



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

V Praze 25. října 2023

Č. j.: MZDR 27253/2023-5/MIN/KAN



MZDRX01PTGDY

## 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 léčivého přípravku/PZLÚ	Doplněk názvu
L01FX05	0193650	ADCETRIS	50MG INF PLV CSL 1

(dále jen „LPVO ADCETRIS“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS284354/2022,

jehož účastníky jsou:

**Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,**

se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČO: 47672234

**Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,**

se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČO: 47114321

**RBP, zdravotní pojišťovna,**

se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČO: 47673036

**Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,**

se sídlem Drahobejlva 1404/4, 190 00 Praha 9, IČO: 47114975

**Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,**

se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČO: 46354182

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

**všichni výše uvedení společně zastoupeni Ing. Marcelou Malinovou,**  
datum narození: 25. 6. 1965, trvalé bydliště: Polní 331, 273 53 Hostouň  
(všichni výše uvedení dále společně též jako „Svaz zdravotních pojišťoven“ či „SVAZ“)

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

**TAKEDA PHARMA A/S,** se sídlem Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Dánské království, IČ: 16406899  
Zastoupena: **Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.,** IČ: 60469803, Panorama Business Center, Škrétova 490/12, 12000 Praha 2 – Vinohrady (dále též jen „žadatel“)

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

**Amelie, z.s.,**  
se sídlem Šaldova 337/15, Karlín, 186 00 Praha, IČO: 27052141  
(dále též jen „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 ADCETRIS z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. SUKL227508/2023 ze dne 20. 9.**

## Odůvodnění:

Dne 20. 9. 2023 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS284354/2022 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997Sb. nařídilo na 18. 10. 2023 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

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

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

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

LPVO ADCETRIS obsahuje léčivou látku brentuximab vedotin a je dle SmPC určen k léčbě dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT).

Pro léčivý přípravek **ADCETRIS** (v udržovací monoterapii po ASCT) byl v dvojité zaslepené randomizované placebem kontrolované studii fáze 3 (AETHERA, Moskowitz et al., 2015) **prokázán přínos pro přežití pacientů bez progresse onemocnění** (dle nezávislého hodnocení se v mediánu jednalo o prodloužení z 24,1 měs. na 42,9 měs., tj o 18,8 měsíců, HR 0,57, p=0,0013 pro obecnou (ITT) populaci; pro podskupinu pacientů s nejméně dvěma rizikovými faktory, pro které je žádána úhrada, byl klinický přínos ještě vyšší než u obecné populace, **HR 0,424**). S ohledem na skutečnost, že ve studii AETHERA byl proveden *crossover* (vysoký podíl pacientů [85%] z komparátorového ramene přešlo po progresi na brentuximab vedotin), nebyl v této studii doložen vliv terapie na celkové přežívání pacientů. Profil toxicity léčby byl přijatelný, z nežádoucích událostí stupně závažnosti  $\geq 3$  byla ve studii častěji zastoupena neutropenie a dále periferní neuropatie.

Tato studie sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum registrace: 26. 5. 2016) pro prokázání pozitivního poměru „risk/benefit“. K dispozici jsou data z české klinické praxe – z registru vysoce inovativního LPVO ADCETRIS, nicméně s ohledem na nízký počet pacientů (n = 8) nelze učinit závěry o účinnosti léčby brentuximab vedotinem v požadované indikaci v české klinické praxi.

**Diagnóza „Hodgkinův lymfom“** je vzácné onemocnění a posuzovanému léčivému přípravku byl udělen status přípravku pro léčbu vzácných onemocnění („orphan“), který je pro indikaci Hodgkinova lymfomu obecně platný do 30. 10. 2024. Jedná se o život zkracující onemocnění. Pro pacienty s Hodgkinovým lymfomem („HL“) po ASCT byla v literatuře popsána horší naděje na přežití (v mediánu 8 let; viz Majhail, 2006), naproti tomu u obecné populace mezi 20.-40. rokem věku, kterou HL postihuje nejčastěji (druhý vrchol výskytu nemoci je kolem 60. roku věku), činí očekávaná délka života desítky let (pro 40leté muže cca 37let roku a 40leté ženy cca 43 let, pro 60leté muže cca 20 let a 60leté ženy cca 24 let).

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku ADCETRIS v následujících indikacích:

1. léčba dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT)
2. léčba dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace (ASCT) kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možností
3. léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL).

Jedná se o indikace uvedené v platném SmPCs léčivého přípravku ADCETRIS.

**1) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT)**

Onemocnění Hodgkinovým lymfomem postihuje nejčastěji mladé dospělé mezi 20.- 40. rokem věku, další vrchol incidence je pozorován kolem 60. roku věku. Podle vyjádření České hematologické společnosti (z data 27. 1. 2023) se typicky jedná o mladého pacienta/pacientku, který/á má malé děti a s ohledem na charakter onemocnění velmi často čerpá sociální dávky pro ztrátu výdělků, stejně jako pro zvýšené náklady, které s sebou nese

zvládání samotného zdravotního stavu a časté návštěvy zdravotnického zařízení s centralizovanou péčí, které může být geograficky poměrně vzdálené. Schopnost učit se a docházet na denní studium je rovněž omezena a pacienti si obvykle zažádají o individuální studijní plán. Vzhledem ke stresu, který s sebou přináší diagnóza Hodgkinova lymfomu a jeho léčba, je nevyhnutelná péče rodiny, zejména péče o děti, pokud je matka-pacientka hospitalizována, dále péče rodiny při dovozu a odvozu z nemocničního zařízení, péče rodiny v domácím prostředí v případě komplikací léčby (zvracení, bolesti, běžné infekce atd.). Onemocnění HL v té fázi, pro kterou je žádána úhrada, je tedy vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %.

U pacientů, kteří relabují po ASCT se výrazně zhoršuje zejména jejich kvalita života s nutností častých aplikací léčby v nemocničním zařízení. Aplikace léčby je dlouhodobě spojena s vyšší imunosupresí a se zvýšeným rizikem infekcí, s opakovanými hospitalizacemi a s rizikem ztráty zaměstnání, a to u populace mladých lidí v produktivním věku. V případě dalšího relapsu se následně zvažuje i alogenní transplantace, která dále prohlubuje imunosupresi, je spojena s infekcemi, akutní a chronickou GVHD (graft versus host disease), která pacienty dále invalidizuje a zhoršuje kvalitu života. **Proto je kladen maximální důraz na to, aby pacienti po ASCT nerelabovali, případně dosáhli co nejdelšího období do progresu**, aby se snížila pravděpodobnost nutnosti následných terapií a zvýšil potenciál pro prodloužení života. V platných doporučeních je brentuximab vedotin uveden jako jediná možnost konsolidační/udržovací terapie po ASCT (u rizikových pacientů), vhodným komparátorem je tedy pouze nejlepší podpůrná léčba – BSC.

***2) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možností***

Hodgkinova choroba (Hodgkinův lymfom, HL) představuje přibližně 30 % všech lymfomů. Má dva věkové vrcholy výskytu. Nejčastěji jsou postiženi mladí dospělí mezi 20.-40. rokem, další vrchol incidence je pozorován po 55. roce věku. Incidence HL v Evropské unii činí přibližně 2,3 případy / 100 tis. obyvatel, úmrtnost činí 0,4 případů / 100 tis. obyvatel. Expresí antigenu CD30, proti kterému je složka monoklonální protilátky brentuximab vedotinu namířena, je typická pro tzv. *klasický Hodgkinův lymfom (HL)*. Hodgkinův lymfom po předlčení nejméně 2 liniemi terapie je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života o více než 20 % (dle publikace Eyre, 2017 byl medián celkového přežití u pacientů okolo 33 let zkrácen na řádově 3 roky /37,2 měsíců), namísto očekávaných 42-50 let dle Úmrtnostních tabulek. Odborná společnost ve svém stanovisku ze dne 24. 4. 2023 uvedla, že v Česku je diagnostikováno ročně cca 280 nových případů (incidence 2,7 na 100 tis.), jde o nemocné s mediánem věku 43 let, s velkým podílem pacientů ve věkové kategorii 25-29 let. Pacientů, kteří nemohou z nějakých důvodů podstoupit autologní transplantaci (ASCT) je dle odborné společnosti zhruba 20 ročně, pacientů vhodných k léčbě brentuximab vedotinem je podle odborného odhadu zhruba 9-10 ročně.

V českých platných doporučeních je brentuximab vedotin uveden jako jediná možnost léčby u pacientů předlčených nejméně dvěma liniemi terapie, u kterých transplantace nepředstavuje léčebnou možnost, vhodným komparátorem je tedy pouze nejlepší podpůrná léčba – BSC.

### **3) indikace léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)**

Systémový anaplastický velkobuněčný lymfom sALCL patří do skupiny lymfomů T řady, jedná se o agresivní CD30+ non-Hodgkinský lymfom (Haggood a Savage, 2015).

Jedná se o vzácné onemocnění a posuzovanému léčivému přípravku byl udělen status přípravku pro léčbu vzácných onemocnění („orphan“). Pro pacienty léčené konvenční chemoterapií (po selhání prvoliniové terapie) s mediánem věku 56 let byla v patientském registru popsána velmi nízká naděje na přežití – necelý rok naproti tomu u obecné populace ve věku kolem 56 let činí očekávaná délka života desítky let věku (cca 21 let u mužů a cca 26 let u žen). Onemocnění sALCL v té fázi, pro kterou je žádána úhrada, je tedy vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %.

Pro pacienty s HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT není (kromě posuzované udržovací monoterapie brentuximab vedotinem) doporučována žádná aktivní terapie (pacienti jsou pouze sledováni; více viz části „Postavení přípravku v managementu léčby“ a „Identifikace relevantních komparátorů“ upravené hodnotící zprávy Ústavu). Oproti samotnému sledování (s možností nejlepší podpůrné léčby) se udržovací monoterapie přípravkem ADCETRIS jeví na základě publikované randomizované kontrolované studie jako více účinná s akceptovatelným bezpečnostním profilem.

S ohledem na znění českých terapeutických doporučení, dle nichž brentuximab vedotin představuje jedinou doporučenou alternativu léčby následné linie u ALCL, nelze detekovat vhodnou komparátorovou terapii.

Rovněž podle podání odborné společnosti (do spisu vloženo dne 25. 4. 2023) je brentuximab vedotin jedinou cílenou terapií doporučovanou v souladu s medicínou založenou na důkazech k léčbě relapsu či refrakterního sALCL jak v ČR, tak celosvětově.

Přípravek ADCETRIS má tedy nenahraditelné postavení v terapii RR sALCL, jeho alternativou je pouze nejlepší podpůrná léčba – BSC (kterou představují užívaná kombinační režimy chemoterapie).

Z podkladů ve spise lze vyvodit, že popsané rozdíly budou mít klinický význam v praxi a posuzovaný přípravek bude, v případě dostupnosti a úhrady, v nejbližší době jedinou možností udržovací terapie u rizikových pacientů.

Rovněž při hodnocení celospolečenského významu možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, dopadů léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení i při hodnocení prokazatelného přínosu na zlepšení kvality života pacientů zvažovali členové poradního orgánu specifika tří uvažovaných indikací.

U všech tří indikací byl rovněž posuzován celospolečenský význam a prokazatelný přínos na zlepšení kvality života.

**V indikaci (1) léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) bylo konstatováno, že nejčastěji touto chorobou trpí mladí dospělí mezi 20.-40. rokem a další vrchol incidence je pozorován okolo 60. roku věku. Z tohoto důvodu lze u významného podílu (většiny) pacientů hovořit**

o významném dopadu onemocnění na systém sociálního zabezpečení (pracovní neschopnost, invalidní důchod apod.). Podle vyjádření České hematologické společnosti ze dne 27. 1. 2023, jde typicky o mladého člověka s dětmi. „V době akutní terapie jsou tito pacienti v pracovní neschopnosti, velmi často čerpají sociální dávky (pro ztrátu výdělku, pro zvýšené náklady spojené se zvládáním zdravotního stavu).“

U pacientů, kteří relabují po ASCT, se výrazně zhoršuje zejména jejich kvalita života s nutností častých aplikací léčby v nemocničním zařízení. V případě dalšího relapsu se následně zvažuje i alogenní transplantace, která dále prohlubuje imunosupresi, je spojena s infekcemi, akutní a chronickou GVHD (graft versus host disease), která pacienty dále invalidizuje a zhoršuje kvalitu života. Proto u tohoto onemocnění trvá vysoká nenaplněná medicínská potřeba zabránit relapsu onemocnění po potenciálně kurativní ASCT, která by umožnila návrat pacientů do běžného života a zvýšila jim očekávanou dobu dožití na úroveň blízkou běžné populaci, neboť jinak jsou takoví pacienti opět závislí na sociálních dávkách, vč. invalidního důchodu (pobírán u 3 z 10 dotazovaných pacientů zahrnutých do dotazníkového šetření provedeného žadatelem) a na péči rodinných příslušníků a případně dalších pečovateli.

**V indikaci (2) léčby dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost** vyplynulo díky výstupům registru VILP ADCETRIS, že medián věku pacientů léčených v české klinické praxi brentuximab vedotinem byl 65 let („Medián věku při zahájení léčby byl 65 let, nejmladší pacient zahájil léčbu v 19 letech, nejstarší v 77 letech“). S ohledem na poměrně vysoký medián věku lze usuzovat, že u velkého podílu pacientů nelze předpokládat (již s ohledem na věk) vyšší potenciál ovlivnění choroby terapií, která by pacientům reálně umožnila například návrat do pracovního procesu apod. Nicméně, i v české klinické praxi zahrnovala léčená skupina pacientů i pacienty mladší, které může terapie léčivým přípravkem ADCETRIS dovést až k potenciálně kurativní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Podle vyjádření odborné společnosti (vloženého do spisu dne 24. 4. 2023) představují pacienti s relabujícím/refrakterním HL heterogenní skupinu pacientů, kteří jsou v důsledku aktivity onemocnění buď v pracovní neschopnosti (mladší pacienti) a čerpají dávky sociálního zabezpečení nebo jsou hospitalizováni v nemocnicích nebo v léčebnách dlouhodobě nemocných. Zejména starší nemocní jsou ve většině případů odkázáni na péči rodiny a blízkých.

Podle vyjádření patientské organizace Amelie má většina nemocných při akutní léčbě první linie významné problémy s každodenní činností (starost o domácnost, příprava jídla), což je velmi náročné zejména u pacientů, kteří žijí sami a příbuzné nemají nebo se s nimi nestýkají (a proto jsou nuceni využít pečovatelskou službu, bez nároku na příspěvek na péči), problémy sociální (rozpaky vyplývající z nejistot, jak jednat s (hemato)onkologicky nemocným, přerušeni kontaktu, nutnost omezovat kontakty pro sníženou imunitu při chemoterapii), pacienti jsou též nuceni přerušit práci nebo studium. Komplikovaná je situace zejména u studentů VŠ, osob v evidenci úřadu práce a OSVČ, kteří nemají nárok na pracovní neschopnost (pro zvýšený stres vyplývající z nutnosti docházet na úřady, vyplňovat potřebnou dokumentaci, a to při únavě a snížené schopnosti koncentrace). Náročná až nereálná je i péče o děti, zejména pro matky samoživitelky. Psychicky velmi náročná je i nejistota, zda léčba zabírá (nutná podpora psychologa). Většina nemocných se není

schopna vrátit do pracovního procesu a po roce pracovní neschopnosti přechází do invalidního důchodu, a to nejvyššího 3. stupně (minimálně na rok). Až s odstupem času bývá dle aktuálního stavu možné snížit stupeň invalidity a případné znovuzapojení do pracovního procesu.

***V indikaci (3) léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)*** bylo zjištěno, že typickým pacientem trpícím sALCL, jak potvrzuje stanovisko České hematologické společnosti vložené do spisu dne 25. 4. 2023, je relativně mladý člověk v produktivním věku (u ALK+ pacientů s ALCL je medián věku 30-40 let), který s ohledem na charakter onemocnění velmi často čerpá sociální dávky pro ztrátu výdělků, pro zvýšené náklady spojené se zvládáním zdravotního stavu a s častými návštěvami zdravotnického zařízení (s ohledem na centralizaci péče do tzv. Center specializované hematologické péče mohou být vzdálenosti poměrně velké). Onemocnění sALCL s sebou nese i nutnost péče rodiny (péče o děti v případě hospitalizace matky, odvoz do/z nemocničního zařízení, i péče v domácím prostředí v případě komplikací nebo nežádoucích účinků léčby).

Monoterapie brentuximab vedotinem významným způsobem zvyšuje naději pacientů na přežití bez progresu i na celkové přežití. Jelikož časově omezená léčba brentuximab vedotinem snižuje riziko progresu onemocnění, snižuje i pravděpodobnost brzkého čerpání následné terapie.

V České republice již existuje síť poskytovatelů zdravotních služeb, kteří již mají s LPVO ADCETRIS pro všechny uvažované indikace dlouhodobé zkušenosti a jsou rozmístěni po celé ČR.

***Pro indikaci (1) léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT)*** je dle vyjádření odborné společnosti brentuximab vedotin v současnosti standardně indikován na 9 pracovištích, resp. v Centrech intenzivní hematologické péče:

- Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
- Fakultní nemocnice Brno
- Fakultní nemocnice Hradec Králové
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
- Fakultní nemocnice Olomouc
- Fakultní nemocnice Ostrava
- Ústav hematologie a krevní transfuze
- Fakultní nemocnice v Motole
- Fakultní nemocnice Plzeň

V jednotlivých Centrech intenzivní hematologické péče v České republice se terapií pacientů s Hodgkinovým lymfomem věnují minimálně 2-3 zkušení lékaři v oboru hematonekologie.

***Pro indikaci (2) léčby dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie***



**nepřestávají léčebnou možnost** byl LPVO ADCETRIS v České republice běžně používán v níže uvedených nemocnicích:

- Fakultní nemocnice BRNO – IHOK
- Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha – IHOK
- Fakultní nemocnice Ostrava – Hematoonkologie
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze – 1. Interní klinika, Klinika Hematologie
- Fakultní nemocnice Olomouc – Hemato-onkologická klinika
- Fakultní nemocnice Hradec Králové - IV. Interní klinika, Hematoonkologická klinika

**Pro indikaci (3) léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)** z registru VILP ADCETRIS vyplynulo, že brentuximab vedotin byl v indikaci RR sALCL běžně používán v následujících Centrech intenzivní hematologické péče:

- Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha
- Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
- Fakultní nemocnice Plzeň
- Fakultní nemocnice Brno

Členové poradního orgánu také posoudili analýzy nákladové efektivity LPVO ADCETRIS uvedené v upravené hodnotící zprávě a zpracované dle metodiky Ústavu SP-CAU-28.

**1) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT)**

K výsledku Ústav uvádí, že odhadovaný inkrementální benefit ve srovnání s BSC (best supportive care) činí 0,99 QALY (1,47 LYG) a inkrementální náklady 2 417 040 Kč, inkrementální poměr nákladů a přínosů (ICER) léčivého přípravku ADCETRIS z perspektivy plátců zdravotního pojištění v indikaci léčby dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT ve srovnání observací (samotnou BSC) tak činí **2,4 milionů Kč/QALY** (1,7 milionů Kč/QALY ve scénáři z celospolečenské perspektivy). Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity (přínosy dle žadatele, náklady upraveny Ústavem)

Terapie	Brentuximab vedotin	BSC	Δ
Celkové náklady (Kč)	2 736 962	319 922	2 417 040
Celkové LYG (life-year gained)	7,56	6,09	1,47
Celkové QALY	5,56	4,57	0,99
<b>ICER (Kč/QALY pacient)</b>	<b>2 437 304</b>		

Uvedené hodnoty LYG a QALY pro brentuximab vedotin a BSC nemusí být s ohledem na výše uvedené limitace zcela relevantní. Uvedený přínos 0,99 QALY i výsledný ICER Ústav považuje vzhledem k použitému nastavení (časový horizont, hodnoty utilit) za poměrně konzervativní, tj. reálný přínos by mohl být mírně vyšší a výsledek nákladové efektivity příznivější, než je uvedeno v tabulce.

**2) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možnost**

Ústav provedl vlastní přepočty, kde pro extrapolace PFS a OS po ASCT použil údaje ze studie Reyal et al., 2016<sup>55</sup> a zohlednil aktuální výši případné úhrady. Odhadovaný výsledek činí přibližně 1,2 mil. Kč/QALY. Vzhledem k tomu, že Ústavu nebyl předložen funkční model, uvedené hodnoty jsou pouze velmi přibližné.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu

Terapie	Brentuximab vedotin	BSC	Δ
Celkové náklady (Kč)	1 422 976	534 298	888 678
Celkové LYG (life-year gained)	3,66	2,48	1,18
Celkové QALY	2,16	1,42	0,75
<b>ICER (Kč/QALY pacient)</b>	<b>1 188 996</b>		

Žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře Ústav nepovažuje s ohledem na výše uvedené limitace za relevantní. Nicméně při zohlednění uvedeného finančního ujednání lze očekávat při Ústavem preferovaném nastavení výsledek příznivější. Dne 26. 6. 2023 (č. j. sukl154082/2023) a 18. 7. 2023 (č. j. sukl171940/2023) byly Ústavu předmětné smlouvy předloženy.

Při zpracování alternativních scénářů analýz z vládní a celospolečenské perspektivy Ústav za problematický považuje odhad počtu pacientů (nesoulad odhadu žadatele s odhadem odborné společnosti a výstupy z registru VILP). Ve svém přepočtu popsaném v upravené hodnotící zprávě se Ústav přiklonil k odhadu odborné společnosti.

Analýza dopadu na rozpočet odhaduje přibližně 10 pacientů ročně léčených LP ADCETRIS v hodnocené indikaci s dopadem ve výši přibližně 8,1 mil. Kč/rok. Dopad z celospolečenské perspektivy lze odhadovat mírně nižší (přibližně 7,9 mil. Kč ročně). Při zohlednění uzavřených smluvních ujednání, s jejichž výsledky byli členové poradního orgánu seznámeni v režimu obchodního tajemství, lze konstatovat, že výsledek je příznivější.

**3) indikace léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)**

Ústav považuje výsledek základního scénáře po zohlednění aktuální výše navrhované úhrady ve výši 1,4 mil. Kč/QALY za relevantní.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity (zdroj: Ústav)

Terapie	Brentuximab vedotin	Chemoterapie	Δ
Celkové náklady (Kč)	1 757 478	433 010	1 324 675
Celkové LYG (life-year gained)	6,291	3,144	3,148
Celkové QALY	3,317	2,394	0,922
<b>ICER (Kč/QALY pacient)</b>	<b>1 436 058</b>		

Dne 7. 7. 2023 (č. j. sukl164045/2023) byl ze strany žadatele předložen scénář výhradně pro analýzu dopadu na rozpočet zohledňující uzavřené finanční ujednání. Při zohlednění finančního ujednání by byl výsledek analýzy nákladové efektivity příznivější. Výsledek scénáře analýzy nákladové efektivity se zohledněním tohoto finančního ujednání však žadatel nepředložil. Ústav konstatuje, že dne 26. 6. 2023 (č. j. sukl154082/2023) a 18. 7. 2023 (č. j. sukl171940/2023) mu předmětné smlouvy byly předloženy.

Co se týče v hodnotící zprávě prezentovaného dopadu do rozpočtu, členové poradního orgánu posuzovali předložené analýzy dopadu na rozpočet dle metodiky SP-CAU-27 a dále rovněž související dokumenty předložené v režimu obchodního tajemství, které obsahovaly výsledky ujednání mezi žadatelem a plátcí, a které činí dopady do rozpočtu příznivější.

Po metodické stránce předložené analýzy dopadu na rozpočet v zásadě vyhovují standardům Ústavu, resp. metodice SP-CAU-27.

**Analýza dopadu na rozpočet** léčivého přípravku ADCETRIS z perspektivy plátců zdravotního pojištění ve srovnání s BSC (best supportive care) odhaduje přibližně **10 léčených pacientů ročně v 1.–5. roce** a ukazuje výsledek ve výši **17,1 milionů Kč ročně** v prvních pěti letech. Celkové průměrné farmaceutické náklady na jednoho pacienta léčeného LP ADCETRIS byly odhadnuty na 1,7 mil. Kč, léčeného SoC 0 Kč. Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy ukazuje výsledek 16,6 mil. Kč ročně v prvních pěti letech, z vládní perspektivy pak 17,1 mil. Kč ročně v prvních pěti letech. Uvedené výsledky nezohledňují uzavřené finanční ujednání – dle předložených smluv, s jejichž výsledky byli členové poradního orgánu seznámeni v režimu obchodního tajemství, bylo možno konstatovat, že dopad do rozpočtu bude příznivější.

Tabulka: Odhadovaný souhrnný dopad na rozpočet dle Ústavu

	Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
HL s vysokým rizikem relapsu po ASCT*	17 090 280	17 090 280	17 090 280	17 090 280	17 090 280
Refrakterní/relabující HL po nejméně 2 předchozích terapiích, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možností*	8 124 075	8 124 075	8 124 075	8 124 075	8 124 075
Relabující/refrakterní sALCL	14 132 260	14 132 260	14 132 260	14 132 260	14 132 260
<i>náklady LPVO</i>	<i>14 266 668</i>	<i>14 266 668</i>	<i>14 266 668</i>	<i>14 266 668</i>	<i>14 266 668</i>
<b>Celkový dopad</b>	<b>39 346 615</b>	<b>39 346 615</b>	<b>39 346 615</b>	<b>39 346 615</b>	<b>39 346 615</b>
<i>celkové náklady LPVO</i>	<i>39 481 023</i>	<i>39 481 023</i>	<i>39 481 023</i>	<i>39 481 023</i>	<i>39 481 023</i>

\*shodné s náklady LPVO

Po posouzení přeložených důkazů souhlasil poradní orgán s návrhem Ústavu na stanovení výše a podmínek úhrady LPVO ADCETRIS v souladu s § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění s přihlédnutím k uzavřeným dohodám mezi žadatelem a plátcí (zdravotními pojišťovnami) ve znění:

S

P: Brentuximab vedotin je hrazen

1) u dospělých pacientů s klasickým (CD30-pozitivním) Hodgkinovým lymfomem s vysokým rizikem relapsu po provedené vysokodávkové chemoterapii s následnou ASCT. Jedná se o nemocné ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0-1). Vysoké riziko relapsu je definováno jako přítomnost alespoň dvou z následujících rizikových faktorů:

- nemocní s časným relapsem do 12 měsíců od ukončení předchozí terapie, nebo nemocní refrakterní vůči první linii léčby,
- nejlepší odpověď na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET u nich byla parciální odpověď (PR) nebo stabilizace onemocnění (SD),
- extranodální onemocnění u relapsu před ASCT,
- B symptomy u relapsu před ASCT,
- dvě nebo více předchozích záchranných terapií.

2) k léčbě dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT ani kombinovaná chemoterapie nepředstavují léčebnou možnost. Jedná se o pacienty ve velmi dobrém stavu výkonnosti (ECOG 0–1), kteří nesmějí být předlášeni brentuximab vedotinem.

3) v léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL) ve stavu výkonnosti 0-1 dle ECOG, kteří dosud nepodstoupili alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk.

Ve všech uvedených indikacích je léčba hrazena do progresu onemocnění, do vyčerpání 16 cyklů (tj. 16 infuzí) terapie, či do projevů nepřijatelné toxicity dle toho, co nastane dříve.

Poradní orgán přitom přihlédl u jednotlivých indikací především k následujícímu.

**1) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu (definovaným přítomností alespoň dvou rizikových faktorů) po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT)**

Navrhované podmínky úhrady léčivého přípravku ADCETRIS jsou v souladu s platným SmPC uvedeného přípravku i se zněním aktuálních terapeutických doporučení, i s enrollment-kritérii a výsledky registrační studie AETHERA.

Podmínka přítomnosti  $\geq 2$  konkrétních rizikových faktorů je stanovena v souladu s návrhem žadatele, odpovídá znění platných doporučení, a reflektuje skupinu pacientů, pro kterou bylo v registrační studii (Moskowitz, 2018) dosaženo v primárním sledovaném parametru přežití bez progresu (PFS) příznivějšího poměru rizik než pro celou populaci (HR 0,49 versus HR 0,57) i mírně příznivějšího poměru rizik pro celkové přežití (HR 0,94 versus 1,15 - výsledek pro parametr OS je však zkreslen výrazným cross-overem [85 % pacientů bez BV přešlo po

progresi na následnou terapii BV] v neprospěch hodnocené intervence brentuximab vedotinem).

Výčet rizikových faktorů, které Ústav začlenil do indikačního omezení, odpovídá rizikovým faktorům, dle kterých bylo hodnoceno riziko pacientů pro výskyt události PFS či OS v registrační studii (viz Moskowitz, 2015<sup>2</sup>, Tab. 2 „Risk factors were primary refractory Hodgkin’s lymphoma or relapse less than 12 months from completion of frontline therapy, partial response or stable disease as best response to most recent salvage therapy, extranodal disease at pre autologous stem-cell transplantation relapse, B symptoms at pre-autologous stem-cell transplantation relapse, or two or more previous salvage therapies“).

Omezení úhrady na pacienty s velmi dobrým stavem výkonnosti dle ECOG (0-1) sice nevychází z návrhu žadatele, nicméně odpovídá stavu výkonnosti pacientů, pro něž byl ve studii AETHERA přínos brentuximab vedotinu doložen (s výjimkou jednoho pacienta byl ECOG 0-1).

S ohledem na důvody vysazení terapie popsané v registrační studii<sup>2</sup> („Reasons for treatment discontinuation were completion of 16 cycles of therapy (78 [47%] patients given brentuximab vedotin and 81 [49%] patients given placebo), progressive disease (24 [15%] and 69 [42%] patients, respectively), adverse events (54 [33%] and ten [6%] patients, respectively), and patient decision (nine [5%] and four [2%] patients, respectively)“) Ústav omezuje úhradu brentuximab vedotinu progresí onemocnění, nepříjemnými projevy toxicity či vyčerpáním maximálního možného počtu 16 podaných cyklů (co nastane dříve).

**2) indikace léčby dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím Hodgkinovým lymfomem (HL) po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy autologní transplantace kmenových buněk nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možností**

Navrhované podmínky úhrady léčivého přípravku ADCETRIS jsou v souladu s platným SmPC uvedeného přípravku i se zněním aktuálních terapeutických doporučení.

Podmínka nepředléčenosti brentuximab vedotinem je v souladu s návrhem žadatele. Jelikož nejrelevantnější data o účinnosti pocházejí z retrospektivní observační studie z britské klinické praxe, kde byly údaje získávány pouze u pacientů o stavu výkonnosti 0–1 dle ECOG („ECOG performance status score of 0 or 1“), je v indikačním omezení specifikován i stav výkonnosti pacientů.

S ohledem na design registračních studií (Ogura, 2014) i na popsanou skutečnost podávání maximálně 16 cyklů (tj. 16 infuzí ve 21denních intervalech) v klinické praxi (Walewski, 2018: „Patients received brentuximab vedotin 1.8 mg/kg intravenously, once every 3 weeks, for up to 16 cycles, or until PD/unacceptable toxicity.“) Ústav omezuje úhradu brentuximab vedotinu progresí onemocnění, nepříjemnými projevy toxicity či vyčerpáním maximálního možného počtu 16 podaných cyklů (co nastane dříve), v souladu s návrhem žadatele.

**3) indikace léčby dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL)**

Stanovené podmínky úhrady léčivého přípravku ADCETRIS vycházejí z návrhu žadatele a jsou v souladu s platným SmPC uvedeného přípravku i s platnými doporučeními postupy pro terapii systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu. Reflektují kritéria pro

zařazení do registrační klinické studie (ECOG 0-1, pouze pacienti bez alloSCT v předchozí léčbě, maximum 16 cyklů léčby), viz Pro, 2012.

Úhradu za balení posuzovaného léčivého přípravku Ústav vypočítal jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

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

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0193650	ADCETRIS	50MG INF PLV CSL 1	58 026,37	58 026,37	66 049,39

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

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

**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. sukl227508/2023 ze dne 20. 9. 2023.**

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na závažnost života ohrožujícího onemocnění „Hodgkinova lymfomu“, který v **indikaci (1) léčby dospělých pacientů s CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) s vysokým rizikem relapsu** velmi často postihuje osoby v produktivním věku a v posuzovaných třech indikacích často znamená jedinou možnou léčbu, naději na přežití a návrat do života, do školy či do práce, k rodině. Onemocnění tak zásadně ovlivňuje nejenom pacienty samotné, ale i jejich rodiny, pečovatele a celou společnost. V první posuzované indikaci se typicky jedná o mladé pacienty, kteří mají sami malé děti, o něž musí pečovat. Nemoc jim však znemožňuje běžné činnosti vč. práce a odkazuje je na čerpání sociálních dávek z důvodu ztráty výdělků. Celé rodiny tak čelí nejenom zvýšené zátěži obav a strachu, ale rovněž zvýšeným nákladům daným samotným zvládáním zdravotního stavu, častými návštěvami zdravotnických zařízení, která nemusí být v blízkosti bydliště apod. Prokázána byla zvýšená kvalita života u relabujících pacientů po ASCT způsobená s vyšší imunosupresí, zvýšeným rizikem infekcí, opakovanými

hospitalizacemi a případnou další invalidizací. Obdobné nálezy jsou pak popsány i u dalších dvou uvažovaných indikací. V **indikaci (2) léčba dospělých pacientů s CD30+ refrakterním nebo relabujícím HL po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepřestávají léčebnou možností** je v Česku ročně diagnostikováno cca 28 nových případů s mediánem věku 43 let. V **indikaci (3) léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL** se jedná o pacienty léčené konvenční chemoterapií (po selhání prvoliniové terapie) s mediánem věku 56 let byla v patientském registru popsána velmi nízká naděje na přežití – necelý rok (viz Hux et al., 2016) naproti tomu u obecné populace ve věku kolem 56 let činí očekávaná délka života desítky let věku (cca 21 let u mužů a cca 26 let u žen). Onemocnění sALCL v té fázi, pro kterou je žádána úhrada, je tedy vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života o více než 20 %.

Vzhledem k progresivitě onemocnění, kdy včasné podání LPVO může rozhodnout o přežití pacienta, byla dosavadní praxe hrazení LPVO ADCETRIS v režimu § 16 překážkou, neboť rychlost vyřízení individuální žádosti o úhradu může mít na úspěch léčby krucální dopad.

Přínos z léčby byl prokázán nejenom výsledky řady studií, ale rovněž výsledky z české klinické praxe, a to z registru vysoce inovativního LP ADCETRIS, které jsou promítnuty i do platných českých doporučení pro všechny uvažované indikace.

V neposlední řadě je vhodné uvést, že LPVO ADCETRIS představuje v porovnání s jinými LPVO významně nižší dopady do rozpočtu, kdy se blíží nákladům na standardní onkologickou léčbu.

Ministerstvo za těchto okolností shledalo stanovení úhrady z veřejného zdravotního pojištění LPVO ADCETRIS jako souladné s veřejným zájmem, a proto rozhodlo tak, jak je uvedeno ve výrokové části tohoto závazného stanoviska.

### **Poučení:**

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



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

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

Dokument Závazné stanovisko - LPVO ADCETRIS vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **2801296-000-231025090250**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **15**

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

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **25.10.2023**

---

### Poznámka:

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



2801296-000-231025090250