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J	20 816,58	28 465,51	24 300,00

Informativní přepočítání úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 9. 8. 2022 Ústav vložil do spisu aktualizované farmakoekonomické analýzy (č. j. sukl169306/2022 a č. j. sukl169206/2022 v rámci obchodního tajemství). Dne 14. 9. 2022 předložil žadatel v souvislosti se změnou obsahu podání další aktualizaci farmakoekonomických analýz (č.j. sukl198404/2022). Ústav se tedy dále vyjadřuje k těmto aktuálním farmakoekonomickým podkladům.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku VOCABRIA (režim CAB LA + RPV LA) ve srovnání s komparátorovými režimy DTG/ABC/3TC a BIC/FTC/TAF v indikaci terapie HIV u populace pacientů podstupujících stabilní ARV léčbu byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl deterministický hybridní Markovův model kombinovaný s rozhodovacím stromem, celoživotní (80 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely z nepřímého srovnání (ITC) předloženého v rámci obchodního tajemství a studií FLAIR (7), ATLAS (9) a Rizzardini et al., 2020 (11). Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie ATLAS (9) a FLAIR (7) kde byla použita metoda SF-12 a hodnoty byly převedené na SF-6D pomocí algoritmu dle publikace Brazier a Roberts, 2004 (20).

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.	
	Virologická a imunologická odpověď dle klinické evidence v části 3.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, návštěvy lékaře, terapii následných linií, hospitalizaci a náklady spojené s koncem života. Zdrojem pro určení nákladů byl SCAU k 1. 9. 2022 a platná legislativa. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 24 300,00Kč (návrh žadatele), což odpovídá výši úhrady navržené Ústavem.

V žadatelem představeném základním scénáři byla hodnocená intervence dominantní ve srovnání s režimy DTG/ABC/3TC i s BIC/FTC/TAF. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Žadatel použil deterministický hybridní Markovův model uvažující zdravotní stavy na liniích léčby, virové náloži a počtu CD4 buněk. V modelu jsou uvažovány maximálně 4 linie léčby. Přínosy v parametru virologická odpověď lze u hodnocené intervence za obdobné ve srovnání s moderními perorálními ART. V klinických studiích ATLAS a FLAIR byla hodnocena rovněž spokojenost s danou léčbou a byl pozorován statisticky signifikantní přínos hodnocené intervence na kvalitu života. Ústav proto analýzu typu CUA i základní nastavení analýzy akceptuje.

Komparátor

Žadatel předložil scénáře farmakoekonomických analýz ve srovnání s jedno-tabletovými režimy založenými na nepotencovaných INSTI: DTG/ABC/3TC (LP TRIUMEQ) a BIC/FTC/TAF (LP BIKTARVY). Tyto režimy považuje Ústav vzhledem k cílové populaci, pro kterou je požadovaná úhrada, za relevantní (viz blíže část „Identifikace relevantních komparátorů“).

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Pro modelaci byly použity klinické údaje získané z adjustovaného nepřímého srovnání (ITC) předloženého v rámci obchodního tajemství. V uvedeném nepřímém srovnání byla porovnávána účinnost režimu CAB+RPV podávaného 1 x za 2 měsíc oproti perorální ART. Nicméně ITC neposkytuje srovnání účinnosti CAB+RPV podávaného 1 x za 2 měsíce oproti režimům založeným pouze na INSTI, což představuje určitý zdroj nejistoty.

Pro odstranění nejistoty předložil žadatel alternativní scénáře oproti samotné studii FLAIR a oproti poolovaným datům ITT populace studií ATLAS a FLAIR (Rizzardini et al., 2020). Ačkoli ani u těchto poolovaných dat nebyly v kontrolním rameni použité pouze INSTI režimy, z analýzy subpopulací vyplývá, že přínos oproti INSTI, PI a NNRTI lze považovat za obdobný. V obou scénářích dochází k mírnému navýšení ICER ve srovnání s relevantními komparátory.

