STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Telefon:+420 272 185 111
Fax: +420 271 732 377
E-mail:posta@sukl.cz
Web: www.sukl.cz

Sp. zn. SUKLS67567/2022
Č. j. sukl172023/2022

Vyřizuje: Eva Forgáčová

Datum: 16. 8. 2022

Vyvěšeno dne: 16. 8. 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:

sanofi-aventis groupe
IČ: 403335938
54 rue La Boetie, 75008 Paris,
Francouzská republika
Zastoupenou:
sanofi-aventis s.r.o.
IČ: 44848200
Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6 – Vokovice
(dále jen „žadatel“)

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,
IČ: 47672234
Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

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: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna,
IČ: 47673036
Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3
Zastoupena:
Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.
IČ: 63830515
náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

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

t a k t o

Ústav na základě žádosti žadatele o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:**

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249551	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML
0249553	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML

(dále jen „SARCLISA“)

doručené dne **31. 3. 2022**, po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39a, § 39b, § 39c odst. 4 a § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. stanovuje léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249551	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 12 575,36 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
0249551	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML

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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 12 213,23 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 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. 3 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.“) **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (o stavu výkonnosti 0-2 dle ECOG), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např. daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progrese, např. pro intoleranci pacientem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

3. stanovuje léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249553	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 62 854,84 Kč.**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 4 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

4. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249553	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML

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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 61 066,12 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 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. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovuje** uvedenému léčivému přípravku **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (o stavu výkonnosti 0-2 dle ECOG), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např. daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progrese, např. pro intoleranci pacientem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

První dočasná úhrada bude v souladu s ustanovením § 39d odst. 3 a s přihlédnutím k ustanovení § 39h odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění stanovena na dobu 3 let ode dne vykonatelnosti rozhodnutí.

Odůvodnění

Dne **31. 3. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady léčivých přípravků SARCLISA.

Doručením žádosti žadatele tak bylo zahájeno správní řízení **sp. zn. SUKLS67567/2022.**

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhovat důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 15 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě (dne **14. 4. 2022**) obdržel Ústav doplňující podání žadatele.
Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **13. 4. 2022** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl77645/2022 cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady.

Dne **14. 4. 2022** Ústav požádal Českou hematologickou společnost ČLS JEP (ČHS) o odborné stanovisko k otázce terapeutických režimů užívaných v klinické praxi u *dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie* ve specializovaných centrech v reálné české klinické praxi a k odhadu počtu pacientů vhodných k podání kombinačního režimu isatuximab + pomalidomid + dexamethason. Konkrétně Ústav uvedl následující dotazy:

1) Z registrovaných režimů jsou žadatelem navrhovanou cílovou skupinu pacientů s RRMM po nejméně dvou liniích terapie, u nichž nelze použít režim zahrnující lenalidomid ani režim zahrnující inhibitor proteazomu, trvale hrazeny režimy pomalidomid + dexamethason (Pd) a daratumumab v monoterapii. K režimu naposledy uvedenému (daratumumab v monoterapii) se odborná společnost v minulosti vyjádřila, že se v klinické praxi v podstatě nepoužívá. Je tato informace (tj. že se daratumumab v monoterapii v české klinické praxi téměř nepoužívá nebo jen ve výjimečných případech) platná i nyní, tj. v roce 2022?

2) Jsou podle názoru odborné společnosti relevantní další režimy kromě kombinace Pd či, případně, daratumumabu? (Za relevantní Ústav považuje režimy dostupné a běžně používané u cílové skupiny pacientů v dané indikaci, které jsou trvale hrazené postupy z prostředků veřejného zdravotního pojištění.) Pokud ano, Ústav žádá o specifikace a uvedení jejich (přibližné) procentuální zastoupení v klinické praxi.

3) Přínos režimu IsaPd nebyl hodnocen u pacientů s refrakteritou na terapii namířenou proti CD-38 (což je kromě isatuximabu rovněž daratumumab či elotuzumab). Použití IsaPd v české klinické praxi tak přichází v úvahu pouze pro pacienty nevhodné či netolerující jinou hrazenou anti-CD38 terapii (daratumumabem – tj. u nichž bylo nutné podání daratumumabu ukončit z důvodů toxicity či intolerance, nikoli z důvodu progrese onemocnění), nebo touto anti-CD38 terapií dosud neléčené.
Kolik takových pacientů vhodných k léčbě režimem IsaPd lze dle názoru odborné společnosti očekávat ročně? Jaký bude ve skupině pacientů vhodných k léčbě režimem IsaPd v klinické praxi podíl dosud anti-CD38 léčbou neléčených a jaký podíl již anti-CD38 léčbou předléčených (u nichž musela být terapie ukončena z jiného důvodu než progrese onemocnění)?

Dne **19. 5. 2022** Ústav obdržel stanovisko ČHS (vloženo do spisu dne 20. 5. 2022 pod č. j. sukl104591/2022), ve kterém uvádí následující odpovědi na dotazy Ústavu:

Ad 1)
ČHS uvádí, že informace je platná a čím více účinných režimů bude k dispozici obecně, tím bude ještě platnější. Během několika let se monoterapie daratumumabem již nebude vůbec používat. Z registru České myelomové skupiny vyplývá, že jeho použití má již sestupný trend, neboť se daratumumab používá v trojkombinacích v časnějších léčebných liniích. Obecně po zavedení isatuximabu do léčby použití daratumumabu v monoterapii nebude dávat smysl. ČHS dodává, že platí její předchozí vyjádření, že dvojkombinace Pd, případně trojkombinace IsaPd je na základě dostupných dat pro pacienty terapeuticky výhodnější než monoterapie daratumumabem.

Ad 2)
Dle názoru ČHS vzhledem k refrakteritě na lenalidomid a inhibitory proteazomu nepřipadají v úvahu jiné režimy než na bázi pomalidomidu, neboť zatím nejsou dostupné vysoce účinné režimy u nemocných refrakterních na lenalidomid bez imunomodulačního léku (anti-CD38 – karfilzomib-dexamethason). Režim Pd je tedy nyní významně používaný režim ve 3. a 4. linii léčby dle dat RMG

(za rok 2020-2021). Pokud by v omezení nebyla refrakterita na bortezomib, byl by relevantním srovnávacím režimem i PVd (pomalidomid-bortezomib-dexamethason).

Ad 3)
ČHS se domnívá, že Ústav jako regulační úřad nemá omezovat použití jakékoliv kombinace nad rámec, který je odborně a vědecky akceptovaný. Zásadní koncept při léčbě mnohočetného myelomu je rotace léčebných kombinací, tj. léky při jejichž použití došlo k progresi nemají být použité v následné léčbě. Ale mnohočetný myelom je onemocnění sestávající z různých klonů a daná léčba je efektní jen na určité subklony, tedy při následující progresi převažuje již jiný subklon či subklony. Jsou opět citlivé na ob jednu linii dříve podávanou léčbu, neboť v čase došlo k jejich selekci a zmnožení. Toto je základní princip rotace léků u víceklonálních onemocnění kam myelom patří.

ČHS upozorňuje, že mechanismus účinku obou známých anti-CD38 monoklonálních protilátek není stejný. Daratumumab je jako zástupce anti-CD38 terapie v klinickém vývoji nejdále se schválením v několika indikacích/kombinacích, nicméně isatuximab, který cílí na zcela jiný epitop molekuly CD38, je také velmi slibným lékem. Co se týče předléčenosti anti-CD38 terapií, není tedy důvod nepoužít daratumumab či isatuximab následně.
V reálné praxi v ČR v roce 2022 je místo daratumumabu nyní v 2. linii (Dara Rd; Dara Vd) a místo pro isatuximab u daratumumabem předléčených nemocných obecně ve 4. linii. ČHS věří, že v roce 2023 bude režim Dara Rd v první linii, a tedy režimy s isatuximabem a předléčeností daratumumabem nejdříve ve 3. linii.
ČHS dále upozorňuje, že Ústavem zmíněný elotuzumab cílí jiným směrem, je to imunostimulační humanizovaná, IgG1 monoklonální protilátka specificky zaměřena na protein SLAMF7 („Signaling lymphocyte activation molecule family member“), který je silně exprimován na buňkách mnohočetného myelomu nezávisle na cytogenetických abnormalitách a též na „natural killer“ buňkách (NK) a dalších imunitních buňkách. Má zcela jiný mechanismus účinku a nejde jej dávat do jakékoliv souvislosti s anti-CD38 monoklonálními protilátkami.

ČHS tedy nesouhlasí s názorem Ústavu (že použití IsaPd v české klinické praxi tak přichází v úvahu pouze pro pacienty nevhodné či netolerující jinou hrazenou anti-CD38 terapii.
ČHS doporučuje, aby nemocní předléčení daratumumabem nebyly obecně vyřazeni z možnosti použít jinou anti-CD38 monoklonální protilátku v pozdějších liniích léčby. Bylo by to velmi diskriminující s ohledem na velmi efektivní kombinace s isatuximabem, které jsou pro léčbu potřebné. ČHS dále doporučuje, aby nemocní refrakterní na antiCD-38 monoklonální protilátku nemohli být léčení jinou podobnou protilátku v následující léčebné linii.

Počty nemocných vhodných k léčbě režimem IsaPd ročně: 55

- Podíl dosud anti-CD38 léčbou neléčených: 20
- Podíl již anti-CD38 léčbou předléčených u nichž musela být terapie ukončena z jiného důvodu než progrese onemocnění: 15
- Podíl již anti-CD38 léčbou předléčených u nichž musela být terapie ukončena

z důvodu progrese onemocnění, ne však v právě ukončené léčebné linii): 20

- Podíl již anti-CD38 léčbou předléčených u nichž musela být terapie ukončena z důvodu progrese onemocnění v právě ukončené léčebné linii: 0

K podání odborné společnosti Ústav shrnuje:

- *Ústav akceptuje vyjádření odborné společnosti, že monoterapie daratumumabem není běžně užívaným režimem v terapii mnohočetného myelomu, jelikož daratumumab je běžně užíván v rámci režimů kombinačních*
- *Ústav bere na vědomí, že odborná společnost chápe posuzovaný kombinační režim isatuximab + pomalidomid + dexamethason jako přínosný a potřebný zejména pro pacienty refrakterní na lenalidomid a inhibitory proteazomu, u nichž je nyní běžně užívaným režimem kombinace pomalidomid + dexamethason (Pd). U pacientů bez refrakterity na bortezomib by dle stanoviska odborné společnosti byl relevantním komparátorem rovněž režim pomalidomid + bortezomib + dexamethason (PVd). K tomu Ústav uvádí, že jelikož žadatel v podmínkách úhrady vymezuje cílovou skupinu pacientů jako pacienty „u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu" není režim s bortezomibem (PVd) relevantním komparátorem.*
- *K námitce odborné společnosti, že „Ústav jako regulační úřad nemá omezovat použití jakékoliv kombinace nad rámec, který je odborně a vědecky akceptovaný" i v souvislosti s tím, že mnohočetný myelom po změně modality léčby může být v následné linii opět citlivý na modalitu již použitou v některé z předchozích linií, Ústav uvádí, že podmínky úhrady jsou stanoveny nejen s ohledem na znění léčebných doporučení, ale zohledňují i další parametry posuzované terapie. Např. v řízeních o stanovení dočasné úhrady s přiznáním statutu vysoké inovativnosti (VILP) je indikační omezení formulováno tak, aby byly navrhované podmínky vysoké inovativnosti (v tomto případě podmínky ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění) pro vymezenou indikaci / linii léčby / cílovou skupinu pacientů přezkoumatelně a jednoznačně splněny. V případě posuzovaného kombinačního režimu ixazomib + pomalidomid + dexamethason pak registrační studie ICARIA-MM (ze které byli vyloučeni pacienti refrakterní k léčbě anti-CD38, viz Attal, 2019: „Patients were excluded if they were refractory to previous treatment with an anti-CD38 monoclonal antibody"[5]) poskytuje údaje potřebné k přiznání statutu VILP pouze pro pacienty bez refrakterity na předchozí terapii anti-CD38 protilátkou (viz též část „Komparativní účinnost a bezpečnost" a „Posouzení inovativnosti".*

  K uvedenému Ústav doplňuje, že v tomto správním řízení mu nebyly předloženy relevantní klinické podklady umožňující přezkoumatelnou kvantifikaci přínosu terapie posuzovaným režimem IsaPd (oproti Pd) u podskupiny pacientů v předchozí léčbě předléčených daratumumabem (do progrese onemocnění, tj. daratumumab-refrakterních). K tomuto Ústav upozorňuje, že rovněž odborníci kontaktovaní např. britskou agenturou NICE jsou toho názoru, že posuzovaný režim bude v klinické praxi podáván pacientům, kteří nejsou refrakterní na daratumumab („The clinical experts explained that they would consider using isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone for people who had previous treatment

with an anti-CD38 antibody such as daratumumab, but only if that treatment was stopped for reasons other than disease progression.")[15].
Ústav odborné společnosti děkuje za odborný odhad počtu pacientů vhodných k léčbě isatuximabem a odkazuje v této věci na část „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet".

Dne **6. 6. 2022** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v předložení klinické evidence a farmakoekonomických analýz a usnesením č. j. sukl118884/2022 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **16. 6. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení na 40 dní z důvodu časově náročné přípravy odpovědi na výzvu k součinnosti.

