



Vyvěšeno dne: 31. 10. 2023

## 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 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“), jehož účastníci jsou:

### **Roche Registration GmbH**

IČ: HRB 717155

Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen

Spolková republika Německo

*Zastoupené:*

**ROCHE s.r.o.**

IČ: 49617052

Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8

(dále jen „žadatel“)

### **Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky**

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

### **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“)

**t a k t o**

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

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238787	POLIVY	140MG INF PLV CSL 1
0250251	POLIVY	30MG INF PLV CSL 1

(dále jen „POLIVY“)

doručené dne **29. 7. 2022**, po provedeném správním řízení a v souladu s ustanovením § 15 odst. 10, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

#### 1. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238787	POLIVY	140MG INF PLV CSL 1

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 polatuzumab vedotin**

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 **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 204 648,73 Kč**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a v souladu s ustanovením § 39b odst. 10 písm. a) až c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 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 úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

#### S

**P:** Polatuzumab vedotin je hrazen v první linii léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP), u dospělých pacientů s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2.

Léčba je hrazena do progresse onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby, v rámci definovaného režimu jsou po vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby (pokud nedojde k progresi) následně hrazeny 2 cykly rituximabu v monoterapii.

#### 2. zařazuje léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0250251	POLIVY	30MG INF PLV CSL 1

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 polatuzumab vedotin**

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 **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 43 853,30 Kč**

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

## **S**

**P:** Polatuzumab vedotin je hrazen v první linii léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP), u dospělých pacientů s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2.

Léčba je hrazena do progresse onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby, v rámci definovaného režimu jsou po vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby (pokud nedojde k progresi) následně hrazeny 2 cykly rituximabu v monoterapii.

## **Odůvodnění**

Dne **29. 7. 2022** Ústav obdržel žádost žadatele o stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků POLIVY pro kombinaci polatuzumabu vedotinu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) a pro kombinaci polatuzumabu vedotinu s bendamustinem a rituximabem v indikaci léčby dospělých s relabujícím / refrakterním difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) nebo jej již absolvovali.

**Správním řízením je aktuálně vedeno pouze pro kombinaci polatuzumabu vedotinu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pod sp. zn. SUKLS159771/2022.**

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

Dne **16. 8. 2022** Ústav do spisu vložil pod č. j. sukl172150/2022 cenové reference pro stanovení výše úhrady. Tyto již nejsou relevantní.

Dne **7. 10. 2022** Ústav vyzval žadatele k součinnosti při opatřování podkladů pro rozhodnutí spočívající v doplnění analýzy nákladové efektivity dle požadavků Ústavu blíže specifikovaných ve výzvě a usnesením č. j. sukl218562/2022 mu k tomu stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení usnesení.

Dne **14. 10. 2022** obdržel Ústav pod č. j. sukl225809/2022 žádost žadatele o přerušení předmětného správního řízení z důvodu časové náročnosti přípravy Ústavem požadovaných podkladů. Účastník žádá o přerušení do 31. 12. 2022, případně do doby předložení odpovědi na výzvu k součinnosti, podle toho, která okolnost nastane dříve.

Dne **17. 10. 2022** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl226133/2022 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **30. 12. 2022** Ústav obdržel podání žadatele obsahující odpověď na výzvu k součinnosti ze dne 7. 10. 2022, včetně dokumentů označených žadatelem jako obchodní tajemství, které Ústav nezveřejnil. (Stejně podání obdržel Ústav dne 31. 12. 2022).

*Ústav se k podání žadatele blíže vyjadřuje zejména v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.*

Dne **3. 1. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 30. 12. 2022 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **1. 2. 2023** Ústav vydal první hodnotící zprávu (dále jen „1. HZ“) č. j. sukl27909/2023, ve které konstatoval, že klinický přínos léčivých přípravků POLIVY v obou toho času posuzovaných indikacích (indikaci „*první linie léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP)*“ a v indikaci „*léčba relabujícího / refrakterního DLBCL, a to v kombinaci s bendamustinem a rituximabem*“) byl prokázán, avšak nebylo prokázáno, že léčivé přípravky POLIVY jsou nákladově efektivní intervencí. Proto Ústav navrhl žádosti žadatele o stanovení úhrady uvedených léčivých přípravků nevyhovět a úhradu v požadovaných indikacích nepřiznat.

Zároveň Ústav dne **1. 2. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl27919/2023. 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 účastníka řízení.

Dne **11. 2. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém žádá o přerušení správního řízení do dne 1. 5. 2023, nebo do dodání vyjádření k hodnotící zprávě ze dne 1. 2. 2023, bude-li dříve.

Žadatel jako důvod požadovaného přerušení uvedl, že navrhovaná doba přerušení je nezbytná k zajištění validních podkladů.

Dne **13. 2. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele vyhověl a usnesením č. j. sukl40844/2023 správní řízení přerušil do doby předložení vyjádření k hodnotící zprávě ze dne 1. 2. 2023, nejpozději však do 13. 4. 2023.

Dne **15. 2. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém uvádí, že **nesouhlasí s návrhem znění podmínek úhrady léčivého přípravku POLIVY** (který Ústav uvedl informativně v 1. HZ) s odkazem na Ústavem uvedené neprokázání přínosu pro celkové přežití pacientů léčených režimem s polatuzumabem v první linii léčby DLBCL. VZP má za to, že zejména s ohledem na nezralost dat z klinických studií a nedostupnost dat z české a evropské klinické praxe není prokázán zásadní klinický přínos LP POLIVY v indikaci dosud neléčeného DLBCL v porovnání se standardním režimem (R-CHOP). VZP rovněž zmiňuje, že v této indikaci není LP POLIVY uváděn v platných českých ani mezinárodních doporučených postupech. K analýzám nákladové efektivity VZP konstatuje, že je Ústav vyhodnotil jako nedostatečné v obou předmětných indikacích a v indikaci dosud neléčených pacientů s DLBCL upozornil na absenci údajů o účinnosti a jejich extrapolaci, i na absenci údajů o kvalitě života.

VZP dále shrnuje závěry Ústavu k hodnocení dopadu na rozpočet v indikaci dosud neléčeného DLBCL (předpokládaný dopad 87,7 – 175,5 mil. Kč v prvních pěti letech) i v indikaci relabujícího/refrakterního DLBCL (předpokládaný dopad 65 mil. Kč v každém roce) s tím, že v obou indikacích Ústav vyhodnotil dopad za akceptovatelný, jelikož nedisponoval důkazem, podle kterého by stanovení úhrady vedlo k ohrožení veřejného zájmu. **K tomu VZP uvádí, že nesouhlasí s hodnocením Ústavu týkajícím se akceptovatelnosti dopadu do rozpočtu.** Nicméně doplňuje, že neprovedla a neprezentuje podrobnou interní analýzu k dopadu na rozpočet představenému v předmětné hodnotící zprávě, a to z toho důvodu, že LP POLIVY nesplnil podmínky nákladové efektivity v obou navrhovaných indikacích. VZP konstatuje, že dopad na rozpočet v situaci, kdy přípravek bude nákladově efektivní, se bude lišit od scénáře posuzovaného Ústavem v hodnotící zprávě (1. HZ). VZP se proto k předmětnému dopadu na rozpočet nevyjadřuje, jelikož jej nepovažuje za relevantní.

*K podání účastníka VZP Ústav uvádí následující:*

*Ústav uvedl návrh podmínek úhrady v 1. HZ pouze informativně (aby se účastníci mohli vyjadřovat k jeho konkrétním formulacím pro případ, že by byly napraveny nedostatky farmakoekonomických analýz a dostatečným způsobem sníženy náklady na terapii). Nesouhlas VZP s návrhem znění podmínek úhrady nemíří na konkrétní navrhované formulace, ale lze jej pouze interpretovat jako nesouhlas se stanovením úhrady přípravku POLIVY obecně. Ústav bere negativní stanovisko účastníka VZP na vědomí.*

*Ve svém negativním stanovisku se účastník VZP odkazuje na neprůkaz přínosu pro celkové přežití (OS) v indikaci dosud neléčeného DLBCL, nezralost klinických dat, nedostupnost dat z praxe, neuvedení režimu s polatuzumabem v doporučených postupech a na nedostatky farmakoekonomických analýz.*

K tomu Ústav odkazuje na nově předložené podklady v indikaci DLBCL (Shi, 2018 a Zhu, 2020)<sup>41,42</sup> definující marginální hodnotu  $HR_{PFS}$ , ( $\leq 0,89$ ) pro níž je pravděpodobný průkaz významného rozdílu v OS (Shi, 2018)<sup>41</sup>, či prokazující korelaci přežití bez progresu (PFS ve 2 letech a zejména PFS ve 3 a 5 letech) a OS (Zhu, 2020)<sup>42</sup>. K tomu Ústav pouze konstatuje, že konkrétní přínos polatuzumabu v rámci posuzovaného režimu dosud nebyl ve studii POLARIX prokázán, nicméně přínos terapie byl touto studií doložen pro parametr přežívání bez progresu (PFS hodnocený zkoušejícími lékaři byl primárním sledovaným parametrem studie), kde byla hodnota  $HR_{PFS}$  0,73,  $p=0,02$ , což se projevilo i rozdílem podílu pacientů přežívajících bez progresu ve 2 letech (76,7 % oproti 70,2 %), a již na základě přínosu pro PFS lze mít kombinační terapii s polatuzumabem za terapii s lepší účinností (oproti klasické kombinované terapii režimem R-CHOP). Nově dostupná data o kvalitě života ze studie POLARIX (Friedberg, 2022)<sup>38</sup> ukazují obdobnou kvalitu života v obou porovnávaných ramenech.

K neuvedení režimu s polatuzumabem v doporučených postupech Ústav konstatuje, že evropské i české postupy jsou aktualizovány periodicky, a proto je běžným jevem, že nezahrnují nově registrované léčebné modalitty. Doporučení NCCN však již byly nově aktualizovány a režim kombinující polatuzumab (Pola-R-CHP) je v prvoliniové terapii DLBCL již uveden (jako jedna z preferovaných alternativ léčby onemocnění stádia II s rozsáhlým postižením mesenteria a stádia III-IV). K nedostupnosti dat z klinické praxe Ústav pouze konstatuje, že u nově registrovaných a do praxe zaváděných režimů jsou takováto data vždy k dispozici až se zpožděním tak, jak jsou v praxi získávány zkušenosti s těmito režimy. Jelikož je režim Pola-R-CHP recentně schváleným režimem (viz EMEA/H/C/004870/II/0012 Variation assessment report [h-4870-PAR en](#), Polivy II-12 [\(europa.eu\)](#)<sup>43</sup>) je současná absence dat z klinické praxe pochopitelná.

K farmakoekonomickým analýzám se Ústav podrobněji vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Z vyjádření VZP dále plyne, že v obou požadovaných indikacích považuje předpokládaný dopad do rozpočtu za neakceptovatelný, nicméně neposkytuje k tomuto relevantní podklady (jelikož to považuje za bezpředmětné s ohledem na neprokázanou nákladovou efektivitu léčby polatuzumabem v obou indikacích). K tomu Ústav pouze upozorňuje, že s ohledem na změnu obsahu podání (viz níže) je předmětné řízení vedeno pouze v indikaci první linie léčby DLBCL v kombinačním režimu polatuzumab + rituximab + cyklofosamid + doxorubicin + prednison.

Dne **15. 3. 2023** Ústav obdržel podání žadatele zahrnující veřejnou verzi vyjádření k hodnotící zprávě (č. j. sukl69167/2023) a vyjádření k hodnotící zprávě podané v režimu obchodního tajemství (č. j. sukl69667/2023).