V předmětném správním řízení je posuzována parenterální terapie CAB+RPV podávaná 1 x za 2 měsíce. Klinické studie FLAIR a ATLAS, jakož i poolovaná analýza Rizzardini et al. 2020 hodnotily účinnost a bezpečnost terapie CAB+RPV podávané 1 x za měsíc. K dispozici je však klinická studie ATLAS-2M prokazující non-inferioritu obou dávkovacích schémat. Do této studie vstupovali nejen noví pacienti virologicky suprimovaní p.o. ART, ale také pacienti ze studie ATLAS, kteří byli již exponováni terapií CAB+RPV (37 % pacientů studie ATLAS-2M, tzn. 391 pacientů, z toho 65 % více jak 24 týdnů). Z předloženého nepřímého srovnání byli tito pacienti (exponováni terapií CAB+RPV podávanou 1 x za měsíc v rámci studie ATLAS) vyloučeni a do analýzy tak vstupovala pouze data pacientů se stejnou délkou terapie CAB+RPV. S ohledem na výše uvedené a absenci přímého srovnání účinnosti a bezpečnosti p.o. ART a režimem CAB+RPV podávaným 1 x za 2 měsíce považuje Ústav za základní scénář analýzy nákladové efektivity založený na ITC.

Žadatel v základním scénáři konzervativně uvažoval pro obě ramena adherenci k léčbě ve výši 98 %, a to na základě dat z 96 týdnů studie ATLAS-2M (16). Ústav toto konzervativní nastavení

akceptuje, neboť žadatel požaduje úhradu pro pacienty dodržující léčebný režim a kteří jsou na stávající léčbě stabilizovaní. Při snížené adherenci perorálních ART dle názoru panelu expertů (snížení o 16,67 %) zůstává hodnocená intervence dominantní ve srovnání s DTG/ABC/3TC, ve srovnání i s BIC/FTC/TAF je ICER 90 086 Kč/QALY).

Údaje o kvalitě života

V modelaci byl uvažován přínos utility spojený s dlouhotrvajícím účinkem hodnocené intervence. („Utility advantage associated with long-acting treatment“). Tento přínos byl kalkulovaný na základě dat z dotazníku SF-12 ze studií ATLAS a FLAIR. Hodnotu přínosu utility předložil žadatel v rámci obchodního tajemství. Vzhledem k tomu, že za relevantní komparátor považuje Ústav pouze jedno-tabletové režimy založené na INSTI, přičemž ve studiích ATLAS a FLAIR byly použity různé ART režimy, včetně více-tabletových, může být tento uvažovaný benefit zdrojem nejistoty. Žadatel proto v analýze senzitivity zohlednil změny hodnoty přínosu utility v rozmezí ± 15 %. Při snížení přínosu utility zůstává hodnocená intervence dominantní ve srovnání s oběma komparátory.

Náklady

Vzhledem k tomu, že hodnocená intervence se používá výlučně jako kombinace CAB LA (LP REKAMBYS) a RPV LA (LP VOCABRIA), uvažoval žadatel v rámci hodnocené intervence souhrnné náklady pro LP VOCABRIA inj. (předmětné správní řízení) a LP REKAMBYS (správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS67591/2022). Náklady na jednotlivé přípravky uvažoval žadatel ve výši, která odpovídá úhradě navržené Ústavem v předmětných správních řízeních. Základním režimem použitým v analýze je injekční režim aplikovaný jednou za dva měsíce. Vzhledem k tomu, že kombinace s tabletovým kabotegravirem (LP VOCABRIA p.o., sp. zn. SUKLS67500/2022) se bude používat pouze u některých pacientů v úvodním měsíci léčby, případně pro pokrytí léčby při vynechání plánované dávky injekcí CAB, Ústav uvažovanou kalkulaci nákladů pro režim CAB LA + RPV LA akceptuje.

Výsledky analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	4 409 101 Kč	12,369	-	-	-
DTG/ABC/3TC	4 701 817 Kč	12,192	-292 716 Kč	0,176	dominantní

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	4 163 745 Kč	12,369	-	-	-
BIC/FTC/TAF	4 173 636 Kč	12,192	-9 890 Kč	0,176	dominantní

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénáře s navrženým finančním ujednáním. Výsledky scénářů s oběma relevantními komparátory jsou příznivější. Scénáře nejsou relevantní pro zhodnocení nákladové

efektivity, neboť ve správním řízení nebyly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek míra adherence hodnocené intervence (při snížené adherenci je hodnocená intervence dominovaná – tento scénář však není v klinické praxi relevantní, neboť vysoká adherence je podmínkou úhrady léčby) a zvýšení disutility o 20 % u hodnocené intervence zůstává hodnocená intervence dominantní ve srovnání s DTG/ABC/3TC i BIC/FTC/TAF. Ve většině scénářů je hodnocená intervence dominantní ve srovnání s oběma komparátory.