Dne **17. 6. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl128116/2022 správní řízení přerušil ode dne doručení tohoto usnesení o přerušení správního řízení do doby předložení podkladů požadovaných ve výzvě k součinnosti ze dne 6. 6. 2022, nejpozději do dne 31. 7. 2022.

Dne **24. 6. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti. Část podání byla označená jako obchodní tajemství, Ústav ji proto nezveřejnil.
V rámci svého podání žadatel rovněž uvádí, že Ústav nekalkuloval výši úhrady správně na základě dostupných referencí (a přikládá fakturu z Nizozemska a prohlášení o neobchodovanosti posuzovaného léčivého přípravku na Kypru).

Ústav se k podání blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Ústav dále uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 24. 6. 2022 (č. j. sukl134722/2022, sukl134752/2022) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 správního řádu.

Nizozemsko
Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 6. 5. 2022, prokazuje ceny výrobce léčivých přípravků SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML ve výši 488,00 EUR a SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML ve výši 2 438,00 EUR v Nizozemsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 12. 4. 2022. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav ceny výrobce prokázané účastníkem řízení.

Kypr
K tomu Ústav uvádí, že účastníkem předložené potvrzení o neobchodování léčivého přípravku SARCLISA na kyperském trhu má charakter čestného prohlášení a bez dalšího dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dostatečně neprokazuje opak zjištění Ústavu. Pro prokázání neobchodování léčivého přípravku je nutno předložit Ústavu průkazný doklad o

neobchodování léčivého přípravku v dané zemi, např. data z IMS databáze, potvrzení distributora, případně potvrzení místní autority. Vzhledem k tomu, že účastník řízení takové důkazy nepředložil, vyhodnotil Ústav předložený cenový certifikát jako neprůkazný.
Dále k uvedenému Ústav doplňuje, že nové stanovení maximální ceny a úhrady (se zohledněním faktur dodaných žadatelem pro Nizozemsko) bylo vloženo do spisu dne 4. 7. 2022 pod č. j. sukl141277/2022.

Dne **27. 6. 2022** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 24. 6. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **1. 7. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující doplnění k odpovědi na výzvu k součinnosti.
Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne **4. 7. 2022** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl141277/2022.

Dne **15. 7. 2022** Ústav vydal hodnotící zprávu, č. j. sukl148123/2022, ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl148134/2022. 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 obdržel níže uvedené podání účastníků řízení.

Dne **29. 7. 2022** Ústav obdržel podání účastníka řízení Svaz. Účastník Svaz uvádí, že Ústav navrhuje stanovit podmínky úhrady i přes skutečnosti, že posuzovaný léčivý přípravek více než jedenáctkrát přesahuje hranici ochoty platit a žadatel k hodnocení nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu nepředložil návrh finančního ujednání v režimu obchodního tajemství, přitom tak bylo učiněno v rámci hodnocení zahraničních agentur (NICE, SMC). Ústavu je tato skutečnost známa, přesto k předložení ujednání žadatele nevyzval. Účastník Svaz uvádí, že v této věci žadatele oslovil, ten však s odkazem na zhodnocení Ústavu a návrh stanovení úhrady nabídku nepředložil. Dále účastník řízení Svaz bere Ústavem uvedené hodnocení na vědomí a pouze konstatuje, že celkové náklady na všechny léčivé přípravky, určené k léčbě mnohočetného myelomu, označené v rozhodnutí symbolem „S“, které jsou účtovány jako zvlášť účtované přípravky zdravotní pojišťovně pouze specializovanými pracovišti, a to na základě smlouvy uzavřené mezi poskytovatelem a plátcem, dosahovaly výše přes 105 mil. Kč v roce 2021 pouze u jedné ze zaměstnaneckých zdravotních pojišťoven, která v tomto období zajišťovala úhradu péče pro 12 % ze všech pojištěnců. Navýšení celkových nákladů na centrovou léčbu mnohočetného myelomu o více jak 15 % v prvním roce jen jediným léčivým přípravkem se tak z pohledu celkových úhrad alokovaných pro hematologickou léčbu jeví jako vysoké a není v souladu s veřejným zájmem, neboť ohrožuje stabilitu systému veřejného zdravotního pojištění. Vhodným řešením by dle názoru účastníka Svaz byla výzva k doložení takových smluvních ujednání mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami,

která by v rámci obchodního tajemství zajišťovala akceptovatelnou výši dopadu do rozpočtu po vzoru zahraničních agentur. Účastník Svaz proto žádá Ústav, aby žadatele k předložení ujednání vyzval.

Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku SARCLISA (v kombinovaném režimu IsaPd), není s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady. Výše dopadu na rozpočet, resp. nákladů na vysoce inovativní léčivý přípravek, po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady je poté dále upravena dle ustanovení § 39d odst. 6 tohoto zákona. Skutečnost, že v rámci hodnocení zahraničních agentur (NICE, SMC) mohlo být v režimu obchodního tajemství uzavřeno cenové ujednání rovněž není rozhodnou skutečností pro posouzení a stanovení první dočasné úhrady ve správním řízení vedeném dle zákona o veřejném zdravotním pojištění. Požadavek účastníka Svaz na vyzvání žadatele k předložení předmětných smluv Ústav proto nepovažuje za relevantní, neboť uzavření takových smluv není nutnou podmínkou pro stanovení dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku dle zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav dále dodává, že z podání účastníka Svaz lze dovodit, že k uzavření smlouvy mezi účastníkem Svaz a žadatelem nedošlo, neboť nebyla učiněná ani nabídka, Ústavu tak není jasné, k předložení jaké smlouvy by měl žadatele vyzvat. Ústav v obecné rovině uvádí, že uzavření smlouvy je soukromoprávní akt, kterým smluvní strany projeví vůli upravit svá vzájemná práva a povinnosti, přičemž Ústav, i když je regulátorem cen a úhrad, není oprávněn do toho jakkoliv zasahovat. Je tedy čistě na smluvních stranách, jestli smlouvu uzavřou či nikoli. Ústav však upozorňuje, že pokud náklady z prostředků zdravotního pojištění vynaložené na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady přesáhnou výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, žadatel bude povinen zajistit úhradu částky, o kterou náklady přesáhly částku podle analýzy dopadu do rozpočtu, a to uzavřením smlouvy o kompenzaci nákladů se všemi zdravotními pojišťovnami.

K samotné analýze výše dopadu do rozpočtu účastník Svaz uvádí, že v Ústavem uvedené podobě ji nelze považovat za dostatečný podklad pro naplnění skutečností stanovených ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro určení jednoznačné výše limitu je nezbytné, aby Ústav ve svém hodnocení uvedl předpokládané farmakologické náklady na samotný léčivý přípravek. Není tedy dostačující forma uvedená v hodnocení, která uvádí souhrnné náklady na hodnocený kombinační režim IsaPd a náklady na hodnocenou intervenci pro potřeby uzavření ujednání dle uvedeného ustanovení zákona neobsahuje. Z uvedených důvodů účastník Svaz žádá Ústav o vydání nové hodnotící zprávy, která doplní chybějící náležitosti hodnocení.

Ústav k tomu uvádí, že z metodiky SP-CAU-027 Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet vyplývá, že s ohledem na zvolenou perspektivu plátce by měly být identifikovány všechny relevantní náklady v souvislosti s použitím hodnocené a srovnávané intervence. Relevantními náklady jsou pouze náklady přímé (farmaceutické, tak i nefarmaceutické), prokazatelně vynakládané ze

zdravotního pojištění v souvislosti s předmětným onemocněním. Ústav proto při posuzování analýzy dopadu na rozpočet považuje za nezbytné zohlednit všechny relevantní náklady. Z analýzy dopadu na rozpočet předložené žadatelem a posouzené Ústavem v hodnotící zprávě vyplývá, že v analýze dopadu na rozpočet byly zahrnuty pouze farmaceutické náklady na hodnocenou a srovnávanou intervenci (ostatní náklady žadatel v předložené analýzy dopadu na rozpočet zanedbal, neboť se v tomto smyslu jednalo o zjednodušení bez významnějšího vlivu na výsledek).
Ústav si je současně vědom, že pro naplnění skutečností vyplývajících z ustanovení § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním „Náklady z prostředků zdravotního pojištění vynaložené na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku poskytovaného pojištěncům po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady nesmí přesáhnout výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, která byla podkladem pro rozhodnutí Ústavu. V opačném případě je držitel rozhodnutí o registraci povinen zajistit úhradu částky, o kterou náklady přesáhly částku podle analýzy dopadu do rozpočtu“, je v případě hodnocení vysoce inovativního léčivého přípravku podstatná pro plátce právě interpretace výsledku analýzy dopadu na rozpočet s uvedením disagregovaných nákladů na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku poskytovaného pojištěncům.
Ústav v této souvislosti obdržel ze strany žadatele dne 1. 8. 2022, tj. po vydání hodnotící zprávy, doplňující podklady obsahující podrobnou interpretaci výsledku analýzy dopadu na rozpočet, vč. disagregace farmaceutických nákladů na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku.
Ústav proto v rámci předmětného rozhodnutí prezentuje v části „Analýza dopadu na rozpočet“ Tabulku: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (viz str. 40), ve které jsou v souladu s ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění zohledněny disagregované farmaceutické náklady na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku.

Dne **1. 8. 2022** Ústav obdržel podání účastníka řízení VZP. Účastník řízení VZP uvádí, že žadatel je povinen zajistit úhradu částky, o kterou náklady u hodnocené intervence přesáhnou částku podle analýzy dopadu na rozpočet, která byla podkladem pro rozhodnutí Ústavu. Na základě této skutečnost účastník VZP žádá Ústav o exaktní uvedení výše nákladů léčivého přípravku SARCLISA, která je směrodatná pro naplnění dikce zákona v závěru hodnocení. Účastník VZP dále doplňuje, že před hodnocením Ústavu byl žadatelem osloven ve věci limitace nákladů na předmětný léčivý přípravek. Dle předloženého návrhu, který byl kalkulován na 3 roky (1. dočasná úhrada) je zřejmé, že náklady v analýze dopadu na rozpočet uvedené v hodnotící zprávě a akceptované Ústavem, jsou výrazně nadhodnocené (jedná se o navýšení kumulativních nákladů na podílu účastníka VZP v horizontu 3 let o více než 150 mil. Kč). Účastník VZP žádá Ústav o jednoznačnou argumentaci, na základě jakých relevantně podložených analýz ze strany Ústavu byl dopad na rozpočet posouzen a současně jak došlo k jeho ověření.
Účastník VZP dále uvádí, že v případě přiznání úhrady léčivému přípravku SARCLISA bez uzavření smluv o sdílení rizik hrozí ohrožení stability systému veřejného zdravotního pojištění. Názorně účastník VZP uvádí, že v porovnání s průměrným farmakologickým nákladem na léčbu pacienta v diagnostické skupině mnohočetný myelom, který v letech 2019, 2020 a 2021 pro účastníka VZP činil 432 495 Kč, 556 897 Kč a 600 436 Kč, resp. představuje farmakologický náklad na roční léčbu pacienta léčivým přípravkem SARCLISA 3 222 943,71 Kč navýšení o 537 % vzhledem k průměrnému farmakologickému nákladu na léčbu mnohočetného myelomu v roce 2021. Ve srovnání

s průměrný nákladem na skutkově obdobné případy je náklad na roční léčbu léčivým přípravkem SARCLISA o více než 500 % vyšší než průměrný náklad na roční léčbu lenalidomidem a o více než 200 % vyšší než průměrný náklad na roční léčbu daratumumabem.

Ústav s ohledem na vyjádření účastníka VZP odkazuje na své vyjádření výše, uvedené k obsahově obdobnému vyjádření účastníka Svaz ze dne 29. 7. 2022. S odkazem na ustanovení § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění byly v rámci předmětného rozhodnutí v části „Analýza dopadu na rozpočet" zohledněny disagregované farmaceutické náklady na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku (viz str. 40). Dále Ústav uvádí, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku SARCLISA (v kombinovaném režimu IsaPd). S ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění tak není prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Výše dopadu na rozpočet, resp. nákladů na vysoce inovativní léčivý přípravek, po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady je poté dále upravena dle ustanovení § 39d odst. 6 tohoto zákona.
Ústav dále uvádí, že pokud byl účastníkovi VZP ze strany žadatele předložen návrh limitace nákladů na předmětný léčivý přípravek (jak sám uvádí), jedná se o podklad, který však nebyl součástí spisové dokumentace předmětného správního řízení, a proto ho Ústav nemohl v hodnotící zprávě posoudit, nebo se k němu jakkoliv vyjádřit (viz část „Návrh finančního ujednání ze strany držitele", kde Ústav již v hodnotící zprávě konstatoval, že žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním). Co se týče uzavírání smluv obecně, Ústav se k tomu vyjádřil v rámci vypořádání námitky účastníka Svaz.

Dne **1. 8. 2022** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém uvádí, že v první hodnotící zprávě, v části „*Výsledky a nejistota analýzy*" jsou uvedeny sumární náklady na režim IsaPd. S ohledem na praxi zdravotních pojišťoven (např. ve SŘ SUKLS48287/2022) při posuzování a uzavírání smluv o limitaci nákladů pro přípravky s dočasnou úhradou je požadováno, aby byly v hodnotící zprávě náklady na intervenci, pro níž bude uzavřen „budget cap", uvedeny samostatně a odděleně od nákladů celého režimu. Z toho důvodu žadatel předkládá disagregované náklady pro analýzu dopadu do rozpočtu, která vychází z identických podkladů a předpokladů jako reakce na výzvu k součinnosti ze dne 6. 6. 2022. Žadatel dodává, že celkový dopad do rozpočtu a analýza senzitivity se tímto upřesněním nezmění.

Ústav výše uvedené podání žadatele reflektoval v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet" tohoto rozhodnutí. Ústav v této souvislosti odkazuje dále na své vyjádření uvedené výše k podání účastníka Svaz ze dne 29. 7. 2022 a účastníka VZP ze dne 1. 8. 2022. Ústav tak na základě podkladů předložených žadatelem po hodnotící zprávě upravil v rámci předmětného rozhodnutí v části „Analýza dopadu na rozpočet" Tabulku: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele (viz str. 40), ve které jsou v souladu s ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění zohledněny disagregované farmaceutické náklady na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku. Ústav v této souvislosti pro úplnost uvádí, že tímto postupem nedochází ke změně závěrů uvedených v hodnotící zprávě, resp. výsledek dopadu

na rozpočet prezentovaný Ústavem v hodnotící zprávě není na základě žadatelem předložených podkladů ze dne 1. 8. 2022 dotčen.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. *Martin TG, Corzo K, Chiron M, Velde HV, Abbadessa G, Campana F, Solanki M, Meng R, Lee H, Wiederschain D, Zhu C, Rak A, Anderson KC. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab. Cells. 2019 Nov 26;8(12):1522. doi: 10.3390/cells8121522. PMID: 31779273; PMCID: PMC6953105.*
2. *Summary of Product Characteristics – SARCLISA. [Cit. 25. 4. 2022] Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf*
3. *Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, Delforge M, Hájek R, Schjesvold F, Cavo M, Goldschmidt H, Facon T, Einsele H, Boccadoro M, San-Miguel J, Sonneveld P, Mey U; EHA Guidelines Committee. Electronic address: guidelines@ehaweb.org; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 2021 Mar;32(3):309-322. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.014. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33549387.*
4. *Verelst SGR, Blommestein HM, De Groot S, Gonzalez-McQuire S, DeCosta L, de Raad JB, Uyl-de Groot CA, Sonneveld P. Long-term Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Analysis of the Dutch Population-based HAematological Registry for Observational Studies (PHAROS). Hemasphere. 2018 May 4;2(4):e45. doi: 10.1097/HS9.0000000000000045. PMID: 31723779; PMCID: PMC6746001. [Cit. 7. 4. 2022] Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746001/*
5. *Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Macé S, Corzo KP, Campana F, Le-Guennec S, Dubin F, Anderson KC; ICARIA-MM study group. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2096-2107. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5. Epub 2019 Nov 14. Erratum in: Lancet. 2019 Dec 7;394(10214):2072. PMID: 31735560.*
6. *Richardson PG, Perrot A, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, Leleu X, Schjesvold F, Moreau P, Dimopoulos MA, Huang JS, Minarik J, Cavo M, Prince HM, Malinge L, Dubin F, van de Velde H, Anderson KC. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2022 Mar;23(3):416-427. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00019-5. Epub 2022 Feb 10. Erratum in: Lancet Oncol. 2022 Apr;23(4):e161. PMID: 35151415.*

7. *Úmrtnostní tabulky muži, ženy, 2020. [Cit. 7. 4. 2022] Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-i09aftm7w4*
8. *Léčebné postupy v hematologii, 2022, Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (tzv. „Červená kniha"), [cit. 07. 04. 2022]. Dostupné z: https://www.hematology.cz/wp-content/uploads/2022/03/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha-2022-03-03.pdf*
9. *National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines. Multiple Myeloma, version 5.2022*
10. *Výňatek z tabulky terapeutických režimů užívaných u předléčeného mnohočetného myelomu, předloženo v rámci odvolání proti rozhodnutí Ústavu v řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS187256/2020 (č. j. sukl7937/2021)*
11. *Houghton K, Dimopoulos M, Lin PL, Guilloneau S, Bury D, Attal M, Richardson P, Delforge M. Health-Related Quality of Life in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone: Icaria-MM Study. Article in Blood · November 2019*
12. *Pourrahmat MM, Kim A, Kansal AR et al. Health state utility values by cancer stage: a systematic literature review. Eur J Health Econ **22,** 1275–1288 (2021). https://doi.org/10.1007/s10198-021-01335-8*
13. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, DDD léčivé látky isatuximab (L01FC02); [cit. 20. 5. 2022] Dostupné z: www.whocc.no*
14. *CADTH PCODR FINAL CLINICAL GUIDANCE REPORT. Clinical Report. ISATUXIMAB (SARCLISA). [Cit. 7. 4. 2022] Dostupné z: https://cadth.ca/isatuximab-sarclisa-multiple-myeloma-details*
15. *National Institute for Health and Care Excellence. Isatuximab with pomalidomide and dexamethasone for treating relapsed and refractory multiple myeloma. Technology appraisal guidance. Published: 18 November 2020. [cit. 4. 5. 2022] Dostupné z: www.nice.org.uk/guidance/ta658*
16. *SMC 2303 isatuximab 20mg/mL concentrate for solution for infusion (Sarclisa®) [cit. 4. 5. 2022] Dostupné z: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/isatuximab-sarclisa-full-smc2303/*
17. *Mikhael J, Belhadj-Merzoug K, Hulin C, Vincent L, Moreau P, Gasparetto C, Pour L, Spicka I, Vij R, Zonder J, Atanackovic D, Gabrail N, Martin TG, Perrot A, Bensfia S, Weng Q, Brillac C, Semiond D, Macé S, Corzo KP, Leleu X. A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. Blood Cancer J. 2021 May 12;11(5):89. doi: 10.1038/s41408-021-00478-4. PMID: 33980831; PMCID: PMC8116334.*
18. *Djebbari F, Rampotas A, Vallance G, Panitsas F, Basker N, Sangha G, Salhan B, Karim F, Al-Kaisi F, Gudger A, Ngu L, Poynton M, Lam HPJ, Morgan L, Yang L, Young J, Walker M, Tsagkaraki I, Anderson L, Chauhan SR, Maddams R, Soutar R, Triantafillou M, Prideaux S, Obeidalla A, Bygrave C, Basu S, Ramasamy K. Efficacy of Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed Myeloma: Results of a UK-Wide Real-World Dataset.*

Hemasphere. 2022 May 26;6(6):e738. doi: 10.1097/HS9.0000000000000738. PMID: 35651713; PMCID: PMC9148694.

19. *Djebbari F, Poynton M, Sangha G, Anderson L, Maddams R, Eyre TA, Vallance G, Basu S, Ramasamy K. Outcomes of anti-CD38 isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in five relapsed myeloma patients with prior exposure to anti-C38 daratumumab: case series. Hematology. 2022 Dec;27(1):204-207. doi: 10.1080/16078454.2022.2028978. PMID: 35134321.*
20. *van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. Value Health. 12, 2012, 5.*
21. *Odpověď odborné společnosti – Česká hematologická společnost (ČHS) ze dne 19. 5. 2022, č. j. sukl104591/2022*
22. *Cenové reference a metodiky pro stanovení maximální ceny a úhrady vložené do spisu dne 4. 7. 2022 pod č. j. sukl141277/2022*

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

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

Isatuximab patří (obdobně jako daratumumab) mezi monoklonální protilátky cílené na transmembránový glykoprotein CD38 (se podílí na regulaci migrace, přenosu signálů a receptory-mediované adheze). Na nemaligních buňkách myeloidní a lymfoidní řady má CD38 za normálních podmínek nízkou expresi. Naopak na plazmatických buňkách a buňkách mnohočetného myelomu (MM) je jeho exprese vysoká. Protilátky cílené na CD38 zabíjejí nádorové buňky přes Fc-dependentní imunitní efektorové mechanismy zahrnující na komplementu závislou cytotoxicitu (*complement-dependent cytotoxicity, CDC*), na protilátkách závislou buňkami-zprostředkovanou cytotoxicitu (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC*), na protilátkách závislou buněčnou fagocytózu (*antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP*) a apoptózu. Posední tři z uvedených mechanismů závisí na interakci Fc regionu protilátky a Fc-gama receptory (FcγRs) exprimované na imunitních receptorových buňkách. Stojí za zmínku, že rozdíly v epitopech anti-CD38 protilátek vedou k rozdílům v jejich schopnostech indukovat CDC, ADCC, ADCP či apoptózu (Isatuximab je jedinou anti-CD38 protilátkou, která je schopna indukovat apoptózu přímo). CD38 protilátky mohou rovněž zlepšit protinádorovou imunitu organismu (eliminací regulačních T-lymfocytů, regulačních B-lymfocytů a myeloidních supresorových buněk) (viz Martin et al, 2019)[1].

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

V tomto správním řízení je žádáno o úhradu kombinační terapie (isatuximab + pomalidomid + dexamethason, dále též „IsaPd“) *k léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie*.

Uvedená indikace je jednou z registrovaných indikací léčivého přípravku SARCLISA[2].

Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

Charakteristika onemocnění

Mnohočetný myelom (MM) je malignitou z plasmatických buněk, tvoří asi 1 % - 1,8 % všech diagnostikovaných malignit a je druhou nejčastější hematologickou malignitou (odhad incidence v Evropě činí asi 4,5-6,0 případů / 100 000 / ročně). I přes významná zlepšení přežívání pacientů, ke kterému došlo v posledních 20 letech, má pouze 10 %-15 % pacientů očekávanou dobu přežití non-inferioritní ve srovnání s očekávanou dobou přežití běžné populace (viz Dimopoulos, 2021)[3].

Jak dokládá retrospektivní analýza nizozemského populačního registru observačních studií (PHAROS) (viz Verelst, 2018)[4], s každou následující linií léčby se zkracuje medián přežití bez progrese léčených pacientů s MM („*The median follow up for PFS from the first treatment line was 38.8 months (95% CI: 36.4–44.0 months). The median PFS in the first treatment line was 18.0 months (95% CI: 16.3–18.9 months). In subsequent treatment lines, the median PFS decreased to 8.9 months (95% CI: 7.9–9.7 months), 6.4 months (96% CI: 5.5–7.2 months), and 4.7 months (95% CI: 3.8–5.6 months) following the initiation of the second, third, and fourth treatment lines, respectively*“), a samozřejmě rovněž naděje na celkové přežití se snižuje progresivně od okamžiku zahájení každé další následné léčby („*The median follow-up for OS from the first treatment line was 62.4 months ... The median OS was 37.5 months (95% CI: 34.8–41.8 months), 19.7 months (95% CI: 17.2–22.9 months), 13.9 months (95% CI: 10.5–16.6 months), and 9.2 months (95% CI: 6.2–12.3 months) for patients receiving first, second, third, and fourth treatment lines in or after 2008, respectively*“)[4]. Jelikož posuzovaný kombinační režim (IsaPd) je určen pro pacienty s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem (RRMM) předléčené nejméně dvěma liniemi terapie, jsou pro posouzení relevantního stádia onemocnění rozhodující zejména výstupy popsané v registrační studii ICARIA – MM (Attal, 2019[5] a Richardson, 2022[6]) pro komparátorové rameno (léčené režimem pomalidomid + dexamethason, PomDex, který je rovněž dostupný a trvale hrazený pacientům v české klinické praxi). Pro tyto pacienty s mediánem věku 66 let (Attal, 2019) bylo dosaženo **mediánu celkového přežití 17,7 měsíců** (Richardson, 2022[6]). Podle úmrtnostních tabulek přitom činí očekávaná délka života pro osoby ve věku 66 let cca 15,5 roku u mužů a cca 18,3 let u žen (viz Úmrtnostní tabulky za rok 2020)[7]. Onemocnění relabujícím / refrakterním mnohočetným myelomem u pacientů předléčených alespoň dvěma předchozími terapiemi, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu, je tedy vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života z více než 15 let na necelých 18 měsíců (a je splněna podmínka ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění („*Za vysoce inovativní lze označit léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, kterým se rozumí … onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.*“).

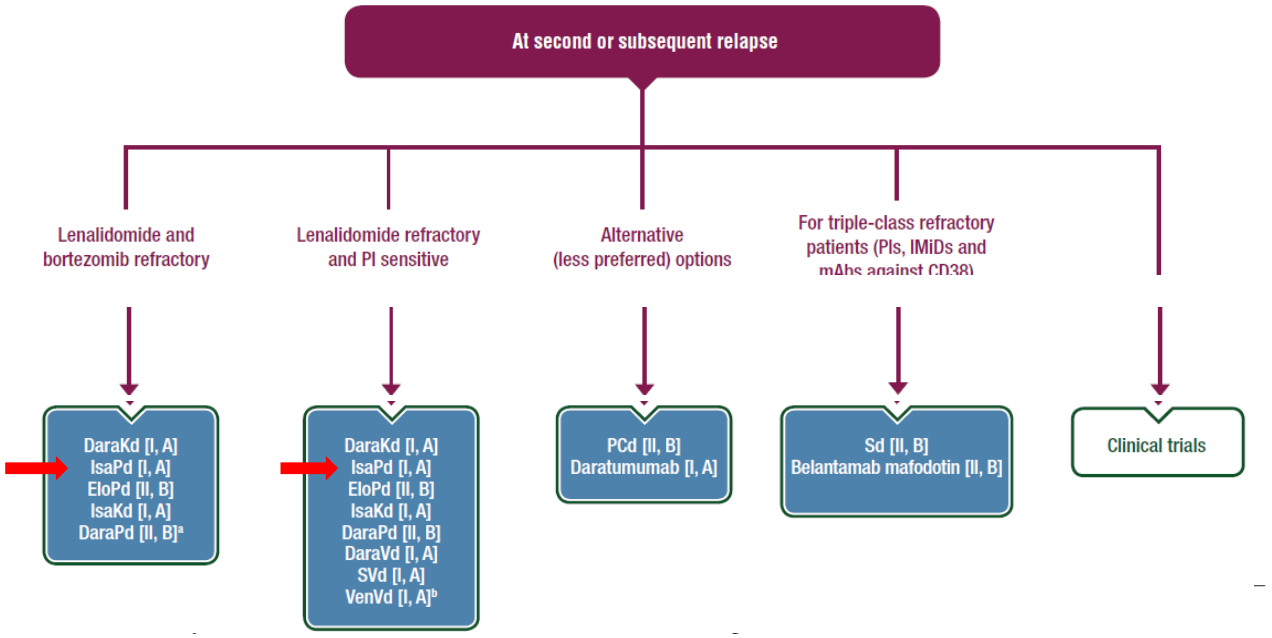
Postavení přípravku v managementu léčby

V aktuálním doporučení **Červené knihy (2022)**[8] je pro léčbu relapsu po 1.-3. linii zejména uvedeno, že léčba relapsu musí odpovídat stavu pacienta a toleranci další léčby a že se nejlépe uplatní trojkombinace léčiv. (S výjimkou vysoce agresivních až fulminantních relapsů, kde je vhodné přikročit ihned k vysoko dávkované chemoterapii; či u nepříznivých forem s časným relapsem po

první autologní transplantaci, kde je možné zvážit u mladších jedinců i možnost využití alogenní transplantace.)

K užití isatuximabu je uvedeno (hodnocená indikace je podtržena) *„Isatuximab je indikovaný s pomalidomidem a dexametazonem u nemocných, kteří absolvovali alespoň 2 předchozí terapie včetně lenalidomidu a inhibitoru proteazomu a jejichž onemocnění progreduje během poslední terapie. Isatuximab je indikovaný s karfilzomibem a dexametazonem u pacientů, kteří byli léčeni alespoň 1 linií léčby.“*

Podle doporučení Evropské společnosti pro lékařskou onkologii (**ESMO, 2021**)[3] jsou alternativy léčby druhého a dalšího relapsu (tj. po dvou a více liniích léčby) následující:



daratumumab/bortezomib/dexametnason, SVd – selinexor/bortezomib/dexametnason, VenVd* – venetoklax/bortezomib/dexamethason. (Režimy bez trvalé úhrady jsou označeny *)*

Jak vyplývá ze schématu výše, kombinace IsaPd je doporučována jak u pacientů refrakterních na lenalidomid i bortezomib, tak i u pacientů refrakterních pouze na lenalidomid (a senzitivních na inhibitor proteazomu). U naposled uvedené podskupiny pacientů (refrakterních pouze na lenalidomid) je k dispozici trvale hrazený trojkombinační režim DaraVd (úhrada pro tuto podskupinu však není požadována).

K tomu Ústav doplňuje následující:

Do registrační studie ICARIA-MM byli zařazováni pacienti, kteří neodpovídali na léčbu lenalidomidem a inhibitorem proteazomu (PI), tj. bortezomibem, karfilomibem nebo ixazomibem („*Non-response to therapy included progression on or within 60 days, intolerance to lenalidomide or the proteasome inhibitor, or disease progression within 6 months after achieving at least a partial response*[5].“). Jelikož standardními a trvale hrazeným režimy první linie léčby MM jsou kombinační režimy na bázi bortezomibu (pro pacienty vhodné i nevhodné k autologní transplantaci), je léčba bortezomibem většinou vyčerpána již v první linii léčby (a s ohledem na toxicitu je možnost opakovaného podání bortezomibu spíše výjimečná). Co se týče možnosti

podání režimu s dalšími PI – z těchto je u nás hrazený karfilzomib v režimu Kd, nicméně tento režim již není uveden v platných doporučeních (které zmiňují pouze režimy trojkombinační) a navíc jeho úhrada je omezena pouze na pacienty bez rezistence na bortezomib.
Co se týče použití lenalidomidu – ten je v české klinické praxi základem kombinačních režimů druhé linie – a jelikož je hrazen do progrese onemocnění (a proto v naprosté většině případů dojde k progresi ještě na léčbě lenalidomidem), nepřipadá jeho opětovné použití v následné (tj. zejména třetí) linii pro klinickou praxi v úvahu.
S ohledem na výše uvedené lze očekávat, že naprostá většina pacientů v české klinické praxi bude po 2 absolvovaných předchozích liniích vykazovat refrakteritu na lenalidomid, podání inhibitoru proteazomu bude omezeno buď rovněž refrakteritou onemocnění nebo toxicitou terapie.
V této souvislosti je vhodné připomenout, že přes 90 % pacientů ze studie ICARIA-MM bylo refrakterních na lenalidomid, cca 76 % na PI a asi 70 % na obě modality (lenalidomid i PI).
Proto Ústav došel k závěru, že složení pacientů zařazených do studie ICARIA-MM[5] (s ohledem na předléčenost „základními prvky“, tj. lenalidomidem a bortezomibem a refrakteritu na tuto terapii) odpovídá složení pacientů předléčených trvale hrazenými režimy (pro 1.-3. linii) v české klinické praxi.

Podle aktuálních amerických doporučení National Comprehensive Cancer Network **NCCN (Multiple Myeloma,** version 5.2022)[9] jsou po nejméně dvou liniích léčby doporučovány následující možnosti:

Preferované režimy pro časný relaps
• *Po dvou předchozích terapiích zahrnujících IMID (imunomodulační léčivo – lenalidomid) a PI (inhibitor proteazomu) s progresí na poslední terapii nebo do 60 dnů od jejího ukončení:* Ixazomib / pomalidomid / dexamethason Pomalidomid / bortezomib / dexamethason (kategorie 1 doporučení)
• *Po dvou předchozích terapiích zahrnujících IMID a PI:* **Isatuximab-irfc / pomalidomid / dexamethason** (kategorie 1) – posuzovaná intervence Daratumumab / pomalidomid /dexamethason (kategorie 1)

Identifikace relevantních komparátorů

- Dle doporučení **ESMO**[3] jsou režimy doporučované jako alternativy posuzované kombinace IsaPd, které jsou zároveň trvale hrazeny za zdravotního pojištění, následující:

DaraVd (daratumumab/bortezomib/dexamethason) – tento režim je však určen pro pacienty vhodné pro léčbu bortezomibem (což není cílová skupina pacientů vhodných pro posuzovaný režim), proto **není relevantním komparátorem**.
Monoterapie daratumumabem: dle platných podmínek úhrady je hrazen pro pacienty, kteří absolvovali již nejméně 3 linie léčby – pro část pacientů by tedy teoreticky mohl být relevantním komparátorem. K uvedenému však má Ústav k dispozici výstup z databáze RMG, kde jsou

přehledně uvedeny terapeutické režimy užívané v jednotlivých liniích léčby u pacientů léčených v období 1. 12. 2018 – 30. 6. 2020[10]. Dle těchto výstupů nebyla monoterapie daratumumabem užita ve 3. linii u žádného pacienta (zatímco režim PomDex byl užit ve třetí linii u 51 pacientů), rovněž od 4. linie výše je použití režimu PomDex řádově vyšší než uplatnění monoterapie daratumumabem. Závěr Ústavu podporuje rovněž recentní stanovisko odborné společnosti (do spisu vloženo dne 20. 5. 2022)[21]. Proto **Ústav nepovažuje monoterapii daratumumabem za relevantní komparátor** hodnoceného režimu IsaPd.

- Dle doporučení **NCCN**[9] jsou režimy doporučované jako alternativy posuzované kombinace IsaPd, které jsou zároveň trvale hrazeny za zdravotního pojištění, následující:

PVd (Pomalidomid / bortezomib / dexamethason) – tento režim je však určen pro pacienty vhodné pro léčbu bortezomibem (což není cílová skupina pacientů vhodných pro posuzovaný režim), proto **není relevantním komparátorem**.

- Dle terapií trvale hrazených v české praxi pacientům předléčeným lenalidomidem a bortezomibem:

Kd (karfilzomib/dexamethason): již nejsou uvedeny pro 3. linii léčby v aktuálních doporučeních (ESMO[3], NCCN[9], Červená kniha[8]), navíc předmětem tohoto řízení je stanovení úhrady kombinace IsaPd pro pacienty „*u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu*“, proto **není relevantním komparátorem**.

Pd (pomalidomid/dexamethason): Dvoukombinace Pd sice již není uvedena pro 3. linii léčby v aktuálních doporučeních (ESMO[3], NCCN[9], Červená kniha[8]), nicméně posuzovaná trojkombinace IsaPd cílí zejména na pacienty vhodné k léčbě režimem Pd („*kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid tak bortezomib s progresí onemocnění při poslední terapii … a u kterých … nelze opětovně použít režim na bázi bortezomibu, ani režim na bázi lenalidomidu*“), a pro srovnání IsaPd versus Pd jsou k dispozici výstupy poměrně robustní randomizované kontrolované studie fáze 3 (umožňující kvantifikaci přínosu). Proto je režim Pd **základním (a jediným) relevantním komparátorem.**

Režimy zahrnující lenalidomid: nejsou relevantními komparátory (jelikož lenalidomid je hrazen do progrese onemocnění, a proto pacienti předléčení lenalidomidem nebudou vhodní k jeho užití v následné linii).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost isatuximabu (v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem, „IsaPd“) u předléčených pacientů s mnohočetným myelomem byla hodnocena v randomizované klinické studii 3. fáze, ICARIA-MM (Attal et al., 2019[5], Houghton et al, 2019[11] a Richardson et al., 2022[6]). Jednalo se o nezaslepenou randomizovanou kontrolovanou studii fáze 3, do které bylo zařazeno celkem 307 pacientů s relabujícím / refrakterním mnohočetným myelomem, předléčených nejméně 2 liniemi předchozí léčby zahrnující lenalidomid a inhibitor proteazomu. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 (randomizace byla stratifikována dle počtu předchozích terapií [2-3 versus > 3] a podle věku [<75 let versus ≥75 let]) k léčbě isatuximabem (10 mg/kg) v kombinaci s režimem pomalidomid + dexamethason (IsaPd) nebo k samotné dvoukombinaci Pd. Primárním

sledovaným parametrem bylo přežití bez progrese (PFS) dle hodnocení nezávislé komise hodnocené v populaci zamýšlené k léčbě (*intention-to treat*, ITT).

Níže Ústav v tabulkách shrnuje základní charakteristiky léčených pacientů i výstupy studie:

Charakteristiky pacientů	IsaPd (N = 154)	Pd (N = 153)
Medián věku v letech (rozpětí)	68 (60 – 74)	66 (59 – 71)
Věková kategorie ‹ 65 ≥ 65 a ‹ 75 ≥ 75	35 % 44 % 21 %	46 % 35 % 19 %
Podíl mužů	**58 %**	**46 %**
Stádium dle ISS (při diagnóze) I-II III Není známo	55 % 27 % 18 %	58 % 29 % 13 %
Stádium dle ISS (vstup do studie) I-II III Není známo	42 % 34 % 22 %	33 % 37 % 28 %
ASCT v předchozí léčbě	54 %	59 %
Cytogenetické riziko při vstupu do studie Vysoké Standardní Údaj chybí	 16 % 67 % 18 %	 24 % 51 % 26 %
Medián předchozích linií léčby	3 (2-4)	3 (2-4)
Předléčeno PI	100 %	100 %
Předléčeno lenalidomidem	100 %	100 %
Podíl pacientů rezistentních: Na IMID Na lenalidomid Na PI Na lenalidomid a PI Lenalidomid v poslední linii	 96 % 94 % 77 % 72 % 60 %	 94 % 92 % 75 % 70 % 58 %
Předléčenost anti-CD38 protilátkou	0,6 %[14]	0,0 %[14]
	*„Patients were **excluded if they were refractory to previous***	

	treatment with an anti-CD38 monoclonal antibody.“ [5]

ASCT – autologní transplantace krvetvorných kmenových buněk; PI – inhibitor proteazomu (bortezomib, karfilzomib, ixazomib); IMID – imunomodulační látka (lenalidomid, thalidomid).

Účinnost	IsaPd (N = 154)	Pd (N = 153)
Dávkování použitého režimu: Isa Pd	10 mg/kg i.v.; dny 1, 8, 15, 22 prvního cyklu a 1 a 15 následných 28denních cyklů pomalidomid 4 mg p.o. dny 1-21 cyklu, dexamethasone 40 mg (u pac. ≥75 let 20 mg) p.o. nebo i.v. (dny 1, 8, 15, 22).	
Medián sledování 11,6 měs.		
Medián **přežití bez progrese (PFS)** dle nezávislé komise	**11,5 měs.**	**6,5 měs.**
	HR 0,596; 95% CI 0,44–0,81, p=0,001	
Medián sledování 35,3 měs.		
Medián **celkového přežití (OS)**	**24,6 měs.**	**17,7 měs.**
	HR 0,76; 95% CI 0,57–1,01, p=0,028	
Četnost dosažení objektivní odpovědi (ORR)	**60 %**	**35 %**
	Odds ratio 2,795; 95% CI 1,75 – 4,56	
Hloubka dosažené odpovědi: CR (kompletní odpověď) VGPR (velmi dobrá částečná o.) PR (částečná odpověď) MinR (minimální odpověď) SD (stabilizace onemocnění)	 **5 %** **27 %** 29 % 7 % 21 %	 **1 %** **7 %** 27 % 11 % 29 %

Profil toxicity terapie s isatuximabem a komparátorové terapie se ve studii jevil jako velmi srovnatelný, výraznější je pouze hematologická toxicita stupně ≥ 3 (v obou ramenech studie), s převahou závažné neutropenie a febrilní neutropenie ve skupině léčené režimem s isatuximabem.

Bezpečnost (Richardson et al., 2022)[6]	IsaPd (N = 154)	Pd (N = 153)
Vážné NU (*serious adverse effects*) celkem	**73 %**	**60 %**
Fatální NU	9 %	10 %
Fatální NU spojené s léčbou	1 %	1 %
Hematologické NU		
Anemie	5 %	1 %
Neutropenie	**65 %**	**39 %**

Febrilní neutropenie	**12 %**	**4 %**
Trombocytopenie	15 %	14 %
Pneumonie	24 %	22 %
Infekce horních dýchacích cest	3 %	1 %
Bronchitida	5 %	1 %
Infekce dolních dýchacích cest	5 %	3 %
Infekce močového ústrojí	6 %	2 %
Průjem	2 %	1 %
Periferní edém	1 %	0 %
Únava	4 %	0 %
Bolest zad	3 %	1 %
Dušnost	5 %	1 %
Pyrexie	3 %	1 %
Slabost	3 %	3 %
Zvracení	1 %	0 %
Snížená chuť k jídlu	1 %	1 %
Svalové křeče	1 %	0 %
Bolest kloubů	2 %	1 %
Katarakta	5 %	3 %

Ve studii ICARIA-MM byla sledována rovněž kvalita života léčených pacientů (dotazníkem QLQ-C30) – viz abstrakt Houghton et al., 2019[11].

Popsány byl statisticky významné rozdíly mezi rameny v následujících parametrech:

- Rozdíl mezi průměrem rychlosti změn v Globálním zdravotním stavu (GHS/QoL), p<0,001, ve prospěch režimu s isatuximabem;
- Rozdíl mezi průměrem rychlosti změn v podškále fyzických funkcí (PF), p=0,01, ve prospěch režimu s isatuximabem;
- Rozdíl mezi průměrem rychlosti změn v podškále bolesti (Pain), p=0,04, ve prospěch režimu s isatuximabem;
- Bez významného rozdílu mezi průměrem rychlosti změn v podškále únavy (Fatigue), p=0,05.

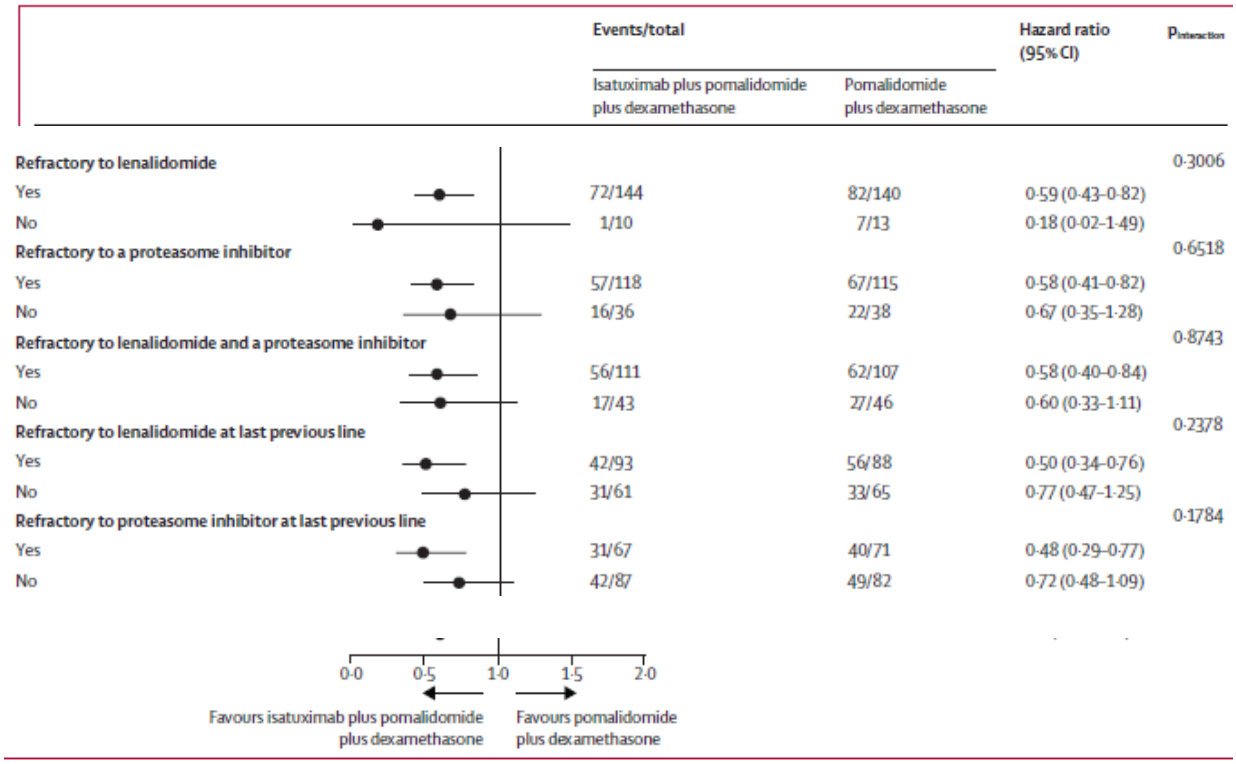
Shrnutí – u pacientů léčení režimem IsaPd byla popsáno statisticky významně menší úroveň zhoršení celkové kvality života spojené se zdravím, oblasti fyzických funkcí a únavy.

Závěr:

Posuzovaná klinická studie ICARIA-MM[5,6] přináší poměrně robustní důkaz o statisticky i klinicky významném přínosu *add-on* terapie isatuximabem (ke kombinaci pomalidomid + dexamethason) pro léčbu pacientů s mnohočetným myelomem předléčených nejméně 2 liniemi terapie, a to zejména v parametrech PFS (medián 11,5 měs. oproti 6,5 měs., HR 0,596) ve srovnání s dvojkombinací pomalidomid + dexamethason. Přidání isatuximabu k režimu Pd bylo provázeno jistým navýšením závažné toxicity (výskyt vážných NU vyšší o cca 13 %), jednalo se zejména o

toxicitu hematologickou (neutropenie, febrilní neutropenie). Nicméně, i přes vyšší toxicitu bylo ve studii doloženo pomalejší zhoršování kvality života léčených pacientů (globální zdravotní stav i v parametrech fyzických funkcí a bolesti)[12].

Přínos add-on elotuzumabu byl konzistentní pro všechny sledované podskupiny, zejména je v tomto ohledu relevantní stav refrakterity na předchozí léčbu (Attal et al., 2019)[5]:



Doplňující komentář Ústavu:
Ve studii ICARIA-MM dosáhlo objektivní odpovědi (ORR) 60 % pacientů léčených režimem s isatuximabem (z toho bylo 5 % kompletních odpovědí, 27 % velmi dobrých částečných odpovědí, 29 % částečných odpovědí), přitom se jednalo téměř pouze o pacienty nepředléčené daratumumabem (refrakterita na daratumumab, tj. progrese onemocnění na režimu s daratumumabem podaném v předchozí terapii, patřila mezi vylučovací kritéria studie).[5]
Odborná společnost ve svém stanovisku z května 2022 předpokládá účinnost režimu s isatuximabem též u pacientů, kteří v předchozí terapii již byli léčeni do progrese onemocnění režimem zahrnujícím daratumumab, nicméně Ústavu dosud nebyla předložena dostatečná a přezkoumatelná klinická data prokazující tento předpoklad (vycházející zejména z rozdílů v mechanismu účinku daratumumabu a isatuximabu, viz Martin et al., 2019)[1]. V souvislosti s tímto Ústav uvádí, že potenciál terapie daný skutečností, že isatuximab je jedinou anti-CD38 protilátkou schopnou přímo indukovat apoptózu, se může projevit v klinické praxi v různé míře, což může ovlivnit kvantitu přínosu pro relevantní parametry PFS a OS, a proto bez přezkoumatelného vyčíslení přínosu pro pacienty refrakterní na daratumumab nelze u této podskupiny pacientů mít deklarovaný přínos pro PFS pro přiznání statutu vysoké inovativnosti za dostatečně podložený.

Dále Ústav uvádí, že ve správních řízení je prováděno hodnocení komparativního přínosu léčby u celkové populace, pro kterou je navrhována úhrada, tj. v tomto konkrétním případě je potřebná kvantifikace přínosu isatuximabu přidanému ke kombinaci pomalidomid-dexamethason, a to jak s ohledem na průkaz splnění zákonných podmínek vysoké inovativnosti, tak i pro stanovení přínosu terapie (finálně v letech života v plné kvalitě) pro účely farmakoekonomických analýz (s výhledem na následnou možnost stanovení trvalé úhrady). V tomto případě nemá Ústav pro podskupinu pacientů daratumumab-refrakterních (v jejichž předchozí terapii byl v nějakém časovém bodě podáván daratumumab do progrese onemocnění) k dispozici žádná komparativní data (bez možnosti jakékoli bližší kvantifikace přínosu léčby, přičemž dostupné údaje – výstupy z klinické praxe (viz níže v části „Údaje z klinické praxe“) – neumožňují relevantně posoudit vliv předléčenosti daratumumabem na výstup terapie posuzovaným režimem. Proto je Ústav nucen konstatovat, že studie ICARIA-MM přináší relevantní důkazy o přínosu léčby posuzovaným režimem pouze pro cílovou skupinu pacientů daratumumabem nepředléčených či alespoň bez refrakterity na daratumumab, a že nejsou k dispozici žádné další podklady umožňující posoudit, do jaké míry je posuzovaná intervence přínosem i pro pacienty, u nichž byl v minulosti podáván daratumumab do progrese onemocnění.

Další skutečnosti:

Britská agentura NICE (National Institute for Health and Care Excellence) doporučila přípravek SARCLISA v kombinačním režimu isatuximab + pomalidomid + dexamethason k léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem po předléčení lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a s progresí na poslední léčbě, s následujícími podmínkami:

- jedná se o pacienty předléčené třemi liniemi léčby (pozn. Ústavu: toto omezení vycházelo z návrhu žadatele: „*Because the company positioned isatuximab plus pomalidomide and examethasonem as a treatment option after 3 previous lines of treatment, it provided clinical-effectiveness data from a post hoc subgroup of people from ICARIA-MM who had 3 previous lines of treatment. The committee was aware that this subgroup was not stratified and therefore not a randomised group. The ERG noted that there was more uncertainty associated with the subgroup results than with the randomised population results, indicated by wider confidence intervals. The committee understood the limitations of the subgroup analysis for people who have had 3 previous lines of treatment, but agreed to accept it for decision making.*“)
- bude vyhověno podmínkám dohody „managed access agreement“.[15]

Odborníci kontaktovaní agenturou NICE vyjádřili názor, že posuzovaný režim má být užíván pouze pro pacienty bez refrakterity na daratumumab: „*The clinical experts explained that they would consider using isatuximab plus pomalidomide and examethasonem for people who had previous treatment with an anti-CD38 antibody such as daratumumab, but* ***only if that treatment was stopped for reasons other than disease progression****. They stated that they* ***would not use an anti-CD38 antibody again if the disease had been refractory to one in a previous line of treatment****.*“

Skotská agentura SMC (Scottish Medicines Consortium) rovněž doporučila úhradu přípravku SARCLISA v kombinačním režimu s pomalidomidem a dexamethasonem, a to s omezením na

čtvrtou linii léčby. Omezení na čtvrtou linii vycházelo z žádosti držitele registrace. Pro tuto (čtvrtou linii léčby) jako relevantní komparátory identifikovala kombinační režim pomalidomid + dexamethason i monoterapii daratumumabem („… *clinical experts consulted by SMC advised that the main comparators are the pomalidomide plus examethasonem regimen and monotherapy with daratumumab*“)[16]

Odborníci kontaktovaní kanadskou agenturou CADTH chápou cílovou skupinu pacientů pro použití posuzovaného režimu jako pacienty s progresí po bortezomibu a lenalidomidu, kteří nejsou vhodní k léčbě daratumumabem „*Both clinician groups indicated that IsaPd is an ideal therapy for patients with significant unmet need, which includes patients whose* ***disease has progressed after both bortezomib and lenalidomide treatment and are ineligible for daratumumab***.“[14]

Údaje z klinické praxe

Údaje z české klinické praxe nejsou k dispozici.