V předložených vyjádřeních k hodnotící zprávě žadatel vyjadřuje nesouhlas s nepřijetím předloženého *mixture-cure modelu* s tím, že „nebylo prokázáno, že pacienti s 2letým přežitím bez progresu mají stejnou pravděpodobnost celkového přežití jako obecná populace“ a upřesňuje, že model přímo nepracuje s předpokladem, že za pacienty v dlouhodobé remisi a vyléčené lze považovat pacienty, kteří mají PFS alespoň 24 měsíců. Žadatel uvádí, že analýza z databáze Haematological Malignancy Research Network (HMRN) provedená na datech dospělých s nově diagnostikovaným DLBCL mezi 1. 9. 2004 a 31. 8. 2019 ukazuje, že očekávaná délka života DLBCL pacientů, kteří nezprogredovali do 24 měsíců, je podobná jako u kontrolní (běžné) populace, která



odpovídala věkem a pohlavím (HR 1,06; 95% CI: 0,83–1,36). Žadatel poukazuje rovněž na soulad uvedené analýzy s publikací Jakobsen et al. 2017<sup>31</sup>, popisující obdobnou kumulativní incidenci z jiných příčin než z příčiny lymfomu u pacientů i u všeobecné populace, což naznačuje, že nadměrnou mortalitu pozorovanou u pacientů s DLBCL lze vysvětlit časnými nebo pozdními relapsy. Jinými slovy, pokud pacient neprogreduje, očekává se, že pacient bude mít podobnou mortalitu ve srovnání s běžnou populací, tedy jej lze považovat za vyléčeného.

K námitce Ústavu na nesoulad prezentovaných extrapolací s daty ze studie (11-12, 14-15) a nadhodnocení PFS a OS) a odlišnost extrapolací za horizontem studie použitých ve finálním modelu (obr 13 a 16) žadatel uvádí, že křivky na obr. 13 a 16 se liší, protože to jsou finální extrapolace PFS a OS, tedy obsahují korekci na mortalitu obecné populace a korekci, že křivka PFS nesmí překřížit křivku OS. Extrapolace na obrázcích 11-12 a 14-15 reakce na výzvu jsou bez jakékoliv korekce. Navíc za účelem snížení nesouladu mezi KM křivkami ze studie a extrapolacemi v obou přístupech (cure-mixture i standardní parametrický model) žadatel použil extrapolaci typu KM křivka + chvost funkce. Tento přístup byl Ústavem akceptován.

K Ústavem zmíněné nejistotě přežití do progresu žadatel uvedl, že studie POLARIX (relevantní pro kombinaci polatuzumabu s režimem R-CHP a indikaci léčby *dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným B-lymfomem*, tj. pro 1. linii léčby) byla dvojité zaslepenou studií a hodnocení investigátory tak není důvodem pro zpochybňování výsledku PFS. Podle názoru žadatele vede naopak využití přístupu „OS informed by PFS“ vzhledem k nezralosti dat OS ke snížení míry nejistoty extrapolace OS. K použití PFS za *surrogate endpoint* pro OS a k vysoké míře korelace mezi PFS a OS i v případě 1. linie léčby odkazuje na publikace Shi et al. 2018 (analýza patientských data z 13 studií v 1. linii léčby DLBCL, HR PFS  $\leq$  0,89 predikuje významný vliv na OS)<sup>41</sup>. Ke konstatování Ústavu, že *není důvod předpokládat zásadní změnu chování onemocnění právě v čase 24 měsíců od zahájení léčby*, žadatel pouze vysvětluje, že z celkového průběhu křivek PFS (včetně jejich prodloužení pomocí dat ze studie GOYA) je patrný pozvolný nástup plató, což je v souladu s předpokladem, že po určité době dochází ke snížení pravděpodobnosti progresu. Dále žadatel uvádí, že *cure-mixture* model nepracuje přímo s časovým bodem 24. měsíce, ale pouze s předpokladem, že část pacientů (pacienti v dlouhodobé remisi) se může vyléčit. Princip *cure-mixture* modelu spočívá v tom, že frakce pacientů v dlouhodobé remisi se vypočítá na základě celé doby sledování v klinické studii spolu s parametrickou distribuční funkcí přežití, aby bylo možné předpovědět možné události za horizontem studie. Výpočet podílu dlouhodobé remise proto není založen na konkrétním časovém bodě (např. dva roky), ale na celoživotním horizontu.

K tvrzení Ústavu, že *mnohé parametrické funkce, včetně funkcí, které se zdají být pro extrapolaci PFS a OS v tomto případě nejvhodnější, rovněž umožňují značné snížení mortality zohlednit*, žadatel uvádí, že snahou modelace by mělo být co nejvěrohodněji zachytit realitu a pokud zde existuje oprávněný předpoklad, že pacienty v dlouhodobé remisi lze považovat za vyléčené, měla by být použita taková metoda modelace, která tento předpoklad nejlépe zohlední. Touto metodou je *cure-mixture* model. Žadatel se rovněž odkazuje na hodnocení agentury NICE, která použití *cure-mixture* modelu akceptovala. „*The committee concluded that a mixture-cure model was a reasonable approach.*“

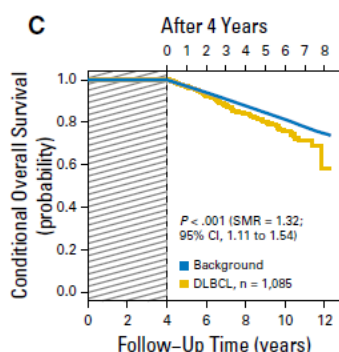


V podání žadatel rovněž předkládá popis a nastavení pro standardní parametrický model podle požadavku Ústavu (přestože trvá na tom, že nejvhodnějším způsobem modelace je v tomto případě *cure-mixture model*).

K předloženým podkladům dávajícím do korelace PFS a OS Ústav uvádí následující:

- Analýza z databáze Haematological Malignancy Research Network (HMRN) nebyla Ústavu předložena, nicméně Ústav považuje s ohledem na další dostupné podklady<sup>10,11,41,42</sup> za věrohodné, že u pacientů s diagnózou DLBCL budou rozdíly v přežití dány především existencí časných i pozdních relapsů (a pozdní relaps nelze vyloučit ani v pozdějších obdobích, tj. po 2 letech bez progresu).

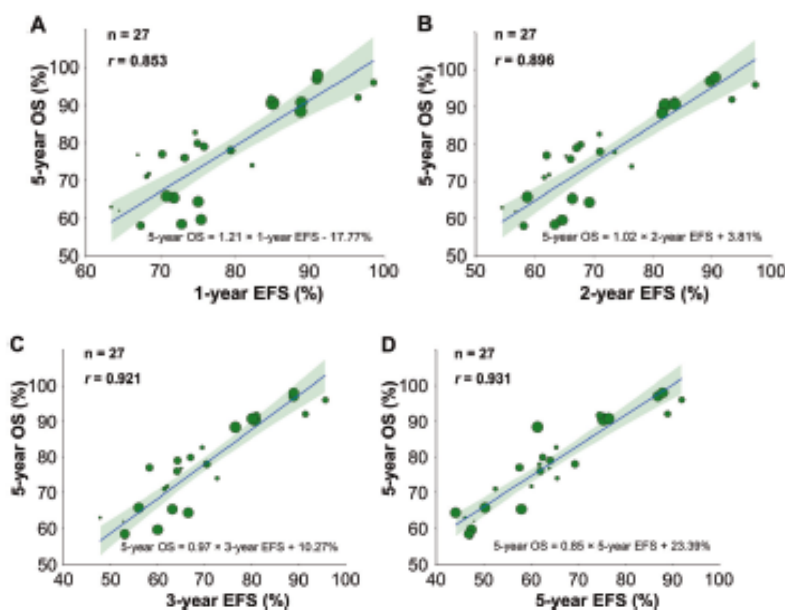
- Jakobsen et al. 2017<sup>31</sup> (populační studie na 1621 pacientech z dánského registru DLBCL v kompletní remisi po první linii léčby DLBCL): mezi závěry publikace patří, že zvýšená mortalita (pacientů s DLBCL) byla stále přítomna, i když méně výrazná, u pacientů dosahujících 24-měsíčního EFS, a že po odfiltrování úmrtí z důvodu DLBCL bylo přežití v obou porovnávaných skupinách ekvivalentní (což svědčí o tom, že zvýšení mortality u pacientů s DLBCL je vysvětleno časnými a pozdními relapsy). K tomu Ústav doplňuje, že jak vyplývá z Fig. 1 publikace, ani po 4 letech přežití bez progresu nelze mít pacienty s DLBCL za vyléčené, i po takovéto delší době u nich dochází k události pozdního relapsu:



- Publikace Shi, 2018<sup>41</sup>: dle předmětné publikace byla „surrogacy“ zástupnost parametru pro PFS pro parametr celkového přežití OS zjištěna z dat na úrovni studií (primárním sledovaným parametrem studie byla tzv. „trial-level surrogacy“, tj. zástupnost parametru na úrovni studie, která byla vyhodnocena jako silná). Na úrovni individuálních dat pacientů byl prahový efekt byl pozorován pro HR 0,89, což znamená, že dosažení pozorovaného  $HR_{PFS} \leq 0,89$  predikuje statisticky významný vliv terapie na OS (např. v budoucí studii).

- Systematické review Zhu, 2020<sup>42</sup>: hodnotilo zástupnost parametru PFS / EFS (event-free survival) pro celkové přežití na základě RCT 3. fáze (n=26), 2. fáze (n=4) a retrospektivních studií (n=47) u nově diagnostikovaného DLBCL léčeného chemoterapií s rituximabem (do roku 2019). Pro imunochemoterapii zahrnující rituximab byla v této práci zjištěna zejména lineární korelace mezi přežitím bez progresu PFS v 1 roce a v 5 letech ( $r$ , 0.813–0.873) a mezi EFS a OS v 5 letech. Na základě randomizovaných studií byl vytvořen prediktivní model a byl kalkulován OS v 5 letech (podíl pacientů žijících v 5 letech), tento výstup byl následně validován porovnáním s výsledky studií fáze II a z retrospektivních studií s tím, že predikované přežití v 5 letech významně korelovalo

s pozorovaným 5-letým OS (v retrospektivních studiích i studiích fáze 2). Doplnění Ústavu – nejvyšší korelaci s OS (hodnotu  $r$  nejblíže hodnotě 1) jeví EFS ve 3 a v 5 letech:



K výše uvedenému Ústav doplňuje, že navzdory popsané korelaci mezi (zejména 3-letým a 5-letým) PFS / EFS a OS z těchto podkladů nelze dovozovat, že jisté hodnoty dosaženého 3-letého či 5-letého PFS / EFS jsou dokladem toho, že přežití pacientů bude obdobné jako přežití obecné populace. Skutečností zůstává, že v registrační studii POLARIX nebyl dosud přínos pro celkové přežití doložen (což je zčásti možné přičíst nezralosti dat s ohledem na omezenou dobu sledování pacientů (medián sledování 28,2 měs.)).

K doplněním a úpravám farmakoekonomických analýz se Ústav vyjadřuje v části „Analýza nákladové efektivity – léčba dosud neléčeného DLBCL“.

Dne **15. 3. 2023** Ústav obdržel rovněž podání žadatele obsahující žádost o změnu obsahu podání spočívající ve změně původní žádosti o stanovení trvalé úhrady na novou žádost o stanovení druhé dočasné úhrady, a to pouze pro kombinaci polatuzumabu s bendamustinem a rituximabem v indikaci léčby dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) nebo jej již absolvovali.

Pro kombinaci polatuzumabu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) žadatel nadále požaduje stanovení trvalé úhrady.

Dne **16. 3. 2023** Ústav obdržel vyjádření České hematologické společnosti ČLS JEP (založeno do spisu dne 17. 3. 2023), ve kterém odborná společnost zdůrazňuje výstupy registrační studie POLARIX<sup>12</sup> pro indikaci první linie léčby DLBCL a konkrétně uvádí, že:

- a) Léčebný režim Pola-R-CHP přináší dle registrační studie 27 % redukcí rizika selhání terapie 1. linie (HR = 0,73), což je klinicky významné pro nemocné s DLBCL v 1. linii léčby
- b) Pro nemocné s IPI 3-5 pak tento režim přináší klinicky nejvýznamnější benefit dle subanalýzy studie Polarix - HR 0,7 (0,5-0,9) 1
- c) Absence rozdílu v celkovém přežití v rámci studie Polarix je dána dostupnými efektivními léčebnými režimy 2. a vyšší linie
- d) Nelze předjímat, že OS benefit v rámci studie není očekáván: existují data z několika klinických hodnocení, kde v léčbě nemocných s agresivními lymfomy došlo k OS benefitu experimentálního ramene až po více letech (např. studie Echelon-1 pro pacienty v 1. linii léčby HL nebo studie REMODL-B pro nemocné s DLBCL v 1. linii léčby)
- e) Režim Pola-R-CHP je standardní terapií dle aktuálně platných NCCN guidelines a současně je uveden jako jedna ze standardních možností terapie 1. linie v připravovaných léčebných doporučeních KLS
- f) Z klinického pohledu je z hlediska toxicity režim Pola-R-CHP srovnatelný s dosud využívaným režimem R-CHOP

*K podání odborné společnosti Ústav shrnuje, že nerozporuje klinický přínos prvoliniové léčby DLBCL režimem zahrnujícím polatuzumab popsáný pro parametr přežití bez progresu (a to zejména pro pacienty s IPI skóre 3-5, které navrhuje specificky uvést v případných stanovených podmínkách úhrady), bere na vědomí uvedení režimu v doporučeních NCCN i obdobnou toxicitu srovnávaných režimů (R-CHP+polatuzumab a R-CHOP) i možné důvody toho, že studie dosud nezaznamenala přínos terapie zahrnující polatuzumab pro celkové přežití léčených pacientů (nezralost studie, účinné léky v následné terapii).*

*K uvedenému Ústav pouze upřesňuje, že konkrétní přínos terapie polatuzumabem v posuzované linii léčby a v rámci posuzovaného režimu pro celkové přežití léčených pacientů dosud nebyl prokázán a že hlavním důvodem pro nepřiznání úhrady LP POLIVY v předmětné indikaci v 1. HZ bylo neprokázání nákladové efektivity.*

*Indikace relabujícího/refrakterního DLBCL již není předmětem správního řízení, sp. zn. SUKLS159771/2022, a proto se k ní Ústav dále nevyjadřuje.*

Dne **20. 3. 2023** Ústav výše uvedené žádosti žadatele o změnu obsahu podání (ze dne 15. 3. 2023) vyhověl a usnesením č. j. sukl71846/2023 požadovanou změnu obsahu podání (žádosti) povolil. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že **ode dne 15. 3. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.**

Dne **29. 3. 2023** Ústav vložil do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení úhrady a změny maximální ceny pod č. j. sukl80630/2023. Cenové reference pro stanovení úhrady byly upraveny s ohledem na zjištění Ústavu, že léčivý přípravek POLIVY není v Polsku přítomen na trhu. Ústav pro úplnost uvádí, že změna maximální ceny již není předmětem tohoto správního řízení.

Dne **3. 4. 2023** Ústav vzhledem ke změně obsahu žádosti usnesením č. j. sukl83524/2023 vyloučil stanovení výše a podmínek druhé dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku POLIVY

pro kombinaci polatuzumabu s bendamustinem a rituximabem v indikaci léčba dospělých s relabujícím / refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), pro které není vhodná transplantace hematopoetických kmenových buněk a kteří nejsou vhodní k léčbě některým z uvedených platinových režimů (konkrétně R-ICE, R-GDP nebo R-DHAP) nebo jej již absolvovali, do samostatného řízení, které je vedeno pod sp. zn. SUKLS83082/2023.

Předmětem správního řízení, sp. zn. SUKLS159771/2022 je tudíž aktuálně stanovení trvalé úhrady LP POLIVY pro kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL).

Dne **16. 5. 2023** Ústav vydal druhou hodnotící zprávu č. j. sukl116577/2023 (2. HZ), ve které dospěl k závěru, že byl prokázán klinický přínos LP POLIVY v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), avšak nebylo prokázáno, že uvedený léčivý přípravek splňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, neboť nebyly předloženy relevantní metodicky správné scénáře analýzy nákladové efektivity.

Zároveň Ústav dne **16. 5. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl116604/2023. 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 účastníka řízení.

Dne **24. 5. 2023** Ústav obdržel podání žadatele obsahující vyjádření k analýze nákladové efektivity. Část podání byla označena jako obchodní tajemství, Ústav ji proto nezveřejnil.

Žadatel uvádí, že je i nadále toho názoru, že *cure-mixture* model je v tomto případě nejvhodnějším způsobem modelace přežití, na základě požadavku Ústavu však použil pro nový základní scénář standardní parametrický model. Žadatel dále uvádí, že na základě vyjádření Ústavu ve 2. HZ aktualizoval grafy, které byly uvedeny na Obrázku 4 a 6 vyjádření k 1. HZ.

*Ústav se k podání žadatele blíže vyjádřil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.*

Dne **4. 7. 2023** Ústav obdržel vyjádření České hematologické společnosti ČLS JEP (založeno do spisu dne 17. 3. 2023), ve kterém odborná společnost uvádí, že nadále podporuje zajištění dostupnosti LP POLIVY v České republice v léčbě 1. linie nemocných s DLBCL v rámci léčebné kombinace Pola-R-CHP, protože tato léčba signifikantně snižuje riziko selhání léčby 1. linie, což považujeme za jednoznačně přínosné pro nemocné s DLBCL.

Odborná společnost rovněž konstatuje, že použití léčivého přípravku POLIVY v požadované indikaci je součástí aktuálně platných NCCN guidelines, ale i aktualizovaných léčebných doporučení KLS z roku 2023 (viz: [www.lymphoma.cz](http://www.lymphoma.cz)).

*K vyjádření odborné společnosti Ústav uvádí, že nerozporuje přínos léčivého přípravku POLIVY podaného v rámci kombinačního režimu (Pola-R-CHP) popsany pro oddálení progresu onemocnění, nicméně doplňuje, že s ohledem na neprůkaz nákladové efektivity léčby nebyly toho času splněny zákonné podmínky pro stanovení trvalé úhrady posuzovanému léčivému přípravku v hodnoceném kombinačním režimu a posuzované indikaci.*

Dne **4. 8. 2023** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference pro stanovení úhrady pod č. j. sukl187109/2023.

Dne **21. 8. 2023** Ústav vydal třetí hodnotící zprávu č. j. sukl199939/2023 (3. HZ), ve které dospěl k závěru, že byl prokázán klinický přínos LP POLIVY v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), avšak nebylo prokázáno, že uvedený léčivý přípravek splňuje podmínky účelné terapeutické intervence dle ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ve spojení s ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Zároveň Ústav dne **21. 8. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl199947/2023. 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 účastníka řízení.

Dne **23. 8. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém předkládá aktualizované výsledky analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet pro LP POLIVY v indikaci 1. linie léčby DLBCL obsahující důvěrnou cenovou nabídku a žádá o jejich zohlednění ve čtvrté hodnotící zprávě. Uvedený dokument byl žadatelem označen jako obchodní tajemství, Ústav jej proto nezveřejnil.

*Ústav vzal výše uvedené podání žadatele na vědomí a zohlednil jej v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.*

Dne **6. 9. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém uvádí, že aby bylo možné LP POLIVY při zohlednění cenového ujednání označit za účelnou terapeutickou intervenci, je nutné nové skutečnosti předložené žadatelem v režimu obchodního tajemství zhodnotit Ústavem. Dále účastník VZP nesouhlasí s tvrzením Ústavu o akceptovatelnosti dopadu na rozpočet souvisejícího s léčbou LP POLIVY a přistoupil k provedení vlastní analýzy akceptovatelnosti dopadu na rozpočet na základě interních dat za roky 2019-2022, viz tabulka:

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Náklady VZP ČR na centrové LP pro léčbu DLBCL (Kč)	256 261 632	296 720 665	337 159 713	377 578 797	417 977 935
Dopad na rozpočet (Hl) 60% VZP ČR (Kč)	37 718 077	62 043 850	69 968 333	85 901 595	98 042 123
Celkem (Kč)	293 979 709	358 764 515	407 128 046	463 480 392	516 020 058
Procentuální navýšení nákladů	13%	17%	17%	19%	19%

Závěrem účastník VZP uvádí, že se žadatelem zahájil jednání ohledně uzavření smluv zajišťujících splnění podmínek účelné terapeutické intervence a limitace nákladů.

*Ústav vzal výše uvedené vyjádření účastníka VZP na vědomí a zohlednil jej v části „Hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.*

*Ústav rovněž posoudil vyjádření účastníka VZP, že Ústavem odhadovaný „dopad na rozpočet je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem“, a tedy že nesouhlasí se závěrem Ústavu, že dopad na rozpočet lze považovat za akceptovatelný, a předně uvádí, že v souladu s rozhodnutím MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, zn.: L71/2019 ze dne 9. 4. 2020, Ústav od 1. 10. 2020 vyžaduje vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí v případě, že stanovení (změna) úhrady léčivého přípravku s dopadem na rozpočet uvedeným v hodnotící zprávě není v souladu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability. Dle rozhodnutí MZ č. j. MZDR 50688/2019-2/CAU, sp. zn.: L71/2019 mají být doložena vyjádření zdravotních pojišťoven k dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami (blíže viz také: <https://www.sukl.cz/leciva/informace-k-hodnoceni-dopadu-na-rozpocet-v-rizenich-o>) a také <https://www.sukl.cz/leciva/vyjadreni-zdravotnich-pojistoven-k-vysledku-analyzy-dopadu>).*

*Ústav s ohledem na předložené údaje a argumenty považoval vyjádření účastníka VZP za odůvodněné, neboť bylo podloženo konkrétními a relevantními úvahami. Ve svém vyjádření účastník VZP uvedl vlastní predikci nákladů VZP na centrové léčivé přípravky pro léčbu DLBCL v hodnoceném období (256,3 až 418,0 mil. Kč v následujících pěti letech), přičemž vycházel z analýzy interních dat. Tato predikce byla následně ze strany účastníka VZP porovnána s dopadem na rozpočet prezentovaným ve 3. hodnotící zprávě. Při kalkulaci nákladů byl aplikován 60 % podíl pojištěnců VZP. Účastník VZP následně uvedl, že dopad na rozpočet považuje za vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.*

*S ohledem na uzavření smluv o snížení nákladů na LP POLIVY mezi žadatelem (držitelem registrace) a zdravotními pojišťovnami (účastníkem Svaz a účastníkem VZP), není předmětné vyjádření v současné době již relevantní.*



Dne **8. 9. 2023** Ústav vydal čtvrtou hodnotící zprávu č. j. sukl216760/2023 (4. HZ), ve které dospěl k závěru, že bez předložení smluv uzavřených mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektujících náklady na LP POLIVY dle návrhu žadatele nelze uvedený léčivý přípravek považovat za účelnou terapeutickou intervenci s akceptovatelným dopadem na rozpočet veřejného zdravotního pojištění.

Zároveň Ústav dne **8. 9. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl216762/2023. 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 účastníka řízení.

Dne **22. 9. 2023** obdržel Ústav pod č. j. sukl229650/2023 žádost žadatele (třetí v pořadí) o přerušení předmětného správního řízení, a to nejpozději do dne 23. 10. 2023 nebo do doby předložení důkazů o uzavření dohod se zdravotními pojišťovnami, podle toho, co nastane dříve. Žadatel uvedl, že důvodem žádosti je poskytnutí doby nezbytně nutné k finalizaci a uzavření smluvních ujednání s plátcí.

Dne **25. 9. 2023** Ústav výše uvedené žádosti vyhověl a usnesením č. j. sukl231296/2023 správní řízení dle jeho požadavku přerušil.

Dne **10. 10. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém sděluje, že došlo k uzavření smluv o snížení nákladů na LP POLIVY mezi ním a účastníkem Svaz, které odpovídá jeho návrhu a zasílá odkaz na registr smluv. Žadatel dodává, že s účastníkem VZP finalizuje smlouvy vedoucí k limitaci nákladů a zajišťující nákladovou efektivitu LP POLIVY, proto žádá o zachování přerušení řízení.

Dne **19. 10. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém sděluje, že došlo k uzavření smluv o snížení nákladů na LP POLIVY mezi ním a účastníkem VZP, které odpovídá jeho návrhu a zasílá odkaz na registr smluv.

Žadatel zároveň žádá o pokračování v řízení a vydání další hodnotící zprávy a současně se vzdává svého práva na další vyjádření se k 4. HZ.

*Ústav výše uvedená podání žadatele zohlednil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto dokumentu.*

Dne **19. 10. 2023** Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 19. 10. 2023 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne **19. 10. 2023** Ústav obdržel podání účastníka VZP, ve kterém sděluje, že se žadatelem uzavřel smlouvy zajišťující nákladovou efektivitu léčivého přípravku POLIVY a limitující dopad na rozpočet prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Ústav vzal výše uvedené podání účastníka VZP na vědomí.*

Dne **27. 10. 2023** Ústav vydal pátou hodnotící zprávu č. j. sukl259404/2023 (5. HZ), ve které navrhl stanovit léčivému přípravku POLIVY výši a podmínky úhrady v posuzované indikaci.

Zároveň Ústav dne **27. 10. 2023** ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl259405/2023. 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. Ústav obdržel níže uvedené podání účastníků řízení.

Dne **27. 10. 2023** Ústav obdržel podání žadatele, ve kterém se vzdává práva na vyjádření se k 5. HZ.

Dne **30. 10. 2023** obdržel podání účastníků Svaz a VZP, ve kterém se vzdávají svého práva na vyjádření se k 5. HZ.

*Ústav vzal výše uvedená vyjádření účastníků na vědomí a přistoupil k vydání rozhodnutí.*

**Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:**

1. *EUnetHTA Joint Action 3 WP4, Project ID: PTJA06. „Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. [cit. 14. 9. 2020] Dostupné z: <https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2020/02/PTJA06-Final-Assessment-Report-V1.0.pdf>*
2. *European Medicines Agency. Polivy. EPAR. [cit. 20. 09. 2022] Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/polivy-epar-public-assessment-report_en.pdf)*
3. *European Medicines Agency. Polivy. Variation report. [cit. 26. 09. 2022] Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/polivy-h-c-004870-ii-0012-epar-public-assessment-report-variation_en.pdf)*
4. *US Food and Drug Administration. FDA approves polatuzumab vedotin-piiq for diffuse large B-cell lymphoma. [cit. 14. 9. 2022] Dostupné z: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-polatuzumab-vedotin-piiq-diffuse-large-b-cell-lymphoma> (bylo 2)*
5. *FDA Accepts sBLA for Polatuzumab Vedotin Plus R-CHP in Untreated DLBCL. August 16, 2022. [cit. 26. 11. 2022] Dostupné z: <https://www.onclive.com/view/fda-accepts-sbla-for-polatuzumab-vedotin-plus-r-chp-in-untreated-dlbcl>*
6. *SmPC léčivých přípravků (POLIVY), [cit. 20. 07. 2020]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>*
7. *Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, Wall A, Cunningham D, Poeschel V, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Ziepert M, Flament J, Flowers C, Shi Q, Schmitz N; International prognostic*

- indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood* 2020; 135 (23): 2041–2048. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002729>
8. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia* 36, 1720–1748 (2022). [cit. 26. 9. 2022] Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01620-2>
  9. Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(Suppl 5):v116–v25. [cit. 14. 9. 2022] Dostupné z: <https://www.esmo.org/guidelines/haematological-malignancies/diffuse-large-b-cell-lymphoma>
  10. Belada D, Trněný M a kolektiv autorů Kooperativní lymfomové skupiny. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy- XIII. Vydání. Leden 2023. [cit. 4. 8. 2023] Dostupné z: [https://www.lymphoma.cz/\\_uploads/attachments/KLS\\_guidelines\\_brozura\\_2023\\_30007\\_interaktivni\\_4\\_1.pdf](https://www.lymphoma.cz/_uploads/attachments/KLS_guidelines_brozura_2023_30007_interaktivni_4_1.pdf).
  11. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas. Version 6.2023. [cit. 19. 10. 2023], Dostupné na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/b-cell.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf)
  12. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, Herbaux C, Burke JM, Matasar M, Rai S, Izutsu K, Mehta-Shah N, Oberic L, Chauchet A, Jurczak W, Song Y, Greil R, Mykhalska L, Bergua-Burgués JM, Cheung MC, Pinto A, Shin HJ, Hapgood G, Munhoz E, Abrisqueta P, Gau JP, Hirata J, Jiang Y, Yan M, Lee C, Flowers CR, Salles G. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):351–363. doi: 10.1056/NEJMoa2115304. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34904799.
  13. Oiwa K, Fujita K, Lee S, Morishita T, Tsukasaki H, Negoro E, Hara T, Tsurumi H, Ueda T, Yamauchi T. Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis. *ESMO Open.* 2021 Aug;6(4):100210. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100210. Epub 2021 Jul 13. PMID: 34271313; PMCID: PMC8287142.
  14. le Gouill, S.; Ghesquières, H.; Oberic, L.; Morschhauser, F.; Tilly, H.; Ribrag, V.; Lamy, T.; Thieblemont, C.; Maisonneuve, H.; Gressin, R.; et al. Obinutuzumab vs Rituximab for Advanced DLBCL: A PET-Guided and Randomized Phase 3 Study by LYSA. *Blood* 2021, 137, 2307–2320.
  15. Bartlett NL, Wilson WH, Jung S-H, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol.* 2019;37(21):1790–1799
  16. Stegemann M, Denker S, Schmitt CA. DLBCL 1L-What to Expect beyond R-CHOP? *Cancers (Basel).* 2022 Mar 11;14(6):1453. doi: 10.3390/cancers14061453. PMID: 35326604; PMCID: PMC8946010.
  17. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP POLIVY (kód SÚKL 0238787), sp. zn. SUKLS180061/2020, vydané dne 4. 8. 2021, které nabylo právní moci dnem 9. 8. 2021

18. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP POLIVY (kód SÚKL 0250251), sp. zn. SUKLS118045/2021, vydané dne 4. 8. 2021, které nabylo právní moci dnem 9. 8. 2021
19. National Institute for Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin with rituximab and bendamustine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 23 September 2020 [cit. 20. 09. 2022] Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649>
20. Raut LS, Chakrabarti PP. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma. *South Asian J Cancer*. 2014 Jan-Mar; 3(1): 66–70.
21. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, Kamdar MK, McMillan A, Hertzberg M, Assouline S, Kim TM, Kim WS, Ozcan M, Hirata J, Penuel E, Paulson JN, Cheng J, Ku G, Matasar MJ. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 10;38(2):155-165. doi: 10.1200/JCO.19.00172. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31693429; PMCID: PMC7032881.
22. Sehn LH, Hertzberg M, Opat S, Herrera AF, Assouline S, Flowers CR, Kim TM, McMillan A, Ozcan M, Safar V, Salles G, Ku G, Hirata J, Chang YM, Musick L, Matasar MJ. Polatuzumab vedotin plus bendamustine and rituximab in relapsed/refractory DLBCL: survival update and new extension cohort data. *Blood Adv*. 2022 Jan 25;6(2):533-543. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005794. PMID: 34749395; PMCID: PMC8791582.
23. Scottish Medicines Consortium. Polatuzumab vedotin (Polivy) [cit. 26. 09. 2022] Dostupné z: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/polatuzumab-vedotin-polivy-full-smc2282/>
24. CADTH Canada's Drug and Health Technology Agency. Polatuzumab Vedotin (Polivy) for DLBCL. Last updated May 6, 2021 [cit. 26. 09. 2022] Dostupné z: <https://www.cadth.ca/polatuzumab-vedotin-polivy-dlbcl-details>
25. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology; [cit. 26. 09. 2022] Dostupné z: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
26. Media / Press Releases: Genentech Presents New and Updated Data for Polivy in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma at ASH 2022; [cit. 16. 01. 2023]. Dostupné z: <https://www.gene.com/media/press-releases/14976/2022-12-11/genentech-presents-new-and-updated-data->
27. Northend M, Wilson W, Osborne W, Fox CP, Davies AJ, El-Sharkawi D, Phillips EH, Sim HW, Sadullah S, Shah N, Peng YY, Qureshi I, Addada J, Mora RF, Phillips N, Kuhn A, Davies E, Wrench D, McKay P, Karpha I, Cowley A, Karim R, Challenor S, Singh V, Burton C, Auer R, Williams C, Cunningham J, Broom A, Arasaretnam A, Roddie C, Menne T, Townsend W. Results of a United Kingdom real-world study of polatuzumab vedotin, bendamustine, and rituximab for relapsed/refractory DLBCL. *Blood Adv*. 2022 May 10;6(9):2920-2926. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005953. PMID: 35020818; PMCID: PMC9092410.
28. Maurer MJ, Ghesquieres H, Jais JP a kol., „Event-Free Survival at 24 Months Is a Robust End Point for Disease-Related Outcome in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy,“ *Journal of Clinical Oncology*, sv. 32, č. 10, pp. 1066-1073, 2014.

29. Sehn LH, Salles G., Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med.* 2021 Mar 4;384(9):842-858, 2021.
30. Maurer, M. J. et al., „Progression-free survival at 24 months (PFS24) and subsequent outcome for patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) enrolled on randomized clinical trials“, *Annals of Oncology* 29: 1822–1827, 2018
31. Jakobsen et al., „Minimal Loss of Lifetime for Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Remission and Event Free 24 Months After Treatment: A Danish Population-Based Study;“ *J Clin Oncol* 35:778-784; 2017
32. Ara R a Brazier JE, „Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice,“ *Value in Health*, sv. 13, č. 5, pp. 509-518, 2010.
33. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA a kol., „Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm multicentre, phase 1-2 trial,“ *Lancet Oncol*, sv. 20, č. 1, pp. 31-42, 2019.
34. Goněc R, Macků I, Iveta S, Kozáková Š. Body surface area and body weight of Czech adult cancer population. *Ceska Slov Farm.* 2015 Dec;64(6):264-8. PMID: 27308665.
35. Sehn LH, Martelli M, Trněný M, Liu W, Bolen CR, Knapp A, Sahin D, Sellam G, Vitolo U. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA. *J Hematol Oncol.* 2020 Jun 6;13(1):71. doi: 10.1186/s13045-020-00900-7. PMID: 32505213; PMCID: PMC7276080.
36. Vannata B, Conconi A, Winkler J, Cascione L, Margiotta Casaluci G, Nassi L, Moia R, Piroso MC, Moccia AA, Stathis A, Rossi D, Gaidano G, Zucca E. Late relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma: impact of rituximab on their incidence and outcome. *Br J Haematol.* 2019 Nov;187(4):478-487. doi: 10.1111/bjh.16106. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31385291.
37. Wang Y, Farooq U, Link BK, Larson MC, King RL, Maurer MJ, Allmer C, Hefazi M, Thompson CA, Micallef IN, Johnston PB, Habermann TM, Witzig TE, Ansell SM, Cerhan JR, Nowakowski GS. Late Relapses in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With Immunochemotherapy. *J Clin Oncol.* 2019 Jul 20;37(21):1819-1827. doi: 10.1200/JCO.19.00014. Epub 2019 Jun 6. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2022 Jan 10;40(2):215. PMID: 31170029; PMCID: PMC7001527.
38. Friedberg JW, Thompson CA, Trněný M, Morschhauser F, Salles G, Reagan PM, Hertzberg M, Smolewski P, Zhang H, Thieblemont C, Hu B, Fonseca G, Kim WS, Martelli M, Mehta A, Campinha-Bacote A, Yan M, Hirata J, Sugidono M, Lee C. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) Treated with Polatuzumab Vedotin, Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin and Prednisone (Pola-R-CHP) Versus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (R-CHOP) in the Phase III POLARIX Study. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 6623–6626.
39. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Tabernero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vriese EGE. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1 *Annals of Oncology* 0: 1-27, 2017



40. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Polatuzumab vedotin in combination for untreated diffuse large B-cell lymphoma. Technology appraisal guidance. Published: 1 March 2023. [Cit. 11. 4. 2023] Dostupné z: [www.nice.org.uk/guidance/ta874](http://www.nice.org.uk/guidance/ta874)
41. Shi Q, Schmitz N, Ou FS, Dixon JG, Cunningham D, Pfreundschuh M, Seymour JF, Jaeger U, Habermann TM, Haioun C, Tilly H, Ghesquieres H, Merli F, Ziepert M, Herbrecht R, Flament J, Fu T, Coiffier B, Flowers CR. Progression-Free Survival as a Surrogate End Point for Overall Survival in First-Line Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Individual Patient-Level Analysis of Multiple Randomized Trials (SEAL). *J Clin Oncol*. 2018 Sep 1;36(25):2593-2602. doi: 10.1200/JCO.2018.77.9124. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29975624; PMCID: PMC6532366.
42. Zhu J, Yang Y, Tao J, Wang SL, Chen B, Dai JR, Hu C, Qi SN, Li YX. Association of progression-free or event-free survival with overall survival in diffuse large B-cell lymphoma after immunochemotherapy: a systematic review. *Leukemia*. 2020 Oct;34(10):2576-2591. doi: 10.1038/s41375-020-0963-1. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651542; PMCID: PMC7515849.
43. EMA/287823/2022 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. Polivy. International non-proprietary name: polatuzumab vedotin. Procedure No. EMEA/H/C/004870/II/0012
44. Stanovisko ČHS vložené do spisu dne 17. 3. 2023 pod č. j. sukl70284/2023
45. Hodnotenie NIHO č. 27/2022. Liek Polivy v kombinácii s rituximabom, cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (R-CHP) na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (DLBCL). Publikováno dne 12. 5. 2023. Dostupné na adrese [https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO\\_2022\\_polatuzumab-vedotin-Polivy\\_DLBC\\_L\\_hodnotenie-27.pdf](https://niho.sk/wp-content/uploads/2023/01/NIHO_2022_polatuzumab-vedotin-Polivy_DLBC_L_hodnotenie-27.pdf).
46. Podklady pro stanovení výše úhrady vložené do spisu dne 4. 8. 2023 pod č. j. sukl187109/2023.

**Ústav vzal v úvahu všetky skutočnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:**

## **HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU**

### **Charakteristika léčivého přípravku**

Polatuzumab vedotin (POLIVY, v tomto hodnocení dále jen „polatuzumab“) je konjugátem protilátky namířené proti CD79b a léčiva, který transportuje účinnou antimitotickou látku (monomethyl auristatin E, neboli MMAE) do B-lymfocytů. Polatuzumab je indikován v kombinaci s bendamustinem a rituximabem (BR) k léčbě dospělých s relabujícím/refrakterním difúzním velkobuněčným B-lymfomem (R/R DLBCL), kteří nejsou kandidáty pro transplantaci kmenových krvetvorných buněk („Stem cell transplantation“, SCT). V Evropské unii byla v této indikaci registrace LP POLIVY schválena podmíněčně CHMP („The Committee for Medicinal Products for Human Use“) komisí od 21. ledna 2020.<sup>2</sup> V březnu 2022 byla registrace LP POLIVY procesem variace typu 2 rozšířena o indikaci první linie léčby DLBCL u dospělých pacientů (režim polatuzumab + R-CHP) a CHMP schválil plnou registraci LP POLIVY v obou indikacích s tím, že na data od dosud neléčených pacientů lze nahlížet jako na konfirmační údaje o účinnosti a bezpečnosti polatuzumabu i pro pacienty s relabujícím / refrakterním DLBCL.<sup>3</sup>



## **Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení**

V tomto správním řízení žadatel požaduje stanovení trvalé úhrady léčivého přípravku POLIVY pro kombinaci polatuzumabu vedotinu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) v indikaci léčby dospělých pacientů s dosud neléčeným difuzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL) (tj. 1. linie léčby).

Požadovaná indikace odpovídá jedné z registrovaných indikací léčivého přípravku POLIVY.<sup>6</sup>

## **Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi**

### ***Charakteristika onemocnění***

Difuzní velkobuněčný B-lymfom (DLBCL) je agresivní malignitou z vyzrálých B-lymfocytů. Je nejběžnějším podtypem non-Hodgkinského lymfomu (NHL), tvoří okolo 30-40 % všech onemocnění NHL s incidencí přibližně 3,8 případů na 100 000 obyvatel a rok. Průměrný věk, ve kterém se onemocnění objevuje, je 67 let, hraničně převažují muži. Vzácně se DLBCL může objevit u dětí a dospívajících. DLBCL je heterogenní skupinou nádorů, které mohou být nádory primárními nebo se mohou vyvinout sekundárně transformací indolentního lymfomu, jako je folikulární lymfom, lymfom marginální zóny nebo chronická lymfatická leukemie/lymfom z malých lymfocytů. Jsou to agresivní a rychle rostoucí nádory, s typickým obrazem jedné či více zvětšených uzlin v oblasti krku, axily, třísla nebo břicha. U 40 % pacientů je však přítomno i extranodální postižení s příznaky odpovídajícími místu postižení, což je většinou trávicí ústrojí a kostní dřeň.<sup>1</sup> Pro stanovení iniciační prognózy se užívá Mezinárodní prognostický index („International Prognostic Index“, IPI). Revidovaný R-IPI index zahrnuje pět klinických prediktorů, na jejichž základě jsou pacienti rozřazeni do jedné ze tří různých kategorií rizika (velmi příznivé [skóre 0], příznivé [skóre 1-2], nepříznivé riziko [skóre 3-5]).<sup>7</sup>

Podle aktualizované WHO klasifikace (Aleggio et al., 2022)<sup>8</sup> zahrnuje skupina lymfomů z B-buněk široké spektrum nádorů, včetně DLBCL. Nejběžnější entitu z této skupiny představuje blíže nespecifikovaný DLBCL.

Podle odhadů prvoliniovou léčbou vyléčí zhruba dvě třetiny pacientů s DLBCL. Významný vliv na celkové přežití mají stádium onemocnění (na základě skóre IPI) a věk pacienta. I když se většina pacientů s DLBCL vyléčí standardní imunochemoterapií, v 10-15 % je DLBCL primárně refrakterní k léčbě a v 20-30 % dojde k relapsu. Pro relabující DLBCL je charakteristický vznik jakékoli nové léze poté, co byla zdokumentována odpověď onemocnění, zatímco pro refrakterní DLBCL je charakteristické progredující onemocnění nebo absence odpovědi (stabilizace onemocnění) zdokumentované po začátku předchozí terapie.<sup>1,9</sup>

### ***Postavení přípravku v managementu léčby***

V doporučení ESMO (Tilly et al. 2015)<sup>9</sup> dosud není (s ohledem na datum jejich vydání) polatuzumab zmíněn.

Polatuzumab je však již uveden v aktuálních českých doporučeních pro terapii non-Hodgkinských lymfomů (Belada a Trněný, 2023)<sup>10</sup>, a to jako alternativa prvoliniové terapie:

*„Standardní léčbou je 8× rituximab + 6–8× CHOP-21 ± 2× HD-MTX (případně i.th. profylaxe)*

Zvážit použití intenzifikovaných režimů (R-HyperCVAD/R-MTX-HDAraC, R-CHOEP-14, DA-EPOCH-R).  
6× **Pola-R-CHP** (u pacientů s DLBCL a IPI 2-5)“  
i jako jedna z léčebných alternativ relapsu DLBCL.

Dle doporučení NCCN (6.2023)<sup>11</sup> je polatuzumab vedotin uváděn v prvoliniové terapii DLBCL u choroby stádia II (s extenzivním mesenterickým postižením) nebo stádia III-IV:

Terapie první linie	
Stádium I-II (vyjma stádia II s extenzivním postižením mesenteria)	Stádium II (s extenzivním postižením mesenteria), Stádia III-IV
R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)	<p><u>Preferované režimy:</u></p> <p>R-CHOP</p> <p><b>Pola-R-CHP</b> (polatuzumab vedotin, rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison)</p> <p><u>Další doporučované režimy</u></p> <p><i>Dose-adjusted</i> EPOCH (etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin) + rituximab</p>

K potřebě režimu polatuzumab + R-CHP se vyjádřila též odborná společnost, a to v reakci na 1. Hodnotící zprávu a uvedla, že tento režim přináší klinicky nejvýznamnější benefit dle subanalýzy studie Polarix pro nemocné s hodnotou mezinárodního prognostického indexu IPI 3-5 (HR<sub>PFS</sub> 0,7 (0,5-0,9))<sup>44</sup>, své stanovisko odborná společnost potvrdila i v reakci na 2. Hodnotící zprávu.

### ***Identifikace relevantních komparátorů***

Předmětem tohoto správního řízení je indikace léčby dosud neléčeného DLBCL (posuzovaným režimem je kombinace polatuzumab s režimem rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin a prednisonem, R-CHP)

Pro tuto indikaci je doporučována terapie s ohledem na riziko, a to následovně:<sup>10</sup>

Charakteristika pacientů	Léčebný režim 1. linie
Mladší pacienti do 60 let s velmi nízkým rizikem IPI=0*	4x R-CHOP-21 + 2xR
Mladší pacienti do 65 let s nízkým rizikem	6x R-CHOP-21, možnost zvážit RT
Mladší pacienti do 65 let s vyšším rizikem	<p><i>Léčebný postup</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardní léčbou je 8× rituximab + 6–8× CHOP-21 ± 2×</li> </ul>

	<p><i>HD-MTX (případně i.th. profylaxe)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zvážit použití intenzifikovaných režimů (R-HyperCVAD/R-MTX-HDAraC, R-CHOEP-14, DA-EPOCH-R).</li> <li>• 6× <b><u>Polu-R-CHP</u></b> (u pacientů s DLBCL a IPI 2-5)</li> <li>• RT doporučujeme vždy u PET pozitivního rezidua, zvážit při „bulky“ mase v úvodu &gt; 7,5 cm, eventálně u PET rezidua nejasné biologické povahy; zvážit na místa původního skeletálního postižení.</li> </ul>
--	--

\* pacienti s prognostickým rizikem IPI=0-1 nebyli zahrnuti do registrační studie POLARIX

Zkratky kombinačních režimů:

CHOP: cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison

CVAD: cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexamethason; MTX: metotrexát, HDArAC: vysokodávkovaný cytarabin

RCHOEP: rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, etoposid, prednison

DA-EPOCH-R: „dose adjusted“ etoposid, prednison, vinkristin, cyklofosfamid, doxorubicin + rituximab

Jak je patrné z výše uvedené tabulky, pro pacienty se středním a vyšším rizikem (což odpovídá rizikovosti pacientů zařazených do studie POLARIX; tj. IPI=2 pro střední riziko a IPI=3-5 pro vyšší riziko, viz Tilly et al., 2022)<sup>12</sup> připadá jako standardní režim v úvahu 8 podání rituximabu a 6-8 podání kombinace CHOP, je možné rovněž zvážit intenzifikované režimy.

K tomu Ústav dohledal následující podklady:

Podle *propensity-score matched* retrospektivní analýzy provedené na základě dat získaných od pacientů je podání 6 cyklů standardní kombinační terapie **z hlediska celkového přežití non-inferioritní** k podání 8 cyklů, viz Oiwa et al., 2021<sup>13</sup>.

Ke srovnání s režimem na bázi metotrexátu je k dispozici publikace le Gouil et al., 2021<sup>14</sup> dle níž **není účinnost této intenzifikované léčby vyšší** než účinnost standardu R-CHOP, a to jak s ohledem na výskyt sledované události i na celkové přežití („... the present study shows that ACVBP enhances neither PFS nor OS compared with R-CHOP“).

K posouzení možnosti, zda zahrnutí etoposidu do kombinačního režimu může vést k lepším výsledkům jsou Ústavu dostupné výsledky randomizované kontrolované studie shrnuté v publikaci Bartlett et al., 2019<sup>15</sup>, které rovněž svědčí o **obdobných výstupech obou srovnávaných režimů** (R-CHOP vs DA-R-EPOCH): „At a median follow-up of 5 years, **PFS was not statistically different between the arms** (hazard ratio, 0.93; 95% CI, 0.68 to 1.27; P = 0.65), with a 2-year PFS rate of 78.9% (95% CI, 73.8% to 84.2%) for DA-EPOCH-R and 75.5% (95% CI, 70.2% to 81.1%) for R-CHOP. **OS was not different** (hazard ratio, 1.09; 95% CI, 0.75 to 1.59; P = 0.64), with a 2-year OS rate of 86.5% (95% CI, 82.3% to 91%) for DA-EPOCH-R and 85.7% (95% CI, 81.4% to 90.2%) for R-CHOP.“

Intenzifikované režimy jsou však provázeny vyšší toxicitou (viz review Stegemann et al., 2022<sup>16</sup>).

Z výše uvedeného vyplývá, že navýšení počtu cyklů kombinace CHOP (8x rituximab **8x** CHOP) a použití intenzifikovaných režimů nemá (ve srovnání s režimem 8x rituximab 6x CHOP, který byl použit též ve studii POLARIX) vyšší účinnost, a proto lze komparátorovou terapii použitou ve studii POLARIX<sup>12</sup> považovat za dostatečnou.

#### Závěr Ústavu ke komparátorové léčbě 1. linie DLBCL:

S ohledem na výše uvedené došel Ústav k závěru, že **komparátorem je režim R-CHOP** (s 8 cykly rituximabu a 6 cykly kombinace CHOP), jelikož je uznávaným standardem a režimy zahrnující etoposid, metotrexát, režimy intenzivnější nepřinášejí oproti standardu žádnou výhodu pro přežití pacientů (bez progresu či celkové přežití) i s ohledem na českou klinickou praxi (viz žadatelem předložený dokument „OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ\_5 Pac s DLBCL lecení v ces klin praxi“), kde je 13/14 pacientů léčeno režimem na bázi antracyklinu (včetně pacientů zařazených do klinických studií), tudíž je **jednoznačným standardem právě kombinační režim R-CHOP**.

Pro tento komparátor je navíc dostupné přímé srovnání v podobě dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studie fáze 3 (POLARIX)<sup>12</sup>.

#### **Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku**

##### ***Komparativní účinnost a bezpečnost***

Léčba dosud neléčeného DLBCL (kombinací polatuzumab + rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem, R-CHP)

Účinnost režimu s polatuzumabem ve srovnání se standardem terapie R-CHOP byla hodnocena ve dvojité zaslepené, placebem kontrolované mezinárodní studii fáze 3 (POLARIX)<sup>12</sup>. Studie zahrnovala celkem 879 pacientů (randomizace 1:1, stratifikační faktory - skóre mezinárodního prognostického indexu IPI [2 versus 3 - 5], ne/přítomnost „bulky“ onemocnění [nejméně 1 léze o největším průměru  $\geq 7,5$  cm in greatest], zeměpisný region [Západní Evropa, USA, Kanada a Austrálie versus Ázie versus zbytek světa]. Primárním sledovaným parametrem bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zkoušejícími lékaři. Crossover (přechod pacientů z komparátorového ramene na polatuzumab) nebyl povolen<sup>3</sup>.

Níže uvedené tabulky shrnují charakteristiky léčených pacientů i výstupy léčby:

Charakteristiky pacientů:	R-CH+polatuzumab (n=440)	R-CHOP (n=439)
Věk, medián (rozmezí), v letech	65 (19-80)	66 (19-80)
Podíl pacientů $\leq 60$ let	31,8 %	29,8 %
Podíl pacientů $> 60$ let	68,2 %	70,2 %
Podíl žen	45,7 %	46,7 %
Podíl pacientů z regionu* Západní Evropa + USA + Kanada + Austrálie	<b>68,6 %</b>	<b>68,6 %</b>
Stádium dle Ann Arbor:	I - 10,7 %	11,8 %

II		89,3 %	88,2 %
III - IV			
Počet extranodálních lézí:	0	51,6 %	51,5 %
- 1		48,4 %	48,5 %
2			
Přítomnost onemocnění*	„bulky“	<b>43,9 %</b>	<b>43,7 %</b>
Stav výkonnosti dle ECOG:			
0-1		85,0 %	82,7 %
2		15,0 %	17,1 %
Hladina laktátdehydrogenázy			
- V normě		33,2 %	35,1 %
- zvýšená		66,1 %	64,7 %
Skóre IPI:*			
2		<b>38,0 %</b>	<b>38,0 %</b>
3-5		<b>62,0 %</b>	<b>62,0 %</b>
Subtyp <i>germinal-centre B-cell like</i>		55,8 %	49,7 %
		30,9 %	35,2 %
Subtyp <i>activated B-cell like</i>		13,3 %	15,1 %
neklasifikovaný			

\* Zahrnuto do stratifikačních faktorů randomizace

	R-CH+polatuzumab (n=440)	R-CHOP (n=439)
Režim terapie	Rituximab, 8 x 21denní cyklus 375 mg/m <sup>2</sup>	
	Cyklofosfamid, 6 x 21denní cyklus 750 mg/m <sup>2</sup>	
	Doxorubicin, 6 x 21denní cyklus 50 mg/m <sup>2</sup>	
	Prednison dny 1-5 v prvních 6 cyklech, 100 mg denně	
	Polatuzumab 6 x 21denní cyklus 1,8 mg/kg	Vinkristin, 6 x 21denní cyklus 1,4 mg/m <sup>2</sup>
Povolena konsolidační radioterapie na místa původně postižená „bulky disease“ nebo extranodálním postižením, s nutností jejího plánování před randomizací		
Výstupy terapie (medián sledování 28,2 měs.):		
Přežití bez progresse (PFS), hodnocený zkoušejícími	Medián nedosažen	Medián nedosažen
	<b>HR 0,73 (95 % CI 0,57 – 0,95); p=0,02</b>	
Podíl pacientů bez progresse - ve 2 letech	<b>76,7 %</b>	<b>70,2 %</b>
Doba bez sledované události	Medián nedosažen	Medián nedosažen

(event-free survival, EVF)*	<b>HR 0,75 (95 % CI 0,58 – 0,96); p=0,02</b>	
- podíl pac. bez události ve 2 letech	<b>75,6 %</b>	<b>69,4 %</b>
Podíl pacientů s PET-CT potvrzenou kompletní remisí (CR) při ukončení léčby (dle zaslepeného centrálního hodnocení)	78,0 %	74,0 %
Celkové přežití (OS)	<i>Medián nedosažen</i>	<i>Medián nedosažen</i>
	HR 0,94 (95 % CI 0,65 – 1,34); p=N.S.	
- podíl pac. žijících ve 2 letech	88,7 %	88,6 %
Aktualizace po mediánu sledování 39,7 měsíců (Genentech press release) <sup>26</sup>	HR 0,94 (95 % CI 0,67 – 1,33); p=0,73 (N.S.)	

\* mezi sledovanými událostmi byly progrese onemocnění, relaps, úmrtí z jakékoli příčiny, zahájení v protokolu neuvedené léčby lymfomu, biopsií zjištěná přítomnost reziduální choroby po ukončení léčby.

S ohledem na stratifikaci randomizace s ohledem na hodnotu mezinárodního prognostického indexu (IPI skóre 2 versus 3-5) a na přítomnost „bulky“ onemocnění považuje Ústav za relevantní i následující výsledky podskupin (viz Appendix; Tilly, 2022)<sup>12</sup>:

#### Subgroup Analysis of Investigator-assessed PFS (ITT Population).

Baseline Risk Factors	Total N	Pola-R-CHP (N=440)		R-CHOP (N=439)		Hazard Ratio	95% Wald CI		Pola-R-CHP Better	R-CHOP Better
		n	2-year Rate	n	2-year Rate					
IPI score										
IPI 2	334	167	79.3	167	78.5	1.0	(0.8 to 1.6)			
IPI 3-5	545	273	75.2	272	65.1	0.7	(0.5 to 0.9)			
Bulky disease										
Absent	494	247	82.7	247	70.7	0.6	(0.4 to 0.8)			
Present	385	193	69.0	192	69.7	1.0	(0.7 to 1.5)			
Geographic region										
Western Europe, United States, Canada, and Australia	603	302	78.6	301	72.0	0.8	(0.6 to 1.1)			
Asia	160	81	74.3	79	65.6	0.6	(0.4 to 1.5)			
Rest of world	116	57	70.8	59	67.3	0.9	(0.6 to 1.5)			

Z analýzy podskupin vyplývá absence přínosu režimu s polatuzumabem pro pacienty s nižším skóre dle IPI (mezinárodního prognostického indexu), tj. IPI=2, avšak významný přínos pro pacienty s nepříznivou prognózou (IPI 3-5).

Jelikož randomizace byla stratifikována s ohledem na IPI index (IPI = 2 versus IPI = 3 až 5), lze považovat výsledky podskupin za relevantní a lze tedy konstatovat, že pouze pro pacienty s nepříznivou prognózou byl popsán přínos terapie zahrnující polatuzumab (pro parametr přežití bez progrese).

Co se týče přítomnosti „bulky disease“, tento výsledek je podle názoru Ústavu nutno interpretovat s opatrností (pro „bulky disease“ byla ve studii možná na základě rozhodnutí lékaře [a pokud to



bylo předem specifikováno] radioterapie, jejíž možný přínos nelze *ex post* kvantifikovat, navíc při zúžení cílové podskupiny na pacienty s IPI 3-5 a zároveň bez „bulky“ onemocnění by byla narušena randomizace studie, proto jej Ústav nepovažuje za vhodné.

Sledované parametry bezpečnosti	R-CHP+polatuzumab (n=440)	R-CHOP (n=439)
Podíl pacientů s hlášenou vážnou („serious“) nežádoucí událostí (NU)	34,0 %	30,6 %
Počet pacientů, kteří v souvislosti s NU zemřeli	13 pacientů	10 pacientů
Podíl pacientů, u nichž byla pro NU ukončena léčba nejméně 1 složkou režimu	6,2 %	6,6 %
Podíl pacientů s redukcí dávky pro NU	9,2 %	13,0 %
Četnost NU stupně závažnosti $\geq 3$		
Hematologické NU		
Neutropenie	28,3 %	<b>30,8 %</b>
Anémie	<b>12,0 %</b>	8,4 %
Febrilní neutropenie	<b>13,8 %</b>	8,0 %
Další NU stupně závažnosti $\geq 3$ s výskytem u nejméně 2 % pacientů v libovolném rameni		
Průjem	3,9	1,8
Únava	0,9	2,5

Profil bezpečnosti obou porovnávaných režimů se jeví jako srovnatelný, s nevelkými rozdíly zejména v hematologické toxicitě.

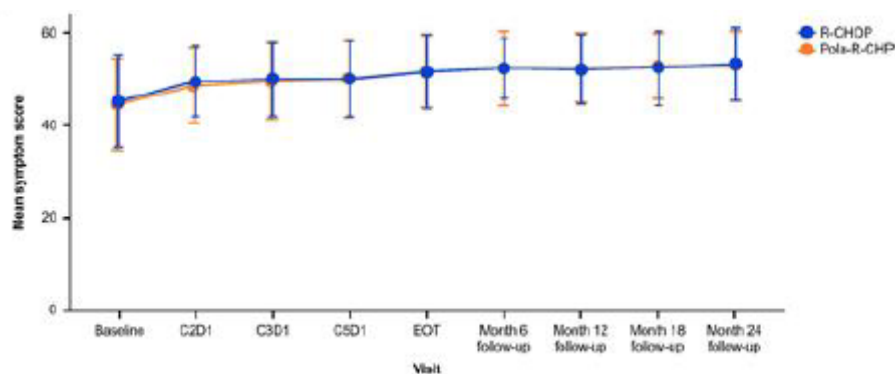
#### Závěr:

Studie POLARIX<sup>12</sup> dokládá přínos náhrady vinkristinu polatuzumabem v kombinačním imunochemoterapeutickém režimu (R-CHOP) v parametrech PFS a v parametru doby bez sledované události, a pouze u pacientů jejichž onemocnění vykazuje hodnotu mezinárodního prognostického indexu IPI 3-5. S ohledem na malou četnost pozorovaných událostí jsou však i tyto pozorované přínosy terapie poměrně nezralé.

Přínos pro celkové přežití nebyl prokázán (dosavadní pozorované křivky OS mají prakticky totožný průběh).

Profil bezpečnosti terapie je akceptovatelný (srovnatelný s profilem toxicity režimu R-CHOP).

Přínos pro kvalitu života léčených pacientů nebyl prokázán (tj. kvalita života pacientů v obou ramenech byla srovnatelná, viz Friedberg, 2022:<sup>38</sup>



Další skutečnosti:

Britská agentura NICE doporučila polatuzumab vedotin v rámci hodnoceného kombinačního režimu k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným difúzním velkobuněčným lymfomem (DLBCL) za podmínky, že

- jejich IPI (International Prognostic Index) skóre dosahuje hodnot 2 až 5 (což odpovídá skóre pacientů zařazených do registrační studie)
- společnost bude přípravek poskytovat v souladu s komerčním ujednáním.<sup>40</sup>

### ***Údaje z klinické praxe***

Ústavu nejsou k dispozici data z české ani evropské klinické praxe.

### ***Limitace klinické evidence***

Ústav považuje klinický přínos polatuzumabu v kombinaci s režimem R-CHP v první linii léčby DLBCL (v parametru PFS a EFS) za akceptovatelný. Určitou limitací je omezená doba sledování pacientů a s ní spojená nezralost výstupů. Přínos LP POLIVY pro celkové přežití léčených pacientů dosud nebyl v registrační studii doložen.

### **Posouzení inovativnosti**

#### **Návrh žadatele:**

Žadatel nepožaduje přiznání statutu vysoké inovativnosti.

#### **Hodnocení Ústavu:**

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

### **Závěr k terapeutické zaměnitelnosti**

#### ***Stanovení referenční indikace***

Referenční indikací pro účely tohoto řízení je ***léčba dosud neléčeného difúzního velkobuněčného B-lymfomu.***

**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 polatuzumab vedotin, 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**

Nebyla identifikována srovnatelně účinná terapie.

**Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)**Návrh žadatele:

Žadatel nenavrhuje konkrétní výši ODTD.

Posouzení Ústavu:

ODTD léčivé látky polatuzumab vedotin byla stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. a v souladu s ustanovením § 15 odst. 3 téže vyhlášky a vychází z doporučeného dávkování uvedeného v SmPC. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“.

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) nebyla Světovou zdravotnickou organizací stanovena.<sup>9</sup>

Výše ODTD vychází z podávání polatuzumab vedotinu v dávce 1,8 mg/kg vždy první den 21denního cyklu. ODTD je tedy vypočtena následujícím způsobem:

$1,8 \text{ (mg / kg)} \times 75 \text{ (kg)} / 21 \text{ (dní, délka cyklu)} = \mathbf{6,4286 \text{ mg.}}$

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD ve výši **6,4286 mg**, frekvence dávkování cyklické.

Léčivá látka	ATC	ODTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO <sup>25</sup>	Doporučené dávkování dle SPC (kombinační léčba relabujícího / refrakterního difuzního velkobuněčného B-lymfomu) <sup>6</sup>
Polatuzumab vedotin	L01FX14	<b>6,4286</b>	cyklické	nestanovena	<b>1,8 mg/kg</b> , podává se intravenózní infuzí <b>každých 21 dnů</b> v kombinaci ... po dobu 6 cyklů

**Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace**Návrh žadatele

Nepožaduje.

#### Posouzení Ústavu

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

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

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

Léčivá látka polatuzumab vedotin 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**

Není předmětem tohoto řízení.

#### **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 polatuzumab vedotin, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vychází z referenčního přípravku POLIVY 140MG INF PLV CSL 1 a je **ve výši 9 397,1774 Kč za ODTD.**

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

Do cenového srovnání v rámci posuzované skupiny byly zařazeny přípravky dostupné v České republice ve smyslu ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2023 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku polatuzumab vedotin i pro síly mimo interval, protože se dávkuje podle tělesných parametrů.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2023.

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
polatuzumab vedotin	<b>6,4286 mg</b>	POLIVY 140MG INF PLV CSL 1	<b>204 648,73076780 Kč</b>	<b>21,77768099</b>	<b>Dánsko</b>

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **polatuzumab vedotin** (ODTD 6,4286 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 3,2143 mg do 12,8572 mg

6,4286 mg (ODTD) 9 397,1774 Kč (204648,73076780 Kč/21,77768099)

140 mg 204 648,7316 Kč (9397,1774 Kč/6,4286\*140)

30 mg 43 853,2996 Kč (9397,1774 Kč/6,4286\*30)

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 (140 mg a 30 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 4,59 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Nizozemsku a Finsku.

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

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

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

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0238787	POLIVY	140MG INF PLV CSL 1	213 200,00	<b>204 648,73</b>	230 559,68
0250251	POLIVY	30MG INF PLV CSL 1	45 024,79	<b>43 853,30</b>	49 405,65

**Jedna další zvýšená úhrada**

Nestanovena.

**HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET**

Analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet byly předloženy v rámci strukturovaného podání dne 29. 7. 2022 a dále v reakci na výzvu k součinnosti dne 31. 12. 2022 a na 1. hodnotící zprávu dne 15. 3. 2023. Aktualizované analýzy, k nimž se Ústav vyjadřuje níže, byly předloženy v reakci na 2. hodnotící zprávu dne 24. 5. 2023 (č.j. sukl125146/2023 a sukl125163/2023) s doplněním ve formě obchodního tajemství dne 23. 8. 2023 (č.j. sukl203757/2023) v reakci na 3. hodnotící zprávu.

**Analýza nákladové efektivity****Základní popis a vstupy do analýzy**

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku POLIVY (polatuzumab vedotin) v kombinaci s režimem R-CHP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison) ve srovnání s režimem R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) v indikaci léčby dosud neléčeného DLBCL u dospělých pacientů byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl třístavový *partitioned-survival* model, celoživotní (37 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studie POLARIX, Tilly et al., 2022<sup>12</sup>. Účinnost za horizontem klinické studie byla extrapolována pomocí Gompertzovy funkce pro OS a generalizované gama funkce pro PFS. Údaje o kvalitě života pacientů pocházely pro stav před



progresí onemocnění ze studie POLARIX<sup>12</sup> a pro stav po progresi onemocnění ze studie GOYA<sup>35</sup>, kde byla použita metoda EQ-5D.

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

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

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii a její administraci, premedikaci, podpůrnou terapii, následnou péči a terapii nežádoucích účinků. Zdrojem pro určení nákladů byla studie POLARIX<sup>12</sup> a předchozí správní řízení, náklady na hodnocený přípravek představovaly 243 614,80 Kč (140MG) a 51 461,61 Kč (30MG) (úhrada uvedená ve 2. HZ).

**V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 2 831 101 Kč/QALY ve srovnání s režimem R-CHOP. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

#### **Posouzení předložené analýzy**

##### *Údaje o účinnosti a bezpečnosti a jejich extrapolace*

V původním podání byl v základním scénáři použit mixture cure model s odůvodněním, že „u pacientů, kteří pomocí imunochemoterapie dosáhli nejméně dvouleté remise, lze předpokládat pravděpodobnost celkového přežití na úrovni běžné populace“. Dostupné údaje však tento předpoklad nepotvrzují. I v odkazované studii Maurer et al., 2014<sup>28</sup>, bylo SMR (standardized mortality ratio) u pacientů s 2letým přežitím bez sledované události (EFS) numericky vyšší než 1 (1,18). Obdobně, data uvedená v přehledné práci Sehn a Salles, 2021<sup>29</sup>, uvedený předpoklad nepotvrzují. Žadatel také zmiňuje články Maurer et al., 2018<sup>30</sup>, a Jakobsen et al., 2017<sup>31</sup>, kde SMR dokonce dosáhlo statistické významnosti.

Pokud bychom přijali argumentaci žadatele, že vzhledem k tomu, že v publikaci Maurer et al., 2014<sup>28</sup>, SMR oproti běžné populaci nedosáhlo statisticky významného rozdílu a v databázi Haematological Malignancy Research Network (HMRN) mortalita pacientů, kteří nezprogredovali do 24 měsíců, je „podobná jako u kontrolní (běžné) populace (HR 1,06; 95% CI: 0,83-1,36)“ a „pokud pacient neprogreduje, očekává se, že pacient bude mít podobnou mortalitu ve srovnání s běžnou populací, a tedy jej lze považovat za vyléčeného“, pak bychom stejným způsobem měli předpokládat podobné celkové přežití v obou hodnocených ramenech, jelikož ani zde nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Ústav proto ve výzvě k součinnosti žádal o předložení scénáře s použitím stejné modelace OS pro obě terapeutická ramena (nulový přínos hodnocené terapie pro OS). Žadatel tento scénář s výsledkem 17 mil. Kč/QALY předložil v rámci svého vyjádření k 1. hodnotící zprávě. Ústav tento scénář považuje za konzervativní hraniční scénář.

Ústav souhlasí s žadatelem, že určitá tendence k delšímu OS v rameni hodnocené intervence pozorována byla. Tato tendence se však objevuje až v delším horizontu, kde údaje jsou již značně ovlivněny censoringem.

Jak již Ústav uvedl ve 2. hodnotící zprávě, z představených scénářů Ústav za nejrelevantnější považuje scénář s extrapolací OS pomocí Gompertzovy funkce, která vykazuje nejlepší souhrnné hodnoty AIC a BIC (součet hodnot v obou ramenech), a extrapolací PFS pomocí generalizované gama funkce, která rovněž vykazuje nejpríznivější hodnoty AIC/BIC. V reakci na 2. HZ žadatel předložil grafy použitých extrapolací. Z těchto grafů je patrné, že použití metody „KM křivka + chvost“ i při použití Gompertzovy funkce vede k pravděpodobnému nadhodnocení přínosu hodnocené terapie.

Ústav se proto přiklání k výsledku scénáře bez použití metody „KM křivka + chvost“ ve výši 3 277 337 Kč/QALY (při nákladech 243 614,80 Kč/140 MG), který se rovněž blíží výsledku, k němuž na základě předloženého funkčního modelu dospěl slovenský NIHO (3,6 – 3,7 mil. Kč/QALY)<sup>45</sup>.

#### *Náklady*

Dle aktuálních kalkulací Ústavu by výše případné úhrady pro konečného spotřebitele činila 230 559,68 Kč za 140MG balení a 49 405,65 Kč za 30MG balení, tj. byla by o 5,4 %, respektive 4 % nižší, než uvažoval žadatel. Ústav se ve svém přepočtu pokusil toto snížení zohlednit, nicméně výsledek nemusí být zcela přesný, jelikož funkční model nebyl předložen a některé detaily nebyly v předložené dokumentaci uvedeny.

#### **Výsledky analýzy**

Ústav konstatuje, že za rozhodný považuje výsledek scénáře s extrapolací OS pomocí Gompertzovy funkce a extrapolací PFS pomocí generalizované gama funkce bez použití metody „KM křivka + chvost“ (alternativní scénář č. 2 předložený dne 24. 5. 2023 v rámci vyjádření žadatele ke 2. hodnotící zprávě pod č. j. sukl125146/2023) upravený dle aktuálních cenových referencí ve výši 3,1 mil. Kč/QALY.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle Ústavu

	Náklady	QALY	Δ Nákladů	Δ QALY	ICER (Kč/QALY)
Hodnocená intervence	1 849 482 Kč	9,008	-	-	-
RCHOP	596 589 Kč	8,603	1 252 893 Kč	0,405	<b>3 092 609</b>

#### **Návrh finančního ujednání ze strany držitele**

Žadatel předložil dne 23. 8. 2023 (č. j. sukl203757/2023) aktualizovaný scénář s navrženým finančním ujednáním. Výsledek tohoto scénáře leží pod hodnotou 1,2 milionů Kč/QALY. Scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

### ***Nejistota a analýzy senzitivity***

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek způsob odvození OS, časový horizont, hodnoty utilit a náklady na následnou léčbu.

Probabilistická analýza senzitivity předložená v reakci na výzvu k součinnosti predikuje při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY nákladovou efektivitu s pravděpodobností 25 %.

Výsledky analýz senzitivity nicméně nejsou relevantní, jelikož Ústav po vyhodnocení nově předložených dat preferuje pro posouzení nákladové efektivity scénář č. 2 předložený po 2. hodnotící zprávě.

Probabilistická analýza pro Ústavem preferovaný nový základní scénář ve verzi zohledňující navrhované finanční ujednání byla představena pod obchodním tajemstvím dne 23. 8. 2023 (č.j. sukl203757/2023).

### ***Zásadní nedostatky předložené analýzy***

Nebyly shledány.

### ***Závěr analýzy***

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku POLIVY (polatuzumab vedotin) v kombinaci s režimem R-CHP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, prednison) ve srovnání s režimem R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) v indikaci léčby dosud neléčeného DLBCL u dospělých pacientů ukazuje ICER ve výši 3,1 milionů Kč/QALY. Léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

**Při zohlednění navrženého finančního ujednání je možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení nákladové efektivity, neboť ve správním řízení byly předloženy předmětné smlouvy.**

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 našel 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.

### ***Analýza dopadu na rozpočet***

#### ***Základní popis a vstupy do analýzy***

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku POLIVY (polatuzumab vedotin) v kombinaci s režimem R-CHP ve srovnání s režimem R-CHOP v indikaci léčby dosud neléčeného

DLBCL u dospělých pacientů. Velikost cílové populace byla na základě registru NiHiL a vyjádření poradního sboru odhadnuta na 182 a penetrace na trh představovala 30 až 80 %, čemuž odpovídá celkem přibližně 55 až 146 pacientů ročně zahajujících léčbu LP POLIVY v prvních pěti letech. Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii a její administraci, premedikaci, podpůrnou terapii, následnou péči a terapii nežádoucích účinků. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 240 154,20 Kč (140 MG) a 51 461,61 Kč (30 MG) (úhrada dle SCAU).

**V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 65 562 585 Kč až 170 601 202 Kč v prvních pěti letech. Celkové náklady na léčbu 1 pacienta léčeného režimem Pola+R-CHP v 1. linii léčby v 1. roce přibližně odpovídaly 1,5 mil. Kč a léčeného režimem R-CHOP 0,24 mil. Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.**

### ***Posouzení předložené analýzy***

#### ***Odhad počtu léčených pacientů***

Žadatel odhadl incidenci DLBCL na základě analýzy dat z registru NiHiL na 550 pacientů ročně. Dle vyjádření poradního sboru „se v ČR ročně diagnostikuje cca 630 pacientů s DLBCL“. Žadatel použil průměr obou hodnot, s čímž Ústav souhlasí.

#### ***Penetrace***

Odhad penetrace 30 % až 80 % v letech 1 až 5 Ústav považuje za adekvátní.

#### ***Náklady***

Aktuální předpokládaná výše úhrady za 140MG balení by činila 230 559,68 Kč za 140MG balení a 49 406 Kč za 30MG balení, tj. byla by přibližně o 4 % nižší, než uvažoval žadatel.

#### ***Výsledek a nejistota***

Ústav považuje aktualizovanou analýzu předloženou v rámci vyjádření k 1. hodnotící zprávě za akceptovatelnou. Náklady na následnou léčbu nicméně vycházejí z předpokladu, že kombinace polatuzumab + bendamustin + rituximab bude v následné léčbě hrazena. Tato kombinace má však přiznánu pouze dočasnou úhradu. Ústav proto v tabulce níže uvádí v rámci analýzy senzitivity i scénář bez zohlednění nákladů na následnou terapii (jako maximální scénář). Jako minimální dopad je uveden výsledek alternativního scénáře „bez *vial sharingu* u všech LP“.

### ***Výsledky a nejistota analýzy***

Ústav za rozhodný považuje výsledek aktualizované analýzy předložené v rámci vyjádření k 1. hodnotící zprávě dne 15. 3. 2023 upravený dle aktuálních cenových referencí ve výši 62,9 až 163,4 mil. Kč. Problematické mohou být náklady na následnou léčbu. Ústav proto v tabulce níže uvádí tyto náklady zvlášť a v analýze senzitivity uvádí i výsledek scénáře bez zohlednění těchto nákladů.

Tabulka: Odhadovaný výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět	bez	Počet pacientů R-CHOP	182	182	182	182

intervence	Náklady R-CHOP (Kč)	43 664 611	43 171 560	43 171 560	43 171 560	43 171 560
	Náklady na následnou léčbu po R-CHOP (Kč)	20 767 676	29 067 045	33 322 313	33 322 313	33 322 313
	Náklady celkem (Kč)	<b>64 432 287</b>	<b>72 731 656</b>	<b>76 986 924</b>	<b>76 986 924</b>	<b>76 986 924</b>
Svět s intervencí	Počet pacientů R-CHOP	127	91	78	55	36
	Počet pacientů HI	55	91	104	127	146
	Náklady R-CHOP (Kč)	30 565 228	21 832 306	18 775 783	13 099 383	8 732 922
	Náklady na následnou léčbu po R-CHOP (Kč)	14 537 373	16 193 396	16 058 473	11 926 665	8 473 111
	Náklady HI (Kč)	78 537 932	130 896 555	149 222 072	183 255 176	209 434 487
	z toho LP POLIVY (Kč)	64 860 886	108 101 478	123 235 685	151 342 069	172 962 365
	Náklady na následnou léčbu po HI (Kč)	3 655 215	7 215 816	9 544 485	11 875 024	13 749 943
	Náklady celkem (Kč)	<b>127 295 748</b>	<b>176 138 073</b>	<b>193 600 812</b>	<b>220 156 249</b>	<b>240 390 464</b>
	<b>Dopad na rozpočet (Kč)</b>	<b>62 863 461</b>	<b>103 406 416</b>	<b>116 613 888</b>	<b>143 169 325</b>	<b>163 403 539</b>
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)		62,8	103,4	116,5	143,1	163,3
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)		65,4	109,1	124,3	152,7	174,5

HI - hodnocená intervence

### Návrh finančního ujednání ze strany držitele

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

### Posouzení výše dopadu na rozpočet

Ústav v souladu s rozhodnutím Ministerstva zdravotnictví MZDR 55936/2015-2/FAR sp. zn. FAR: L85/2015 provedl srovnání se skutkově obdobnými případy, přičemž výše dopadu na rozpočet se jeví jako vyšší.

Tabulka: Srovnání se skutkově obdobnými případy – správní řízení pro shodná či obdobná onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS100546/2013	MOZOBIL	NHL, MM	15,7 – 17,3 milionů Kč
SUKLS151525/2016	bortezomib	MCL	3,2 milionů Kč
SUKLS296430/2016	GAZYVARO	folikulární lymfom	15,1 – 35,9 milionů Kč
SUKLS431277/2018	GAZYVARO	folikulární lymfom	dohoda s plátcí
SUKLS80899/2020	ADCETRIS	PTCL	53,9 – 54,3 milionů Kč
SUKLS284110/2021	IMBRUVICA	MCL	dohoda s plátcí

Konkrétní výše, co za přiměřený nebo nepřiměřený dopad na rozpočet ve skutkově obdobných případech lze považovat, je dle výše uvedeného rozhodnutí vymezena rozhodovací praxí správních orgánů a soudů. Srovnání se skutkově obdobnými případy však dle rozhodnutí Ministerstva

zdravotnictví MZDR 50688/2019-2/CAU Zn.: L71/2019 není bez dalšího dostatečné pro posouzení výše dopadu na rozpočet. Ústav proto níže uvádí následující.

V případě, že **stanovení úhrady léčivému přípravku s výše uvedeným dopadem na rozpočet není v souladu s veřejným zájmem** dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ve smyslu ohrožení fungování systému zdravotnictví a jeho stability, **Ústav požaduje takové vyjádření zdravotních pojišťoven ve lhůtě pro vyjádření se k podkladům.** Dle rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví mají být vyjádření zdravotních pojišťoven k výši dopadu na rozpočet přezkoumatelná a podložená relevantními úvahami.

Pokud Ústav odůvodněné vyjádření zdravotních pojišťoven obdrží, navrhne léčivému přípravku úhradu nestanovit.

Ústav dne 6. 9. 2023 takovéto vyjádření účastníka VZP obdržel. Ústavu však v dalším průběhu správního řízení bylo dne 19. 10. 2023 předloženo smluvní ujednání limitující dopad na rozpočet, které žadatel uzavřel s účastníkem VZP (č. j. sukl251854/2023). **Vzhledem k tomu Ústav považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný.**

### ***Závěr analýzy***

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku POLIVY (polatuzumab vedotin) v kombinaci s režimem R-CHP ve srovnání s režimem R-CHOP v indikaci léčby dosud neléčeného DLBCL odhaduje 55 až 146 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 62,9 až 163,4 milionů Kč v prvních pěti letech. Výsledek scénáře s navrženým finančním ujednáním je příznivější. Tento scénář je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet. **Výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný.**

### **PODMÍNKY ÚHRADY**

**Žadatelem navrhované podmínky úhrady:**

**S**

**P:** Kombinace polatuzumabu vedotinu s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP) je hrazena u dospělých pacientů s DLBCL s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2, kteří dosud nebyli léčeni. Léčba je hrazena do progrese onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby a 2 dalších cyklů rituximabu v monoterapii.

**Ústavem stanovené podmínky úhrady:**

Ústav posoudil možnost stanovení podmínek úhrady předmětných léčivých přípravků v souladu s ustanovením § 39b zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

**S**



**P:** Polatuzumab vedotin je hrazen v první linii léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP), u dospělých pacientů s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby, v rámci definovaného režimu jsou po vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby (pokud nedojde k progresi) následně hrazeny 2 cykly rituximabu v monoterapii.

### **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“. 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 non-Hodgkinských lymfomů.

#### Indikační omezení:

Ústavem stanovené indikační omezení léčivého přípravku s obsahem polatuzumabu (co do věcného obsahu) vychází z návrhu žadatele a je v souladu s platným SmPC<sup>6</sup> léčivého přípravku POLIVY.

Stanovené indikační omezení je v souladu s výstupy studie POLARIX<sup>12</sup>, včetně specifikace režimu (s uvedením limitace úhrady polatuzumabu na konkrétní počet hrazených cyklů pro kombinovanou léčbu a uvedení následných 2 cyklů monoterapie rituximabem), s ohledem na hodnoty skóre mezinárodního prognostického indexu „IPI score“ (viz Tilly et al., 2022<sup>12</sup>: „In our trial, point estimates that suggested a benefit with pola-R-CHP among the various patient subgroups evaluated were observed ... in patients who had an IPI score between 3 and 5“, přičemž hodnota IPI (2 versus 3-5) byla jedním ze stratifikačních faktorů randomizace, a dle Supplementary Appendixu studie nabývalo HR<sub>PFS</sub> u pacientů s IPI 2 hodnoty 1,0, což značí obdobný přínos hodnocené i komparátorové intervence) i se zněním platných doporučení k terapii non-Hodgkinských lymfomů.<sup>10,11</sup>

### **K výroku 1:**

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0238787	POLIVY	140MG INF PLV CSL 1

**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 polatuzumab vedotin.**

Ústav v probíhající správě posoudil terapeutickou zaměnitelnost, účinnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky polatuzumab vedotin, 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 **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 204 648,73 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 (213 200,00 Kč) a proto 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) až c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

## S

**P:** Polatuzumab vedotin je hrazen v první linii léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP), u dospělých pacientů s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby, v rámci definovaného režimu jsou po vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby (pokud nedojde k progresi) následně hrazeny 2 cykly rituximabu v monoterapii.

## Odůvodnění:

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

## K výroku 2:

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0250251	POLIVY	30MG INF PLV CSL 1

**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 polatuzumab vedotin.**

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 polatuzumab vedotin, 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 **úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 43 853,30 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 zaokrouhlена na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady je nižší než návrh žadatele (45 024,79 Kč) a proto 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) až c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovením § 34 odst. 1 písm. b) a odst. 2 a ustanovení § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

## **S**

**P:** Polatuzumab vedotin je hrazen v první linii léčby difuzního velkobuněčného lymfomu (DLBCL), a to v kombinaci s rituximabem, cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (R-CHP), u dospělých pacientů s IPI skóre 3-5 ve výkonnostním stavu ECOG 0-2.

Léčba je hrazena do progresu onemocnění, maximálně do vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby, v rámci definovaného režimu jsou po vyčerpání 6 cyklů kombinované léčby (pokud nedojde k progresi) následně hrazeny 2 cykly rituximabu v monoterapii.

## Odůvodnění:

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

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 má odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Tatiana Švorcová v. r.  
vedoucí Oddělení koordinace správních řízení  
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 6.11.2023  
Vyhotoveno dne 7.11.2023

Za správnost vyhotovení: Tamara Robesonová