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností více než 90 % ve srovnání s DTG/ABC/3TC a téměř 80 % ve srovnání s BIC/FTC/TAF.

Zásadní nedostatky předložené analýzy

Ústav nenalezl zásadní limitace znemožňující posouzení předložené analýzy nákladové efektivity.

Závěr analýzy

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku VOCABRIA v indikaci terapie HIV u populace pacientů podstupujících stabilní ARV léčbu ve srovnání s komparátorovými režimy DTG/ABC/3TC a BIC/FTC/TAF ukazuje, že hodnocená intervence je dominantní, tj. hodnocená terapie je náklady šetřící a zároveň představuje vyšší terapeutický přínos. Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku VOCABRIA (režim CAB LA + RPV LA) ve srovnání s komparátorovými režimy DTG/ABC/3TC a BIC/FTC/TAF v indikaci terapie HIV u populace pacientů podstupujících stabilní ARV léčbu. Velikost cílové populace byla na základě dat Národní referenční laboratoře pro HIV/AIDS SZÚ (2020 a 2021) a panelu expertů (předložený v rámci obchodního tajemství) odhadnuta na 380 až 448 pacientů a penetrace na trh představovala 28 až 100 %, což odpovídá celkem 106 až 448 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 24 300,00Kč (návrh žadatele), což odpovídá výši úhrady kalkulované Ústavem.

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet -1 704 242 Kč až -7 183 011 Kč v prvních pěti letech. Roční náklady na léčbu 1 pacienta léčeného režimem CAB LA + RPV LA odpovídaly 209 400 Kč, léčeného režimem DTG/ABC/3TC odpovídaly 247 407 Kč a léčeného režimem BIC/FTC/TAF 215 320 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Náklady

Vzhledem k tomu, že hodnocená intervence se používá výlučně jako kombinace CAB LA (LP REKAMBYS) a RPV LA (LP VOCABRIA) uvažoval žadatel v rámci hodnocení intervence souhrnné náklady pro LP VOCABRIA inj. (předmětné správní řízení) a LP REKAMBYS (správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS67591/2022). Náklady na jednotlivé přípravky uvažoval žadatel ve výši, která odpovídá úhradě navržené Ústavem. Ústav proto uvažovanou výší nákladů pro režim CAB LA + RPV LA akceptuje. Vzhledem k tomu, že kombinace s tabletovým kabotegravirem (LP VOCABRIA p. o., sp. zn. SUKLS67500/2022) se bude používat pouze u některých pacientů v úvodním měsíci léčby, případně pro pokrytí léčby při vynechání plánované dávky injekcí CAB, Ústav akceptuje kalkulaci dle injekčního režimu.

V rámci komparátoru žadatel uvažoval terapeutický mix režimů BIC/FTC/TAF a DTG/ABC/3TC v poměru 68:32. Tento poměr odvodil na základě spotřeb dle DIS-13 za 12 měsíců (červenec 2021 až červen 2022). Ústav tento postup akceptuje. V analýze senzitivity dále žadatel předložil scénáře se 100 % zastoupením jednotlivých režimů.

Výsledky a nejistota analýzy

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů p.o. ART	380	397	414	431	448
	Náklady p.o. ART (Kč)	85 570 790	89 424 462	93 278 135	97 131 807	100 985 479
	Náklady celkem (Kč)	85 570 790	89 424 462	93 278 135	97 131 807	100 985 479
Svět s intervencí	Počet pacientů p.o. ART	273	210	141	69	0
	Počet pacientů HI	106	186	273	362	448
	Náklady p.o. ART (Kč)	61 610 969	47 394 965	31 714 566	15 541 089	0
	Náklady HI (Kč)	22 255 580	39 039 975	57 184 604	75 787 239	93 802 468
	Náklady celkem (Kč)	83 866 548	86 434 940	88 899 170	91 328 328	93 802 468
	Dopad na rozpočet (Kč)	-1 704 242	-2 989 522	-4 378 964	-5 803 478	-7 183 011

Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)	-0,6	-1,1	-1,6	-2,1	-2,7
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)	-4,0	-7,1	-10,4	-13,8	-17,0

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře je příznivější. Scénář není relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť ve správním řízení nebyly předloženy předmětné smlouvy.