Jsou však k dispozici údaje od pacientů léčených v britské klinické praxi (viz publikace Djebbari et al., 2022)[18]. Jednalo se o retrospektivní studii prováděnou po celém Spojeném království, ve 24 centrech rutinní onkologické péče. Studie zahrnovala pacienty s relabujícím/refrakterním mnohočetným myelomem, u nichž byla zahájena léčba hodnoceným režimem v období leden 2020 až květen 2021 (kteří dostali nejméně jeden cyklus hodnocené kombinace isatuximab + pomalidomid + dexamethason, IsaPomDex). Primárním sledovaným parametrem byla četnost dosažení objektivní odpovědi (ORR). Sekundární sledované parametry zahrnovaly přežití bez progrese (PFS), Dobu trvání dosažené odpovědi a výskyt nežádoucích událostí.

V celkové kohortě 107 pacientů s mediánem sledování 12,1 měsíců (IQR 10,1–18,6 měs.), byl medián věku léčených 69 let (61–77). Medián počtu předchozích linií léčby byl 3 linie (3–3).

Medián počtu podaných cyklů léčby IsaPomDex byl 7 cyklů (3–13).

Výstupy terapie (+ hrubé orientační srovnání se studií):

	Klinická praxe v UK (IsaPomDex)	Pacienti studie ICARIA-MM (rameno IsaPomDex)
ORR	66,4 %	*60 %*
CR (kompletní odpověď) VGPR (velmi dobrá částečná odp.) PR (částečná odpověď) MinR (minimální odpověď) SD (stabilizace onemocnění)	- **31,8 %** 34,6 % - 15,9 %	***5 %*** ***27 %*** *29 %* *7 %* *21 %*
PFS (medián v měsících)	10,9	*11,5*
Nejběžnější NU stupně ≥ 3: Neutropenie Infekce Trombocytopenie	 45,8 % 18,7 % 14,0 %	 *65 %* *cca 19 %* *15 %*

Studie z reálné klinické praxe (onkologických center Spojeného království) dokládá, že i v běžné praxi lze s terapií posuzovaným režimem dosáhnout výsledků srovnatelných s výsledky popsanými v registrační studii ICARIA-MM, a že profil bezpečnosti je i v běžné klinické praxi dobře zvládán.

Ústav se dále zaměřil na dostupné podklady o účinnosti isatuximabu specificky u pacientů daratumumabem předléčených.
Pět daratumumabem předléčených pacientů bylo detekováno i v klinické praxi Spojeného království (viz Djebbari et al., 2022a)[19], pouze u jednoho z nich léčba daratumumabem bezprostředně předcházela režimu IsaPd. Výsledky pacientů se však nejevily jako srovnatelné s výsledky pacientů bez předchozí léčby daratumumabem („*Outcomes of IsaPomDex were PD (progressive disease) in three patients (II, IV and V) and a response in two patients. Response categories were: MR-SD (minimal response-stable disease) in patient I and* ***PR (partial response) in patient III***.“)[19].

K uvedenému má Ústav dále k dispozici výstupy terapie 15 pacientů předléčených daratumumabem léčených posuzovaným režimem ve Spojených státech („*Descriptive Analysis of Isatuximab Use Follofing Prior Daratumumab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma*“, předloženo žadatelem v reakci na výzvu k součinnosti, podání č. j. sukl134722/2022). U těchto pacientů byl v předchozí léčbě daratumumab použit ve 2. – 9. linii, ve 13 případech byla důvodem ukončení léčby progrese a ve 2 případech toxicita. U 5 z patnácti sledovaných pacientů bul režim IsaPomDex použit v linii následující po linii zahrnující daratumumab (na kterém bylo dosaženo parciální odpovědi, viz snímky 7 a 8 předložené prezentace). U celé skupiny 15 pacientů bylo dosaženo částečné odpovědi PR u 8 z 15 léčených, což je slibný výsledek, nicméně tato data stále neumožňují vyvodit validní závěry (malý vzorek léčených, nemožnost provedení jakéhokoli nepřímého srovnání, omezené sledování, absence údajů o dalších parametrech [zejména PFS a OS]).

Pro orientační doplnění k otázce účinnosti isatuximabu (tentokrát v monoterapii) po předchozí léčbě daratumumabem jsou Ústavu dále k dispozici údaje ze studie fáze ½ sledující výstupy léčby isatuximabem u pacientů refrakterních k daratumumabu, Mikhael, 2021: „*The study included 32 patients with daratumumab-refractory multiple myeloma across 19 sites in the United States and Europe. … No patient had an objective response.*“[17]. Relevance této studie je pouze omezená (sledována byla monoterapie isatuximabem, nikoli kombinační režim).

K výše uvedenému Ústav shrnuje, že dle údajů z reálné praxe (např. britská klinická praxe) je možné v klinické praxi dosáhnout obdobných výsledků léčby posuzovaným režimem, jaké byly popsány ve studii ICARIA-MM. Dopad předchozích terapií zahrnujících daratumumab (či jinou anti-CD38) terapii je však dosud nejasný a nejsou k dispozici dostatečná data o komparativním přínosu režimu IsaPomDex (IsaPd) u pacientů refrakterních na daratumumab.

Limitace klinické evidence

Pro srovnání posuzovaného režimu (trojkombinace isatuximab + pomalidomid + dexamethason) s dvojkombinací pomalidomid + dexamethason (u pacientů bez refrakterity na předchozí léčbu daratumumabem) bez zásadních limitací.

Jako limitaci je však nutné chápat skutečnost, že nejsou k dispozici dostatečné údaje, které by umožnily kvantifikaci přínosu režimu IsaPd (oproti Pd) u pacientů léčených v předchozí léčbě daratumumabovým režimem do progrese onemocnění, jelikož studie ICARIA-MM tyto pacienty nezahrnovala[5] a údaje z klinické praxe nelze mít za dostatečné (nízké počty pacientů, omezené sledování, absence údajů o sledovaných parametrech relevantních pro přiznání statutu VILP [PFS]). Pro podskupinu pacientů refrakterních na anti-CD38 terapii (např. daratumumab) proto Ústav úhradu nepřiznal.

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele:

Léčivý přípravek Sarclisa s obsahem isatuximabu (v kombinačním režimu isatuximab + pomalidomid + dexamethason) splňuje podmínku vysoké inovativnosti v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění (jelikož dostupné údaje dostatečně průkazně odůvodňují přínos přípravku pro léčbu vysoce závažného onemocnění a primární klinicky významný cíl v klinické studii (PFS) prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30 % zlepšení oproti hrazené léčbě).

Hodnocení Ústavu:

Dle ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění lze za vysoce inovativní označit *léčivý přípravek určený pro léčbu vysoce závažného onemocnění, kterým se rozumí onemocnění vyžadující trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let nebo k invaliditě, onemocnění, které má za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.*

Dostupné údaje o takovém vysoce inovativním léčivém přípravku musí dostatečně průkazně odůvodnit jeho přínos pro léčbu vysoce závažného onemocnění, a to tím, že

a) primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě, nebo
b) se prokáže prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce.

Jak je podrobněji rozebráno v části „Charakteristika onemocnění“, relabující a refrakterní mnohočetný myelom předléčený dvěma předchozími terapiemi zahrnujícími lenalidomid a inhibitor proteazomu s progresí během poslední terapie je vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života více než o 20 % (tj. z více než 15 let na necelých 18 měsíců).

Zároveň, dle registrační studie, ICARIA-MM (Attal et al., 2019[5], Houghton et al, 2019[11] a Richardson et al., 2022[6]) bylo pro *add-on* léčbu isatuximabem (k režimu pomalidomid +

dexamethason) prokázáno v primárním sledovaném parametru („*klinicky významný cíl*“) přežití bez progrese (PFS) zlepšení o cca 40 % oproti trvale hrazené dvoukombinaci pomalidomid + dexamethason: HR 0,596; 95% CI 0,44–0,81, p=0,001.
Co se týče vlivu sledovaného parametru **PFS** na kvalitu života, k uvedenému Ústav uvádí, že obecně platí, že kvalita života se zhoršuje s rostoucí pokročilostí onemocnění (viz Pourrahmat, 2021)[12] a pokročilé onemocnění po další progresi je tedy větší zátěží pro kvalitu života pacienta než před další progresí. Pro posuzovanou terapii jsou krom tohoto obecného podkladu k dispozici rovněž výsledky sledování HRQoL přímo ze studie ICARIA-MM (Houghton et al, 2019[11]), které dokládají statisticky i klinicky významně pomalejší deterioraci parametrů kvality života (globální skóre, skóre pro fyzické funkce, skóre pro bolest) pro režim zahrnující isatuximab (což lze dle názoru Ústavu přičíst zejména dosažení odpovědi na léčbu a oddálení dalšího postupu onemocnění, tj. progrese, a to i s ohledem na navýšení toxicity kombinace IsaPd oproti samotné dvoukombinaci Pd).
K výše uvedenému Ústav doplňuje, že registrační studie ICARIA-MM poskytuje data relevantní pro pacienty bez refrakterity na předchozí terapii anti-CD38 protilátkou (což je též např. daratumumab, jelikož refrakterita na anti-CD38 protilátku byla jedním z vylučovacích kritérií pro zařazování do studie, viz Attal, 2019: „*Patients were excluded if they were refractory to previous treatment with an anti-CD38 monoclonal antibody*“[5]), což Ústav zohlednil v navrhovaném indikačním omezení.
Pro tyto pacienty (*dospělé pacienty s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie,* u nichž nebyla popsána refrakterita na terapii anti-CD38 protilátkou) jsou splněny zákonné podmínky pro přiznání statutu vysoké inovativnosti dané ustanovením § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

S ohledem na výše uvedené Ústav uzavírá, že **léčivý přípravek SARCLISA v posuzované indikaci splňuje zákonná kritéria vysoké inovativnosti**, jelikož v léčbě vysoce závažného onemocnění v primárním sledovaném parametru PFS, který má vliv na kvalitu života léčených pacientů, znamená zlepšení oproti hrazené (standardní) léčbě o více než 30 % (dle hodnoty **HR 0,596**; 95% CI 0,44–0,81, p=0,001; se jedná o **snížení rizika progrese konkrétně o cca 40 %**) **a splňuje podmínky ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.**

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že dostupné podklady aktuálně nezahrnují závažnější nedostatky, které by bylo nezbytné odstranit pro stanovení trvalé úhrady posuzovaného léčivého přípravku v požadované indikaci a které by musely být získány sběrem dat pacientů léčených v české klinické praxi na specializovaných pracovištích.

Dále Ústav uvádí, že podmínkou pro stanovení první dočasné úhrady VILP není předložení závazků dle § 39d odst. 6 a 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V souvislosti s tímto Ústav podotýká, že dle § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav při stanovení druhé dočasné úhrady posoudí, zda v době platnosti rozhodnutí o stanovení první dočasné úhrady byly splněny závazky podle odstavců 6 a 7.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje LP SARCLISA první dočasnou úhradu na dobu 3 let od vykonatelnosti rozhodnutí v předmětném správním řízení.

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace
Referenční indikací je léčba relabujícího a refrakterního mnohočetného myelomu.

Zařazení do referenční skupiny/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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

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

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD")
Návrh žadatele:
Žadatel nenavrhuje konkrétní výši ODTD.

Posouzení Ústavu:
ODTD léčivé látky isatuximab byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) a § 15 odst. 3 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.") na základě doporučeného dávkování uvedeného v SPC[2].

ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace".

Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO[13]	Doporučené dávkování dle SPC[2]
isatuximab	L01FC02	53,5714 mg	cyklicky	*nestanovena*	*„The recommended dose of SARCLISA is 10 mg/kg body weight administered as an intravenous infusion in combination with pomalidomide and dexamethasone (Isa-Pd) …* *Cycle 1 Days 1, 8, 15 and 22 (weekly)*

					Cycle 2 and beyond: Days 1, 15 (every 2 weeks)" ***Cyklus 2 a další cykly: Dny 1, 15 (každé 2 týdny)***

Doporučené postupy[3,8,9] dávkování isatuximabu nespecifikují, dávkování uvedené v SPC[2] bylo použito též v registrační studii ICARIA-MM[5].

Výše ODTD je vypočítaná dle vzorce
10 (mg/kg dávka) x 75 (kg standardní hmotnost) x 2 (dávky v cyklu od 2. cyklu dále) / 28 (dnů v cyklu) = **53,5714** mg.

Ústav vzhledem k výše uvedenému stanovuje ODTD ve výši 53,5714 mg, frekvence dávkování cyklicky (10 mg/kg každé 2 týdny).

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace
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 isatuximab je vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do skupiny č. 117 (cytostatika, monoklonální protilátky) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Léčivý přípravek podléhá regulaci maximální cenou.

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 jsou zařazeny do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látce v těchto přípravcích obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML a je **ve výši 6 542,7956 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. Pro léčivou látku isatuximab i pro síly mimo interval, protože se dávkují podle tělesných parametrů.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přirážky 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
isatuximab	**53,5714 mg**	SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML	**61 066,12521429 Kč**	**9,33333831**	**Kypr**

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **isatuximab** (ODTD 53,5714 mg)
Frekvence dávkování: 1x denně (cyklicky)
Interval: od 26,7857 mg do 107,1428 mg

53,5714 mg (ODTD)	6 542,7956 Kč (61066,12521429 Kč/9,33333831)
100 mg	12 213,2250 Kč (6542,7956 Kč/53,5714*100)
500 mg	61 066,1248 Kč (6542,7956 Kč/53,5714*500)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.
Úhrada byla stanovena aritmeticky i pro síly mimo interval (100 mg a 500 mg), jelikož se jedná o přípravky dávkované podle tělesných parametrů.

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 1,34 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Nizozemsku a Belgii.

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 isatuximab je zařazena do skupiny číslo 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - monoklonální protilátky).

Úhrada za balení posuzovaných přípravků byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočet 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)*
0249551	*SARCLISA*	*20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML*	*14 500,00*	***12 213,23***	*13 892,00*
0249551	*SARCLISA*	*20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML*	*72 500,00*	***61 066,12***	*69 459,99*

Informativní přepočet 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.

<u>Jedna další zvýšená úhrada</u>
Nestanovena.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 1. 4. 2022 byla pro účely stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku SARCLISA žadatelem předložena analýza nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. V rámci odpovědi na výzvu byly Ústavu ve dnech 24. 6. 2022 (č. j. sukl134722/2022) a 1. 7. 2022 (č. j. sukl139996/2022) předloženy aktualizace analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav níže hodnotí všechna podání současně.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku SARCLISA (režim IsaPd; isatuximab + pomalidomid + dexamethason) ve srovnání s komparátorem Pd (pomalidomid + dexamethason) v indikaci léčby dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie, byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY) a *cost-effectiveness* (LYG). Použit byl *partitioned-survival model*, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie ICARIA MM, Attal, 2019[5] a Richardson, 2022[6]. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí Weibullovy funkce pro PFS, log-logistické funkce pro PFS na léčbě a TTD, exponenciální funkce pro OS. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie ICARIA MM, Attal, 2019[5] a Richardson, 2022[6], kde byla použita metoda EQ-5D-5L s následným mapováním pomocí algoritmu van Hout et al., 2012[20] na EQ-5D-3L.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

<table>
<tr><td rowspan="3">Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity</td><td colspan="2">Měřené klinické parametry ze studií viz část 3.4.</td></tr>
<tr><td>Délka života dle klinické evidence v části 3.4</td><td>Kvalita života dle klinické evidence v části 3.4 a části F-4.2 Strukturovaného podání</td></tr>
<tr><td colspan="2">Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu cost-utility</td></tr>
</table>

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, terapii následných linií, náklady spojené s koncem života. Zdrojem pro určení nákladů byl Seznam cen a úhrad (SCAU 03/2022), platná legislativa a jiná správní řízení. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 14 072,20 Kč/balení LP SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1x5ML (návrh žadatele).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 14 076 552 Kč/QALY ve srovnání s Pd. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Zdrojová data

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie ICARIA MM. Jak vyplývá z části *„Komparativní účinnost a bezpečnost“* a *„Limitace klinické evidence“* neposkytuje registrační studie ICARIA MM data o účinnosti režimu IsaPd ve srovnání s režimem Pd pro pacienty předléčené jinou anti-CD38 terapií (jelikož dle vylučovacích kritérií nesměli být do studie zařazeni pacienti s refrakteritou na anti-CD38 terapii). Ústav proto na základě důkladného posouzení dospěl k závěru, že cílovou skupinu pacientů pro úhradu posuzovaného režimu omezil na pacienty, u nichž v předchozí léčbě nedošlo k progresi onemocnění na anti-CD38 terapii (viz část *„Podmínky úhrady“*).

Kvalita života

Utilita ve zdravotních stavech PFS (před progresí) a PPS (po progresi) byla uvažována odlišně v rameni hodnocené vs srovnávané intervence, a to dle aktuální expozice léčbě („On Treatment“ vs „Off Treatment“). V základním scénáři byl současně použit dekrement utility v závislosti na blížící se smrti (-0,156) a aplikován 12 týdnů před úmrtím pacienta. V reakci na výzvu k součinnosti žadatel doplnil Ústavem požadované podklady týkající se podílu respondentů a výsledky sledování kvality života ve studii ICARIA MM (předloženo v režimu OT). Dále žadatel upřesnil, že odlišné hodnoty utilit předložené v hodnocení NICE[15], resp. SMC[16] jsou zapříčiněny mírně odlišnou populací, neboť v zahraničních agenturách byla požadována úhrada v linii 4+, zatímco v předmětném řízení je žádáno o linii 3+. Dále žadatel v reakci na výzvu diskutoval zahrnutí terminálního dekrementu utility v základním scénáři a předložil i Ústavem požadované alternativní scénáře bez zohlednění tohoto dekrementu. Na základě aktualizované analýzy senzitivity, resp. analýzy scénářů, předložené žadatelem v reakci na výzvu k součinnosti Ústav konstatuje, že změny utility měly zanedbatelný vliv na výsledek předložené analýzy a nejistota související s kvalitou života byla dostatečně ošetřena. **Ústav akceptuje hodnoty utility vstupující do analýzy nákladové efektivity.**

Náklady

Do analýzy nákladové efektivity vstupovaly náklady ve výši 14 072,20 Kč/balení LP SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Ústav uvádí, že aktuální výše úhrady ze zdravotního pojištění dle nalezených cenových referencí je 13 892,00 Kč za výše uvedené balení, tj. o cca 1 % nižší než kalkulace dle žadatele (což bude mít malý vliv na výsledek předložené analýzy). Dále žadatel upřesnil, že základní scénář uvažuje konzervativně režim *vial wastag*e (spotřeba celých balení). V rámci analýzy senzitivity žadatel předložil scénář uvažující režim *vial sharing* (s využitím všech zbytků). Výsledek scénáře s režimem *vial sharing* byl o cca 9 % nižší (12 014 486 Kč/QALY).

<u>Náklady na komparátor</u>

Ústav ve výzvě k součinnosti upozornil, že je mu z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor Pd (LP IMNOVID, sp. zn. SUKLS65674/2018) jsou ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním, a proto současně požadoval v rámci analýzy senzitivity předložení dekrementální analýzy zohledňující pokles nákladů na komparátor Pd v rozmezí 0-100 % z veřejně dostupné ceny (v krocích po 10 %).

V reakci na výzvu **žadatel nepředložil Ústavem požadovaný scénář zohledňující pokles nákladů (v krocích po 10 %) pouze v rameni komparátoru Pd**, neboť v rámci dekrementální analýzy současně provedl snížení nákladů na pomalidomid jak v rameni hodnoceného režimu (IsaPd), tak v rameni komparátoru (Pd). Ústav k tomu uvádí, že výsledky těchto alternativních scénářů nelze považovat za relevantní, neboť ze správního řízení s komparátorem Pd (LP IMNOVID, sp. zn. SUKLS65674/2018) Ústav disponuje informací, že cenové ujednání se týká dvojkombinačního režimu Pd a nelze proto automaticky uplatňovat potenciální slevu na pomalidomid i v rámci hodnoceného trojkombinačního režimu IsaPd.
Ústav proto kalkuloval scénář, ve kterém zohlednil reálné náklady na komparátor Pd, které jsou mu známé z úřední činnosti (SUKLS65674/2018). Tento scénář ukazuje, že hodnota ICER je vyšší než prezentuje základní scénář předložený žadatelem. **Uvažované náklady na komparátor Pd v základním scénáři Ústav s ohledem na existenci cenového ujednání nepovažuje za relevantní.**

Následná léčba

Ve výzvě k součinnosti Ústav uvedl, že rozložení následné léčby považuje za nepřezkoumatelné, neboť nejsou uvedeny konkrétní režimy, které by bylo možné uvažovat v následné léčbě v české klinické praxi. V reakci na výzvu žadatel uvedl, že ve studii ICARIA MM nebyly sbírány údaje o specifických režimech, pouze léčivé látky použité v následné linii. Proto žadatel konzervativně uvažoval monoterapii. Žadatel dále uvedl, že rozložení následné léčby bude následně diskutovat s odborníky v rámci plánovaného *advisory boardu*, nicméně s ohledem na vytíženost odborníků lze mít stanoviska připravena až pro další žádost.
V této souvislosti Ústav již ve výzvě k součinnosti upozornil, že řada režimů v následných liniích je ovlivněna cenovým ujednáním (např. režim D-mono a DVd – sp. zn. SUKLS216532/2016, režim Kd – sp. zn. SUKLS175581/2018). Aby však Ústav mohl jednoznačně specifikovat léčebné režimy, které jsou v následných liniích ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním, je nutné předložit rozložení následné léčby dostatečně podrobně, tedy s uvedením konkrétních režimů uvažovaných v následných liniích léčby odpovídající české klinické praxi. **Ústav uvádí, že v případě žádosti o stanovení trvalé úhrady bude požadovat diskuzi (např. v rámci panelu expertů) k nejistotě související s rozložením t.č. následné léčby odpovídající české klinické praxi a předložení výsledku s tímto nastavením. Uvažované náklady na následnou terapii v základním scénáři Ústav s ohledem na existenci cenových ujednání nepovažuje za relevantní.**
Žadatel v reakci na výzvu k součinnosti předložil i Ústavem požadovanou disagregaci nákladů na následné linie a současně předložil alternativní scénáře, ve kterých uvažoval pokles nákladů na terapii následných linií na úrovni 50 % a 100 %.
Z předložených výsledků vyplývá, že **při poklesu nákladů na následnou léčbu o 50 %, resp. 100 % dojde k nárůstu hodnoty ICER (14 851 390 Kč/QALY, resp. 15 626 228 Kč/QALY). Ústav proto konstatuje, že výsledek je ovlivněn náklady na následnou léčbu (významnou složku pak budou tvořit zejména náklady na režimy s karfilzomibem, daratumumabem a pomalidomidem).**

Výsledky analýzy

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER

					(Kč/QALY)
IsaPd	11 160 618 Kč	1,825	-	-	-
Pd	5 054 852 Kč	1,401	6 105 766 Kč	0,424	**14 076 552**

Ústav výsledek analýzy nákladové efektivity předložený žadatelem nepovažuje za relevantní z důvodu existence cenových ujednání na komparátor Pd (LP IMNOVID, sp. zn. SUKLS65674/2018) a následnou léčbu (zejména režimy obsahující karfilzomib, daratumumab, pomalidomid).
Ústav kalkuloval scénáře, ve kterých zohlednil náklady na komparátor (Pd), které jsou Ústavu známé z úřední činnosti (SUKLS65674/2018) a rovněž pokles nákladů na následnou léčbu (na úrovni 50 % a 100 %). Tyto scénáře ukazují, že hodnota ICER je vyšší, než prezentuje základní scénář předložený žadatelem.

Návrh finančního ujednání ze strany držitele
Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

Nejistota a analýzy senzitivity
Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých analýze významně ovlivňují výsledek extrapolace OS dle Weibulla (14 374 667 Kč/QALY), aplikace RDI 100 % (15 629 237 Kč/QALY), utility PFS (O,712) a PPS (0,591) s terminálním dekrementem (12 783 992 Kč/QALY).
Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.
Za nejistotu považuje dále Ústav zastoupení jednotlivých režimů uvažovaných v následné léčbě.

Zásadní nedostatky předložené analýzy
Ústav v předložené analýze neshledal zásadní metodické nedostatky. Nejistotou však dle Ústavu zůstává zastoupení jednotlivých režimů uvažovaných v následných liniích léčby, resp. náklady na následnou léčbu. V případě žádosti o stanovení trvalé úhrady bude Ústav požadovat diskuzi k rozložení t.č. následné léčby v české klinické praxi s uvažovanou následnou léčbou v podkladové klinické studii ICARIA MM, Attal, 2019[5].

Závěr analýzy
Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku SARCLISA (režim IsaPd) v indikaci léčba dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie, ve srovnání s komparátorem Pd ukazuje ICER ve výši 14 076 552 Kč/QALY. **Tento výsledek však Ústav z důvodu existence cenového ujednání na komparátor a režimy v následné linii léčby nepovažuje za relevantní. Při zohlednění cenových ujednání bude výše ICER vyšší, než je výše uvedený výsledek.**

K srovnání poměrů nákladů a přínosů Ústav uvádí, že v souladu s požadavkem § 15 odst. 8 věty druhé zákona o veřejném zdravotním pojištění byla analyzována správní řízení s terapeutickými

postupy, které při vyšších nákladech přinášely vyšší terapeutický účinek. Z analýzy 88 proběhlých správních řízení vyplynulo, že u 99 % hrazených terapeutických postupů se poměr nákladů a přínosů pohybuje mezi 0 až 1,2 milionu Kč/QALY. Ústav nenalezl mezi těmito hrazenými postupy takový terapeutický postup, jehož poměr nákladů a přínosů lze považovat za srovnatelný s poměrem nákladů a přínosů hodnocené intervence. Přehled analyzovaných terapeutických postupů a jejich poměrů nákladů a přínosů pro účely tohoto srovnání je součástí metodiky Ústavu SP-CAU-028.

Vzhledem k tomu, že LP SARCLISA je vyhodnocen jako vysoce inovativní, není s ohledem na ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno. Prokázání nákladové efektivity bude vyžadováno u případného stanovení trvalé úhrady.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku SARCLISA (režim IsaPd; isatuximab + pomalidomid + dexamethason) ve srovnání s komparátorem Pd (pomalidomid + dexamethason) v indikaci léčba dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie. Velikost cílové populace byla na základě údajů ze správního řízení s přípravkem LP IMNOVID (SUKLS65674/2018) a spotřeb LP IMNOVID dle údajů DIS-13 odhadnuta na 100 až 119 a penetrace na trh představovala 33 % ročně, což odpovídá celkem 33 až 39 pacientů léčených v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 14 072,2 Kč/balení LP SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1x5ML (návrh žadatele).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 79 až 215 mil. Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného režimem IsaPd odpovídaly 8 559 600 Kč, léčeného režimem Pd 2 898 281 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Odhad počtu léčených pacientů

Počet pacientů vhodných k léčbě žadatel odhadl na 100 až 119 v prvních pěti letech. Ústav ve výzvě k součinnosti požadoval doplnění diskuse s ohledem na odhad počtu pacientů vyplývající ze stanoviska odborné společnosti[21] (č. j. sukl104591/2022), tj. 55 pacientů/ročně, resp. 35 pacientů/ročně (po odečtení 20 pacientů předléčených anti-CD38). V reakci na výzvu žadatel uvedl, že mu není známo, proč odborná společnost dospěla k odhadu počtu 55 pacientů/rok, avšak lze předpokládat, že odborná společnost předpokládá terapii i jinými režimy na bázi pomalidomidu. Žadatel současně upozornil, že nelze předpokládat, že všichni pacienti budou léčeni režimem IsaPd a že režim Pd tímto zanikne. V rámci alternativních scénářů následně žadatel předložil výsledek s odhadem počtu pacientů dle stanoviska odborné společnosti (55, resp. 35

pacientů/ročně). Výsledky těchto scénářů ukazovaly dopad na rozpočet 132 až 311 mil. Kč, resp. 84 až 198 mil. Kč v následujících pěti letech.

Ústav akceptuje odhad počtu pacientů zvolený žadatelem v základním scénáři (tj. 100 až 119 v prvních pěti letech), neboť při současném uplatnění míry penetrace zvolené žadatelem (33 % ročně) bude v následujících pěti letech léčeno 33 až 39 pacientů režimem IsaPd, což přibližně odpovídá odhadu počtu pacientů vhodných k léčbě IsaPd dle stanoviska odborné společnosti, tedy 35 pacientů/rok (55 pacientů - 20 pacientů předléčených anti-CD38).

Penetrace

Žadatel v základním scénáři uvažoval podíl na trhu IsaPd ve výši 33 % ročně v následujících pěti letech. Požadavek Ústavu ve výzvě k součinnosti na míru penetrace ve výši až 80 % považoval žadatel za nepřiměřený. V rámci analýzy senzitivity byl žadatelem předložen scénář se změnou penetrace 33 až 60 %, který vedl ke zvýšení výsledku dopadu na rozpočet o 38,93 % (79 až 355 mil. Kč v následujících pěti letech).

Vzhledem k uvedenému v bodě *„Odhad počtu léčených pacientů“* **Ústav akceptuje žadatelem zvolenou míru penetrace uplatněnou v základním scénáři analýzy dopadu na rozpočet**, neboť při této penetraci odpovídá počet léčených pacientů režimem IsaPd (33 až 39 v následujících pěti letech) odhadu počtu léčených pacientů režimem IsaPd dle stanoviska odborné společnosti, tj. přibližně 35 pacientů ročně (po odečtení pacientů předléčených anti-CD38).

Náklady

Do analýzy nákladové efektivity vstupovaly náklady ve výši 14 072,20 Kč/balení LP SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Ústav uvádí, že aktuální výše úhrady ze zdravotního pojištění dle nalezených cenových referencí je 13 892,00 Kč za výše uvedené balení, tj. o cca 1 % nižší než kalkulace dle žadatele (což bude mít malý vliv na výsledek předložené analýzy).

Dále žadatel v reakci na výzvu k součinnosti uvedl, že analýzu zjednodušil ve smyslu, že zahrnul pouze farmaceutické náklady na hodnocenou a komparativní intervenci a ostatní náklady pominul. Tato změna neměla významnější vliv na výsledek.

<u>Náklady na komparátor</u>

Obdobně, jako Ústav uvedl již v části *„Analýza nákladové efektivity“*, je Ústavu z úřední činnosti známo, že náklady na komparátor Pd (LP IMNOVID, sp. zn. SUKLS65674/2018) jsou ovlivněny uzavřeným cenovým ujednáním. Žadatel předložil v rámci analýzy senzitivity dekrementální analýzu zohledňující pokles nákladů na pomalidomid v rozmezí 0-100 % z veřejně dostupné ceny (v krocích po 10 %), avšak sleva byla stejně jako v případě analýzy nákladové efektivity uplatněna jak v rameni komparátoru (Pd), tak v rameni hodnocené intervence (IsaPd). Jak již Ústav upozornil v části *„Analýza nákladové efektivity“,* **uvažované náklady na komparátor Pd v základním scénáři Ústav s ohledem na existenci cenového ujednání (SUKLS65674/2018) nepovažuje za relevantní.**

Výsledky a nejistota analýzy

Základní scénář analýzy dopadu na rozpočet předložený žadatelem odhaduje 33 až 39 pacientů léčených režimem IsaPd v následujících pěti letech, což přibližně odpovídá i odhadu počtu pacientů

léčených režimem IsaPd dle stanoviska odborné společnosti (tj. 35 pacientů/rok, po odečtení 20 pacientů předléčených anti-CD38).

Výsledek analýzy nepovažuje Ústav za relevantní z důvodu, že náklady na komparátor jsou ovlivněny cenovým ujednáním.

Tabulka: Výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů Pd	100	109	111	117	119
	Náklady Pd (Kč)	188 388 345	262 932 164	301 537 284	327 621 824	340 003 285
	Náklady celkem (Kč)	188 388 345	262 932 164	301 537 284	327 621 824	340 003 285
Svět s intervencí	Počet pacientů IsaPd	33	36	37	38	39
	Počet pacientů Pd	67	73	74	79	80
	Náklady IsaPd (Kč)	141 233 384	224 689 474	277 758 988	310 627 848	326 035 126
	Náklady VILP isatuximab	*67 703 097*	*107 709 473*	*133 149 424*	*148 905 782*	*156 291 574*
	pomalidomid+dexamethason	*73 530 287*	*116 980 001*	*144 609 564*	*161 722 066*	*169 743 552*
	Náklady Pd (Kč)	126 220 191	175 983 697	201 401 632	220 327 415	228 651 282
	Náklady celkem (Kč)	267 453 575	400 673 171	479 160 620	530 955 263	554 686 408
	Dopad na rozpočet (Kč)	**79 065 230**	**137 741 007**	**177 623 336**	**203 333 439**	**214 683 123**
Min. dopad na rozpočet (SA) (Kč) *		63 252 184	110 192 805	142 098 669	162 666 752	171 746 498
Max. dopad na rozpočet (SA) (Kč) **		131 775 383	217 588 764	272 264 904	303 550 919	311 372 422

HI - hodnocená intervence

* modelace počtu pacientů -20 %

** odhad počtu pacientů dle odborné společnosti (55 pacientů/rok)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním.

Posouzení výše dopadu na rozpočet dle rozhodovací praxe Ústavu

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje, nicméně v souladu s ustanovením § 39d odst. 6 zákona o veřejném zdravotním pojištění náklady z prostředků zdravotního pojištění vynaložené na úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku poskytovaného pojištěncům po dobu platnosti rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady nesmí přesáhnout výši uvedenou v analýze dopadu do rozpočtu, která byla podkladem pro rozhodnutí Ústavu.

Ústav konstatuje, že výše uvedený výsledek dopadu na rozpočet je zatížen nejistotou ohledně nákladů na komparátor, které jsou ovlivněny cenovým ujednáním, z toho důvodu dopad na rozpočet může být vyšší.

Závěr analýzy

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku SARCLISA v indikaci léčba dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí terapie, včetně léčby lenalidomidem a inhibitorem proteazomu a u nichž došlo k progresi onemocnění během poslední terapie, odhaduje 33 až 39 léčených pacientů ročně a ukazuje výsledek ve výši 79 až 215 mil. Kč v prvních pěti letech.

Tento výsledek analýzy není relevantní, vzhledem k tomu, že náklady na komparátor jsou ovlivněny cenovým ujednáním. Dopad na rozpočet proto může být vyšší.

Vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav výsledný dopad na rozpočet neposuzuje.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady:

S

P: Přípravek Sarclisa je v kombinaci s pomalidomidem a dexametazonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem, kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že v reakci na výzvu k součinnosti žadatel uvedl, že pokud by to Ústav považoval za potřebné, souhlasil by i s vložením formulace „*Léčba IsaPd není hrazená u pacientů, kteří progredovali na režimech obsahujících anti-CD38 bezprostředně před léčbou režimem IsaPd*.“, nicméně o změnu obsahu podání nebylo požádáno.

Ústavem stanovené podmínky úhrady:

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) téhož zákona a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (o stavu výkonnosti 0-2 dle ECOG), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např.

daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progrese, např. pro intoleranci pacientem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění podmínek úhrady:

Preskripční omezení:

S ohledem na náročnost terapie a sledování stavu pacienta i hospodárnost užití léčivého přípravku na co nejvyšší odborné úrovni je vhodné soustředění preskripce do specializovaných center, a proto Ústav (v souladu s návrhem žadatele) stanovil vykazovací limit „S“. Navíc uvedený léčivý přípravek je posouzen Ústavem jako vysoce inovativní a mezi podmínkami úhrady těchto přípravků je dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění vždy podání na specializovaném pracovišti. Ústav nestanovuje uvedenému léčivému přípravku symbol „E“ (nepřenositelnost preskripce), 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 pracovištích předepisoval uvedený léčivý přípravek jiný lékař než specialista v terapii kolorektálního karcinomu.

Indikační omezení:

Ústavem stanovené znění indikačního omezení vychází z návrhu žadatele a je v souladu se zněním platného SPC[2] léčivého přípravku SARCLISA i se zněním platných terapeutických doporučení (Červená kniha[8], ESMO[3], NCCN[9]) a reflektuje některé charakteristiky pacientů zařazených do registrační studie (do studie nemohli být zařazováni pacienti se stavem výkonnosti ECOG > 2 a pacienti rezistentní na anti-CD38 terapii) (viz CADTH[14], Attal 2019[5]).

S ohledem na požadavek na přiznání statutu vysoké inovativnosti (s odkazem na ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění „ … *primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě*“) na základě přínosu pro přežití bez progrese PFS popsané ve studii ICARIA-MM pouze pro pacienty bez refrakterity na daratumumab[5] za absence dostatečných komparativních dat o přínosu terapie (pro parametr PFS) u pacientů s popsanou refrakteritou na daratumumab v některé z předchozích linií léčby byla cílová skupina pacientů pro úhradu posuzovaného režimu omezena pacienty, u nichž v předchozí léčbě nedošlo k progresi onemocnění na anti-CD38 terapii (daratumumab).

K výroku 1:

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249551	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML

stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 12 575,36 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 přirážky 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 cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Belgie, Nizozemsko, Dánsko).

Návrh žadatele (13 949,09 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0249551	SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML	**12 575,36 Kč**	15 053,35 Kč

K výroku 2:

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	**Název léčivého přípravku**	**Doplněk názvu**
0249551	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML

zařadil 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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu**.

Ústav v probíhajícím správním řízení 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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu, 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 § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 12 213,23 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 je nižší než návrh žadatele (14 500,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (o stavu výkonnosti 0-2 dle ECOG), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např. daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progrese, např. pro intoleranci pacientem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:
Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto rozhodnutí.

K výroku 3:

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249553	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML

stanovil na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **maximální cenu ve výši 62 854,84 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 přirážky 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 cen výrobce přípravku v zemích referenčního koše (Nizozemsko, Belgie, Dánsko).

Návrh žadatele (69 723,11 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	CKS
0249553	SARCLISA 20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML	**62 854,84 Kč**	71 466,93 Kč

K výroku 4:

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0249553	SARCLISA	20MG/ML INF CNC SOL 1X25ML

zařadil 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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu**.

Ústav v probíhajícím správním řízení 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 isatuximab pro léčbu mnohočetného myelomu, 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 § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **první dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 61 066,12 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 je nižší než návrh žadatele (72 500,00 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav stanovil výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. b), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Isatuximab je v kombinaci s pomalidomidem a dexamethasonem hrazen v léčbě dospělých pacientů s relabujícím a refrakterním mnohočetným myelomem (o stavu výkonnosti 0-2 dle ECOG), kteří absolvovali alespoň dvě předchozí léčebná schémata zahrnující jak lenalidomid, tak inhibitor proteazomu s progresí onemocnění při poslední terapii (tj. během terapie nebo do 60 dnů od jejího ukončení), u nichž nelze opětovně použít režim na bázi inhibitoru proteazomu, ani režim na bázi lenalidomidu a u kterých není indikována myeloablativní léčba s následnou transplantací krvetvorných buněk. Pokud předchozí léčba zahrnovala anti-CD38 terapii (např. daratumumab) nesmělo dojít k progresi na této terapii (tj. léčba musela být ukončena z jiného důvodu než progrese, např. pro intoleranci pacientem). Terapie je hrazena do progrese onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Odůvodnění:
Ústav stanovil uvedenému léčivému přípravku vykazovací limit „S“ a indikační omezení „P“ z důvodů, které jsou podrobně uvedeny v části „*Podmínky úhrady*“ tohoto rozhodnutí.

Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek splňuje kritéria uvedená v ustanovení § 39d odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, lze jej považovat za vysoce inovativní léčivý přípravek. Dle ustanovení § 39d odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění se výše a podmínky první dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku stanoví na dobu 3 let.

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 6. 9. 2022 v části týkající se výroku č. 1, 3.
Vyhotoveno dne 9.9.2022

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová