



V Praze 10. května 2024

Č. j.: MZDR 9406/2024-6/MIN/KAN



MZDRX01RPYZW

ZÁVAZNÉ STANOVISKO

Ministerstvo zdravotnictví jako správní orgán příslušný podle § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, v rozhodném znění (dále jen „zákon č. 48/1997 Sb.“ či „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v rámci správního řízení o stanovení výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění

ATC	Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
L01FX28	0271875	COLUMVI	2,5MG INF CNC SOL 1X2,5ML
L01FX28	0271876	COLUMVI	10MG INF CNC SOL 1X10ML

(dále též jen „LPVO COLUMVI“)

vedeného Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS224158/2023,

jehož účastníky jsou:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
se sídlem Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava, IČ: 47672234

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví,
se sídlem Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, IČ: 47114321

RBP, zdravotní pojišťovna,
se sídlem Michálkovická 967/108, 710 00 Ostrava, IČ: 47673036

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
se sídlem Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9, IČ: 47114975

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
se sídlem Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, IČ: 46354182

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

všichni výše uvedení společně zastoupeni Svazem zdravotních pojišťoven ČR, z. s.,
se sídlem náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3, IČ: 63830515
(dále též jen „**Svaz**“)

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

Roche Registration GmbH, se sídlem Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen,
Spolková republika Německo, IČ: HRB 717155
Zastoupena: **ROCHE s.r.o.,** se sídlem Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, IČ: 49617052
(dále též jen „**žadatel**“)

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

Amelie, z.s.,
se sídlem Šaldova 337/15, 186 00 Praha – Karlín, IČ: 27052141
(dále též jen „**pacientská organizace**“)

vydává v souladu s § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. toto

závazné stanovisko:

Podle § 39da odst. 6 písm. a) zákona č. 48/1997 Sb. Ministerstvo zdravotnictví souhlasí se stanovením úhrady LPVO COLUMVI z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě Ústavu č. j. sukl2129/2024 ze dne 22. 3. 2024.

Odůvodnění:

Dne 22. 3. 2024 postoupil Ústav Ministerstvu zdravotnictví (dále jen „ministerstvo“) v souladu s § 39da odst. 5 zákona č. 48/1997 Sb. upravenou hodnotící zprávu vydanou v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění sp. zn. SUKLS224158/2023 spolu se souhrnem vyjádření účastníků řízení k této hodnotící zprávě.

Ministerstvo v souladu s § 39da odst. 6 zákona č. 48/1997 Sb. nařídilo na 24. 4. 2024 ústní jednání poradního orgánu pro úhradu léčiv určených k léčbě vzácných onemocnění (dále jen „poradní orgán“) za účelem vytvoření odůvodněného podkladu pro závazné stanovisko ministerstva a posouzení veřejného zájmu podle § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. na stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného pro léčbu vzácných onemocnění.

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

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

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

Léčivý přípravek COLUMVI (obsahující léčivou látku glofitamab) je dle SmPC indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby.

Glofitamab je anti-CD20/CD3 bispecifická monoklonální protilátka, která se váže bivalentně na CD20 exprimované na povrchu B lymfocytů a monovalentně na CD3 exprimovaný na povrchu T-lymfocytů. Současná vazba (na CD20 antigen B-lymfocytu a CD3 antigen T-lymfocytu) umožňuje vytvoření imunologické synapse s následnou aktivací a proliferací T-lymfocytů, sekrecí cytokinů a uvolňováním cytolytických bílkovin, což vede k rozpadu CD20-pozitivních B-lymfocytů.

Předmětem tohoto správního řízení je stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LPVO COLUMVI použitého v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby. Posuzovaná indikace je registrovanou indikací LPVO COLUMVI.

Dosavadní klinický program zahrnuje 1 studii (fáze 1/2), NCT03075696, což je nekomparativní jednoramenná studie, která sloužila pro registrační proceduru na EMA (datum podmíněné registrace: 7. 7. 2023) pro průkaz poměru riziko/benefit ve prospěch léčby. Studie doložila dosažení kompletní remise na léčbě glofitamabem u 39 % léčených, četnost objektivní odpovědi u více než 50 % léčených, s mediánem celkového přežití kolem 11,5 měsíců. Data z klinické praxe, která by informace a podklady z klinických studií potvrzovala či doplňovala, nejsou dosud k dispozici.

Lymfomy a chronická lymfatická leukémie jako heterogenní skupina nádorů vycházejících z periferních lymfocytů zaujímají po kolorektálním karcinomu, karcinomu plic, prsu a dělohy páté místo v incidenci. V ČR patří k nejčastějším podtypům lymfomu difúzní velkobuněčný lymfom z B lymfocytů (DLBCL) s více než 40 % a dále folikulární lymfom (FL) se zhruba 20% podílem ze všech NHL (viz Červená kniha, 2023). **Podle reportu ORPHANET dosahuje v Evropě prevalence DLBCL hodnoty 43 / 100 000 (tj. 4,3 na 10 tisíc obyvatel) a incidence je uváděna v hodnotě 2,79 / 100 000. Prevalence a incidence specifické pro Českou republiku nejsou k dispozici.** Incidence DLBCL stoupá s věkem a napříč Evropou je velmi variabilní (Tilly et al., 2015 [ESMO guidelines]).

Velikost cílové populace pacientů s RR DLBCL po nejméně dvou liniích předchozí systémové léčby vychází ze stanoviska ČHS ze dne 3. 11. 2023 (č. j. sukl265955/2023) na **50-60 incidenčních pacientů ročně (s ohledem na délku terapie omezenou 12 cykly (12denními), je i prevalenční odhadovaný počet pacientů 50-60.**

Ústav nemá informaci o terapii glofitamabem v hodnocené indikaci v české klinické praxi (ČHS ve svém stanovisku LPVO COLUMVI označila za „*potenciálně dostupný*“³⁸, patientská organizace Amelie v podání ze dne 13. 10. 2023 (č.j. sukl248198/2023) nezmiňuje zkušenosti s hodnoceným léčivem, VZP v podání ze dne 26. 10. 2023 (č.j. sukl258821/2023) uvedla, že pro LP COLUMVI „*neviduje žádosti o mimořádnou úhradu dle ustanovení § 16, resp. § 19 zákona o veřejném zdravotním pojištění*“.

Onemocnění RR DLBCL zkracuje očekávanou délku života léčených pacientů (u cílové skupiny pacientů, pro něž je žádána úhrada, byl na terapii glofitamabem popsán v registrační studii medián celkového přežití necelý rok).

Dle podání žadatele jsou celospolečenské náklady generované onemocněním zanedbatelné, neboť průměrný věk pacientů v modelu nákladové efektivity (na základě dat ze studie NP30179) činil 63 let, přičemž průměrný věk odchodu do důchodu v ČR dosahuje 62,5 let. Pacienti jsou tedy již v důchodovém věku a nevzniká tak významnější společenský náklad spojený se ztrátou pracovní produktivity či s vyplácením invalidních důchodů, a tedy nelze očekávat významnější dopad posuzované terapie na systém sociálního zabezpečení.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že do registrační studie mohli být zařazováni pacienti dospělí (≥ 18 let) a věkové rozpětí činilo 21-90 let, medián **66 let**.

Přístup žadatele k vyhodnocení celospolečenského dopadu onemocnění jako zanedbatelného Ústav považuje za spíše konzervativní, který akceptuje. V upravené hodnotící zprávě Ústav rovněž uvedl, že považuje terapii glofitamabem za léčbu bez negativního vlivu na kvalitu života léčených pacientů s potenciálem jejího mírného příznivého ovlivnění.

V algoritmu léčby se glofitamab uplatní od třetí linie terapie onemocnění (od druhého relapsu choroby). CAR-T terapie (dostupná a hrazená za hospitalizace, viz podání České hematologické společnosti ČLS JEP č. j. suk1265955/2023) představuje alternativu s prakticky totožným postavením v algoritmu léčby (společným znakem je mechanismus působení přes T-lymfocyty). Dalšími alternativami jsou zejména kombinace imuno-chemoterapie, především polatuzumab + bendamustin + rituximab (PolaBR – hrazený v režimu druhé dočasné úhrady [která uplyne dnem 1. 9. 2025] na základě rozhodnutí sp. zn. SUKLS83082/2023).

Z podkladů ve spise plyne, že terapie glofitamabem je léčba se srovnatelnou účinností s CAR-T terapií a kombinací Pola-BR. Ve srovnání se standardní imuno-chemoterapií se LPVO COLUMVI jeví jako účinnější. Bezpečnost terapie glofitamabem je kvalitativně obdobná profilu bezpečnosti CAR-T terapie, s nižším rizikem hematologické toxicity a syndromem z uvolnění cytokinů (stupně ≥ 3). Ve srovnání se standardní chemo-imunoterapií i režimem PolaBR lze konstatovat nižší riziko závažné hematologické toxicity, na rozdíl od těchto komparátorových režimů je však léčba glofitamabem spjata s rizikem syndromu z uvolnění cytokinů.

Dle stanoviska ČHS ČLS JEP (vloženého do spisu dne 3. 11. 2023) lze požadavky kladené na léčbu glofitamabem (LPVO COLUMVI) zajistit v centrech intenzivní hematologické péče (CIHP), které mají zkušenosti s transplantační terapií i s CAR-T buněčnou terapií.

S ohledem, že v tomto řízení byly předloženy důkazy, že CAR-T terapie pacientů s DLBCL je v současné době uskutečňována, a s ohledem na obdobná rizika s podáním terapie CAR-T a LPVO COLUMVI (tj. zejména na syndrom z uvolnění cytokinů, které hrozí zejména v počátečních cyklech léčby), Ústav nemá pochyby o tom, že podání LPVO COLUMVI v reálné klinické praxi v uvedených centrech lze jednoznačně zajistit.

V České republice se jedná o Centra vysoce specializované hematoonkologické péče o dospělé:

- Ústav hematologie a krevní transfúze Praha,
- Všeobecná fakulní nemocnice v Praze,
- Fakultní nemocnice Královské Vinohrady,
- Fakultní nemocnice Brno,
- Fakultní nemocnice Olomouc,
- Fakultní nemocnice Plzeň,
- Fakultní nemocnice Hradec Králové,
- Fakultní nemocnice Ostrava.

Poradní orgán vzal na vědomí Ústavem vypočítanou výši úhrady LPVO COLUMVI.

Úhrada za balení posuzovaného 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 jádrové 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)
0271875	COLUMVI	2,5MG INF CNC SOL 1X2,5ML	23 243,64	20 501,87	23 661,58
0271876	COLUMVI	10MG INF CNC SOL 1X10ML	92 974,55	82 007,49	94 646,32

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.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity LPVO COLUMVI v indikaci relabující nebo refrakterní difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) u dospělých pacientů po nejméně dvou liniích systémové léčby ve srovnání s kombinacemi R-CEOP (rituximab, cyklofosfamid, etoposid, vinkristin, prednison), R-GD (rituximab, gemcitabin, dexamethason) ukazuje ICER ve výši 1,34 milionů Kč/QALY. Při zohlednění uzavřeného finančního ujednání ohledně LPVO COLUMVI je výsledek příznivější. Ústav má nicméně výhrady k extrapolaci údajů v ramenu komparátoru. Jejich zohlednění by pravděpodobně odhadovaný výsledek navýšilo.

Ve srovnání s kombinací Pola-BR (polatuzumab, bendamustin, rituximab) představuje hodnocená intervence při srovnatelné účinnosti vyšší náklady, ve srovnání s LP KYMRIAH při srovnatelné nebo mírně vyšší účinnosti nižší náklady a ve srovnání s LP YESCARTA při

nižší účinnosti nižší náklady. Srovnání s CAR-T přípravky (LP KYMRIA a LP YESCARTA) však mohou být ovlivněna finančními ujednáními u těchto přípravků (o jejichž případné výši nemá Ústav informaci).

Dle § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona č. 48/1997 Sb. a § 34 odst. 1 a odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav navrhnul stanovit tyto podmínky úhrady:

S

P: Glofitamab je hrazen v režimu monoterapie po jednorázovém předlčení obinutuzumabem v léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) po nejméně dvou liniích systémové léčby. Jedná se o pacienty v celkově dobrém klinickém stavu (ECOG 0-1). Léčba je hrazena do vyčerpání 12 cyklů terapie glofitamabem, do progresse onemocnění nebo do projevů nepřijatelné toxicity, dle toho, co nastane dříve.

Po posouzení předložených podkladů a následné rozpravě poradní orgán dospěl k následujícím závěrům.

Po projednání případu poradní orgán shledal stanovení maximální ceny a výše podmínek úhrady LPVO COLUMVI za souladné s veřejným zájmem, a většinou hlasů 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.

Poradní orgán rozhodl s vědomím toho, že difúzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je život zkracující onemocnění se zásadním vlivem na snížení kvality života. Významně zkracuje očekávanou délku života, přičemž u posuzované cílové skupiny pacientů (medián věku 66 let s očekávanou dobou dožití přes 15 let u mužů a téměř 19 let u žen) může život významným způsobem zkracovat na méně než rok (dle registrační studie v mediánu na 11,5 měsíců), tj. dokonce o více než 95 %. Z důkazů ve spise vyplynulo, že byt je bezpečnostní profil terapie LPVO COLUMVI kvalitativně obdobný profilu bezpečnosti CAR-T terapie, disponuje méně vyjádřenou hematologickou toxicitou a syndromem z uvolnění cytokinů. Rovněž ve srovnání s imuno-chemoterapií i s režimem PolaBR, je u LPVO COLUMVI nižší výskyt závažné hematologické toxicity. I když je k dispozici současný standard léčby, důkazy k posuzovanému LPVO naznačují potenciál k prodloužení života i k udržení kvality života oproti hrazené imuno-chemoterapii díky benefitu v parametru dosažení kompletní remise a objektivní odpovědi na léčbu, přežití bez progresse, jelikož snižuje pravděpodobnost progresse onemocnění a úmrtí oproti dosavadní standardní imuno-chemoterapii. Poradní orgán se shoduje s názorem odborníků, že uvedený benefit lze považovat za klinicky významný. K vyslovenému doporučení Poradního orgánu rovněž přispívá i fakt, že LPVO COLUMVI může být aplikován pacientovi i v situaci, kdy již možnost první a druhé linie léčby byly vyčerpány, zejména po léčbě přípravky ze skupiny CAR-T.

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. suk171852/2024 ze dne 22. 3. 2024.

K tomuto závěru ministerstvo dospělo zejména s ohledem na benefity, které LPVO COLUMVI nabízí při porovnání se současným standardem léčby, kdy kromě potenciálu k prodloužení života a k udržení si kvality života, umožňuje léčbu s méně vyjádřenou hematologickou toxicitou a syndromem z uvolnění cytokinů. K souhlasnému stanovisku přispěl i fakt, že LPVO COLUMVI může být pacientovi aplikován i v situaci, kdy byly vyčerpány možnosti první i druhé linie léčby, zejména pak po léčbě přípravky ze skupiny CAR-T.

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 MZDR 9406/2024-6/MIN/KAN vznikl převedením listinného dokumentu do elektronického dokumentu pod pořadovým číslem **4253200-000-240510105956**. Vzniklý dokument obsahem odpovídá vstupnímu dokumentu. Počet stran dokumentu: **8**

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

Konverzi provedl subjekt: Ministerstvo zdravotnictví, IČ: 00024341

Datum vyhotovení: **10.05.2024**

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>.



4253200-000-240510105956