Posouzení výše dopadu na rozpočet dle rozhodovací praxe Ústavu

Ústav uvádí, že s ohledem na výsledek analýzy dopadu na rozpočet, který ukazuje úsporu nákladů, není posouzení výše dopadu na rozpočet relevantní. Dopad na rozpočet generující úsporu nákladů lze považovat za akceptovatelný.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku VOCABRIA (režim CAB LA + RPV LA) v indikaci terapie HIV u populace pacientů podstupujících stabilní ARV léčbu odhaduje 106 až 448 léčených pacientů a ukazuje úsporu ve výši 1,7 až 7,1 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Kabotegravir v kombinaci s rilpivirinem pro intramuskulární podání jsou hrazeny v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání.

Léčba je hrazena pouze u pacientů, kteří dodržují lékařem stanovený harmonogram aplikací tak, aby byl dodržen stanovený interval mezi jednotlivými dávkami a bylo tak dosaženo optimální adherence k léčbě.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav léčivému přípravku VOCABRIA stanovil tyto podmínky úhrady:

S

P: Kabotegravir v kombinaci s rilpivirinem pro intramuskulární podání je hrazen v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA méně než 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INSTI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání.

Léčba je hrazena pouze u pacientů, kteří dodržují lékařem stanovený harmonogram aplikací tak, aby byl dodržen stanovený interval mezi jednotlivými dávkami a bylo tak dosaženo optimální adherence k léčbě.

Odůvodnění podmínek úhrady

Vykazovací limit „S“:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Indikační omezení:

Stanovené indikační omezení je v souladu s důkazy o účinnosti a bezpečnosti z klinických studií pro indikaci, která je posuzovaná v tomto správním řízení. LP VOCABRIA tak bude hrazen v souladu s návrhem žadatele pacientům virologicky suprimovaným podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INSTI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání. Ústav pouze nahradil zkratku „INI“ zkratkou „INSTI“ používanou obecně pro skupinu „inhibitorů integráz“ také v doporučených postupech (4,5) a spojení „jsou hrazeny“ výrazem „je hrazen“. Současně parenterální terapie CAB+RPV patří mezi duální režimy, jejichž užití u virologicky suprimovaných pacientů je dle zahraničních doporučených postupů (5,6) podporováno randomizovanými klinickými studiemi či meta-analýzami.

K výroku 1.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a v návaznosti na ustanovení § 7 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil léčivému přípravku:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

maximální cenu ve výši 28 569,23 Kč.

Do cenového srovnání byly zahrnuty ceny posuzovaného přípravku s odchylkou ve velikosti balení do 10 % jednotek lékové formy dle ustanovení § 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 4. čtvrtletí 2021.

Maximální cena byla vypočtena jako průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Německo, Nizozemsko), jelikož nejnížší cena výrobce je nižší o více než 20 % než tento průměr.

Návrh žadatele (28 569,23 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0250268	VOCABRIA 600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J	28 569,23 Kč	32 998,48 Kč

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil léčivý přípravek:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0250268	VOCABRIA	600MG INJ SUS PRO 1X3ML+STŘ+AD+1J

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kabotegravir inj.

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky kabotegravir inj., a proto uvedený přípravek do této skupiny zařadil.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39g odst. 3 a ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 20 816,58 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Stanovení výše úhrady“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady (28 465,51 Kč) je vyšší než návrh žadatele (20 816,58 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodný návrh žadatele.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Kabotegravir v kombinaci s rilpivirinem pro intramuskulární podání jsou hrazeny v léčbě infekce virem lidské imunodeficiency typu 1 (HIV-1) u dospělých, u nichž bylo dosaženo virové suprese (HIV-1 RNA < 50 kopií/ml), podstupujících stabilní antiretrovirovou léčbu bez průkazu stávající či předchozí virové rezistence na léčiva třídy NNRTI nebo INI (pokud byl takový průkaz proveden) a v minulosti u nich nedošlo při léčbě těmito léčivy k virologickému selhání.

Léčba je hrazena pouze u pacientů, kteří dodržují lékařem stanovený harmonogram aplikací tak, aby byl dodržen stanovený interval mezi jednotlivými dávkami a bylo tak dosaženo optimální adherence k léčbě.

Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady tak, jak je blíže popsáno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že je rozhodnutí, resp. jeho část napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho, aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová v. r.
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 4. 1. 2023
Vyhотовeno dne 10.1.2023
Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová