



Vyvěšeno dne: 24. 9. 2019

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv, se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 (dále jen „Ústav“), jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 9 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 § 39g, § 39h a § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění a s ustanoveními § 68, § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) jehož účastníci jsou:

Roche Registration GmbH

IČ: HRB 717155 Emil-Barell-Straße 1, 79639 Grenzach-Wyhlen,
Spolková republika Německo

Zastoupena:

ROCHE s.r.o.

IČ: 49617052

Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

Zastoupena:

Ing. Marcela Malinová

Polní 331, 273 53 Hostouň

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovičká 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

*Zastoupena:***Ing. Marcela Malinová**

Polní 331, 273 53 Hostouň

t a k t o:

Ústav ve **společném řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02)**, tj.

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0026543	MABTHERA	100MG INF CNC SOL 2X10ML
0026544	MABTHERA	500MG INF CNC SOL 1X50ML

1.

Stanovuje na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) **pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02) základní úhradu ve výši 26 464,4395 Kč za obvyklou terapeutickou dávku (dále jen „OTD“).**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem ke všem dalším výrokům uvedeným v tomto rozhodnutí, tj. k výrokům č. 2 a 3, které jsou ve vztahu k tomuto výroku výroky navazujícími.

2.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0026543	MABTHERA	100MG INF CNC SOL 2X10ML

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky rituximab

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku **tak, že nově činí 7 561,27 Kč.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., **mění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že je nově stanovuje takto:**

S

P: Rituximab je hrazen:

- 1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:
 - a) v první linii,
 - b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- 2) jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu:
 - a) u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce,
 - b) u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce.Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- 3) v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).

- 4) v léčbě primárního difuzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- 5) v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- 6) v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
 - a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu,
 - b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- 7) v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- 8) v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- 9) v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- 10) v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- 11) v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:
 - a) AIHA s chladovými protilátkami,
 - b) AIHA s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.
- 12) v léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni.
- 13) v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby.
- 14) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):
 - a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosamid v indukční léčbě použít,
 - b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.
- 15) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu metotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo tuto léčbu netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba rituximabem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.
- 16) u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).

3.

na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0026544	MABTHERA	500MG INF CNC SOL 1X50ML

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky rituximab

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku **tak, že nově činí 18 903,17 Kč.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., **mění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku tak, že je nově stanovuje takto:**

S

P: Rituximab je hrazen:

- 1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:
 - a) v první linii,
 - b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- 2) jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu:
 - a) u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce,
 - b) u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce.Udržovací léčba je hrazena do progresse onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- 3) v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- 4) v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- 5) v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- 6) v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
 - a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu,
 - b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresse onemocnění (co nastane dříve).
- 7) v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- 8) v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.

- 9) v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- 10) v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- 11) v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:
 - a) AIHA s chladovými protilátkami,
 - b) AIHA s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.
- 12) v léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni.
- 13) v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby.
- 14) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):
 - a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosamid v indukční léčbě použít,
 - b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.
- 15) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu metotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo tuto léčbu netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba rituximabem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.
- 16) u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).

Odůvodnění:

Dne **19. 12. 2013** Ústav z moci úřední v rámci revize systému úhrad ve smyslu ustanovení § 39l zákona o veřejném zdravotním pojištění zahájil správní řízení sp. zn. SUKLS209318/2013 **o změně výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivých přípravků **v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab.**

Správní řízení bylo zahájeno v souladu s ustanovením § 39g odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění podle ustanovení § 144 odst. 2 správního řádu uplynutím lhůty v délce 15 dnů stanovené ve veřejné vyhlášce č. j. suk1209346/2013 vyvěšené na úřední desce Ústavu dne 3. 12. 2013 a zároveň Ústav tímto v souladu s ustanovením § 144 odst. 6 správního řádu doručil všem účastníkům řízení oznámení o zahájení tohoto správního řízení.

Správní řízení bylo zahájeno ve věci změny výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění těchto léčivých přípravků:

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0026543	MABTHERA	100MG INF CNC SOL 2X10ML
0026544	MABTHERA	500MG INF CNC SOL 1X50ML

Správní řízení bylo vedeno podle ustanovení § 140 správního řádu jako společné pro celou skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do výše uvedené skupiny léčivých přípravků. Podmínky pro vedení společného řízení byly v tomto případě dány, jednotlivá řízení spolu věcně souvisejí, neboť ustanovení § 39c odst. 1 věty čtvrté zákona o veřejném zdravotním pojištění stanoví, že referenční skupiny jsou skupiny léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím. Samo toto ustanovení deklaruje, že na léčivé přípravky zařazené do jedné skupiny [ať již tato skupina odpovídá referenční skupině stanovené vyhláškou č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“) (dále též „referenční skupina“), či jde o skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, která ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. uvedena není (dále též „skupina v zásadě zaměnitelných přípravků“)], má být nahlíženo pro potřeby stanovování výší a podmínek úhrad obdobně. Skupině přípravků je ve správním řízení stanovena základní úhrada, která je pro všechny léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny či skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků shodná a je základem pro stanovení úhrady konkrétního léčivého přípravku. Stanovení základní úhrady je tak základním stavebním kamenem správních řízení o stanovování a změnách výše a podmínek úhrady léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky zařazenými do této jedné konkrétní skupiny léčivých přípravků. Společnému řízení dále nebránila povaha věci, ani účel řízení anebo ochrana práv nebo oprávněných zájmů účastníků.

Ústav ve správním řízení po shromáždění veškerých podkladů, shrnul výsledky zjišťování do návrhu hodnotící zprávy, č. j. sukl209342/2013.

Účastníci řízení byli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění oprávněni navrhnout důkazy a činit jiné návrhy v průběhu 15 dnů ode dne zahájení řízení.

Dne **20. 12. 2013** Ústav vložil do spisu pod č. j. sukl221967/2013 podklady pro stanovení základní úhrady.

Dne **20. 12. 2013** Ústav obdržel od účastníka řízení Všeobecné zdravotní pojišťovny České republiky (dále jen „VZP“) pod č. j. sukl557/2014 návrh ke správnímu řízení. Ve svém podání účastník VZP žádá Ústav o posouzení možnosti rozšíření hrazených indikací léčivých přípravků s obsahem rituximabu o indikace „AIHA – autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby“, „ITP – idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby“, „CD20 pozitivní lymfoproliferativní onemocnění“. Ke svým návrhům účastník dodává, že u pacientů zejména s uvedenými typy diagnóz zajišťuje úhradu léčby rituximabem pomocí mimořádných úhradových mechanismů.

Spolu s návrhy účastníků VZP předložil (dne 27. 2. 2014) i řadu publikací pojednávajících o terapii **lymfomu z plášťových buněk, Waldenstromovy makroglobulinemie a imunitní trombocytopenie** a dále dokumenty „Analýza nákladové efektivity rituximabu (MabThera) v léčbě imunitní trombocytopenie (ITP)“, „Analýza dopadu změny indikačního omezení rituximabu (MabThera) na rozpočet veřejného zdravotního pojištění v indikaci imunitní trombocytopenie (ITP)“, „Analýza nákladové efektivity přípravku MabThera (rituximab) v léčbě lymfomu z plášťových buněk“, „Analýza dopadu rozšíření indikačního omezení rituximabu (MabThera) do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění“, „Analýza nákladové efektivity přípravku MabThera (rituximab) v léčbě Waldenstromovy makroglobulinemie“, a „Analýza dopadu rozšíření indikačního omezení rituximabu (MabThera) na rozpočet veřejného zdravotního pojištění“.

K návrhu účastníka VZP Ústav na úvod uvádí, že indikace, o které navrhuje rozšířit seznam hrazených indikací léčivých přípravků s obsahem rituximabu nejsou uvedeny v platném SPC léčivých přípravků s obsahem rituximabu (LP Mabthera, LP BLITZIMA, LP RITEMVIA, LP RIXATHON, LP RIXIMYO, LP TRUXIMA, LP TUXELLA).

Ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění („Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou“) zmocňuje Ústav, aby rozhodl o výši a podmínkách úhrady léčivých přípravků s obsahem rituximabu v indikacích, které nejsou uvedeny v platném SPC, a aby o indikace, které odpovídají podmínkám uvedeným v ustanovení § 39 odst. 3 zákon o veřejném zdravotním pojištění, rozšířil seznam hrazených indikací v podmínkách úhrady pro skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02).

Proto Ústav v průběhu řízení pro každou z požadovaných *off-label* indikací posuzoval, zda je u nich použití rituximabu dostatečně podloženo vědeckým poznáním a zda se jedná o jedinou možnost léčby (případně, pokud existuje pouze nákladná alternativa, zda lze použití rituximabu pokládat za nákladově efektivní intervenci).

A) K CD20 pozitivním lymfoproliferativním onemocněním

Ústav se především zabýval dosud nehrazenými indikacemi.

Proto Ústav na základě návrhu VZP nejprve zjistil, v jakých konkrétních nosologických jednotkách (diagnózách) v rámci „CD20 pozitivních lymfoproliferativních onemocnění“¹ je rituximab doporučován podle aktuálních doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018)² a jaké je postavení rituximabu v dalších požadovaných indikacích, a sice s následujícím výsledkem:

Indikace dle doporučení	doporučení kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018) ^{2??} : (pro ty indikace, kde je použití rituximabu dostatečně podpořeno vědeckým poznáním, je	Reference (podpořeno vědeckým poznáním?, (+/-))	Předložen a farmako-ekono-

	<i>uveden i závěr Ústavu, zda jsou kombinace s rituximabem jedinou možností léčby)</i>		mická analýza? (ANO/NE)
Lymfom z plášťových buněk (Mantle cell lymphoma, MCL)	<p>Str. 109: Lymfom z plášťových buněk – mantle cell lymphoma (MCL): V indukční léčbě pacientů <u>schopných podstoupit chemoterapii</u> jsou uváděny (dle stavu pacientů) různé kombinační režimy, ale jedná se vždy o kombinaci s rituximabem. V případě dosažení objektivně měřitelné odpovědi je doporučována udržovací léčba rituximabem, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let</p> <p>U pacientů neschopných jakékoli chemoterapie e doporučován rituximab v monoterapii či v kombinaci s kortikoidy, monoterapie kortikoidy či lokální radioterapie.</p> <p><u>Terapie 1. relapsu/progrese</u> Pacienti schopní podstoupit alogenní transplantaci (allo SCT): - vysokodávkovaná chemoterapie v kombinaci s rituximabem (<i>imunoterapie není indikována pouze v případech prokázané CD20-negativity lymfomu z rebiopsie</i>) - v případě časného relapsu a tudíž s předpokladem chemorezistence: ibrutinib, lenalidomid</p> <p>Pacienti nevhodní k intenzifikované chemoterapii (z důvodů vysokého věku či limitujících komorbidit): - kombinační režimy s rituximabem - ibrutinib (hrazen pouze v časném relapsu do 24 měs.) - nehrazená léčiva (akalabrutinib, lenalidomid)</p> <p><u>Závěr Ústavu: v indikaci první linie léčby MCL jsou (s výjimkou pacientů neschopných jakékoli chemoterapie) doporučovány výhradně kombinační režimy s rituximabem, tj. režimy</u></p>	<p>Campo, 2015³ (Rit + ChT) Gao, 2010⁴ (Rit + ChT – metaanalýza, bez ohledu na předchozí terapii)</p> <p>Forstpointner, 2004⁶⁷ (Rit + ChT, relaps)</p> <p>Lenz, 2005⁵ (Rit + ChT, 1. linie)</p> <p>Borgerding, 2010⁶⁸ (relaps, výsledky s kombinací ChT+Rtx z klinické praxe)</p> <p>Czuczman, 2015¹⁹ (Rit + ChT, relaps)</p> <p>Rummel, 2016²⁰ (Rit + ChT, relaps)</p> <p>(+) <u>Rit + ChT:</u> <u>dostatečně</u> <u>podpořeno</u></p>	<p>ANO, s ohledem na splnění podmínek ustanovení § 39b odst. 3 však není nezbytná a z tohoto důvodu se jí Ústav nezabývá</p>

	<p>„chemoterapie + rituximab“, které tedy představují jedinou možnou terapii „lege artis“. Obdobně, v léčbě relapsu představují režimy s rituximabem jediný správný postup následné léčby (jelikož úhrada ibrutinibu je omezena na časný relaps a akalabrutinib, lenalidomid nejsou v této indikaci hrazeny). Režimy imunochemoterapie s rituximabem jsou tedy <u>jedinou možností léčby v primoléčbě i v terapii pozdního relapsu.</u></p>	<p><u>vědeckým poznáním</u></p> <p>(a zároveň)</p> <p>jedná se o jedinou možnost léčby</p>	
<p>Lymfomy marginální zóny (MZL), tj. gastrický / nongastrický MALT lymfom a splenický lymfom marginální zóny</p>	<p>Str. 91: Principy léčby <u>splenického MZL</u> Primární léčba:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rituximab v dávce 375 mg/m²/týden, 6-8 dávek • Rituximab s chemoterapií - R-CHOP, R-COP, FCR. • Splenektomie - po zvážení benefitu a případných rizik ... • Radioterapie na oblast sleziny 4-8 Gy (zvážit u pacientu kontraindikovaných k splenektomii či nevhodných k systémové léčbě) <p><u>Indolentní lymfomy GIT (MALT):</u> „v případě použití chemoterapie je při léčbě CD20+ lymfomu indikována i imunoterapie rituximabem“ Specificky, na str. 130 doporučení je dále uvedeno, že u pokročilejších stádií (IIE – IV) léčba je založena na imunochemoterapii (režimy R-COP, R-CHOP, R-bendamustin, R-chlorambucil).</p> <p><u>Závěr Ústavu:</u> v indikacích splenického MZL je rituximab alternativou splenektomie, v indikaci MALT je dle nového doporučení v případě CD20+ onemocnění indikován rituximab v rámci kombinací s chemoterapií (samotná chemoterapie uváděna není), režimy s rituximabem jsou tedy (u pacientů relabujících po nebo nevhodných pro lokální terapii) <u>jedinou doporučovanou možností léčby.</u></p>	<p>splenický MZL: NE</p> <p>Pouze retrospektivní analýzy (Tsimberidou, 2006⁶ a další) (-)</p> <p>MALT: Zucca, 2013⁷ Zucca, 2017 (viz komentář Ústavu k podání odborné společnosti z data 19. 5. 2017 v tomto dokumentu níže)</p> <p>MALT: (+) <u>dostatečně podpořeno vědeckým poznáním</u></p> <p><u>jedná se o jedinou možnost léčby</u></p>	
Lymfom z malých	Str. 85:	Nezjištěny, lze však	NE

lymfocytů (SLL/CLL)	<p>Principy léčby jsou shodné s léčbou CLL. Léčba se tedy liší od ostatních indolentních lymfomů tím, že by měl být v 1. linii použit některý z kombinovaných protokolů obsahující fludarabin. V současné době je režimem volby chemo-imunoterapie FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab), maximálně 6 cyklů.</p> <p>...</p> <p>V doporučení jsou k terapii dále uvedeny pouze kombinační režimy s rituximabem (idelalisib + rituximab, bendamustin + rituximab, rituximab + cyklofosfamid + dexametazon), pouze v <u>případě delece 17p/mutace TP53 a nevhodnosti léčby chemoimunoterapií</u> je možno použít ibrutinib.</p> <p><i>Závěr Ústavu: v indikaci SLL představují režimy s rituximabem u pacientů vhodných k chemo(imunoterapii) jedinou možnost léčby.</i></p>	akceptovat důkazy pro CLL (v indikaci, ve které je rituximab již hrazen: „... pro léčbu pacientů s dříve neléčenou a relabující / refrakterní chronickou lymfatickou leukémií v kombinaci s chemoterapií“)	
Burkittův lymfom	<p>Str. 121:</p> <p>Jedná se o rychle proliferující agresivní zralé B lymfoproliferativní onemocnění s charakteristickou translokací onkogeny c-MYC, <u>silnou expresí znaku CD20</u> a prukazem povrchového imunoglobulinu. Mezi základní principy léčby patří „<i>kombinace chemoterapeutických cyklů s cílenou léčbou rituximabem</i>“</p> <p>V léčbě 1. linie i v léčbě relapsu jsou v doporučení uváděny výhradně kombinační režimy imunochemoterapie s rituximabem</p> <p><i>Závěr Ústavu: v aktuálním terapeutickém doporučení Kooperativní lymfomové skupiny jsou pro terapii Burkittova lymfomu uváděny pouze režimy s rituximabem, které tedy představují jedinou možnost terapie.</i></p>	<p>Thomas, 2006⁸ (první linie)</p> <p>Ribrag, 2012⁹ (první linie)</p> <p>Hoelzer, 2014¹⁰ (první linie)</p> <p>(+) <u>dostatečně podpořeno vědeckým poznáním</u></p> <p><u>jedná se o jedinou možnost léčby</u></p>	NE
Primární kožní B lymfomy	<p>Str. 139</p> <p><u>Systémová chemoterapie s antracykliny, u CD20+ lymfomů s rituximabem</u>, radioterapie IF dle lokality</p>	<p>Fernández-Guarino, 2014¹¹</p> <p>„More studies are needed to establish</p>	NE

		<i>the usefulness and the optimal protocol in other B-cell cutaneous lymphomas.“</i> (-)	
CD20+ B-ALL	<p>Dle stanoviska odborné společnosti vloženého do spisu pod č. j. sukl 414356/2018 dne 28. 11. 2018:</p> <p><i>„Intenzivní léčba ALL u dětí i dospělých je v hematologických centrech v ČR vedena protokolárním způsobem (protokoly BFM, GMALL). V případech, kdy leukemické buňky na svém povrchu nesou antigen CD20, je do léčby standardně zařazena aplikace rituximabu. Důkazy o jeho účinku vychází z klinických studií, které dokumentovaly prodloužení trvání remise i zlepšení celkového přežití po jeho inkorporaci do klinických protokolů. <u>Cyklofosamid, cytarabin či etoposid nepředstavují léčebnou alternativu rituximabu pro intenzifikaci indukční terapie.</u>“</i></p> <p><i>Závěr Ústavu: v indikaci CD20pozitivní z B-ALL je podle stanoviska České hematologické společnosti (dále také „ČHS“) zařazení rituximabu do režimu chemoterapie <u>standardním postupem, a tedy jedinou doporučovanou možností terapie.</u></i></p>	<p>Thomas, 2010¹² (děti od 13 let a dospělí)</p> <p>(+) <u>dostatečně podpořeno vědeckým poznáním</u> <u>dle vyjádření odborné společnosti (listopad 2018) se jedná o jedinou možnost léčby</u></p>	NE
CD20+ B-PLL (prolymfocytární leukémie)	<p>Červená kniha, str. 121: Nejlepší léčbou první linie u pacientů, kteří nemají abnormality TP53, se v současnosti zdá <u>kombinace rituximabu s fludarabinem a cyklofosfamidem.</u> Daří se dosahovat déletrvajících kompletních remisí (až 5 let). Alternativou by mohla být kombinace <u>rituximabu s bendamustinem</u>, jež by navíc mohla být spojená s menší hematologickou toxicitou. Zatím nejsou zprávy o použití dalších monoklonálních anti-CD20 protilátek (ofatumumab, obinutuzumab), ale lze předpokládat podobnou účinnost. Podobně se</p>	<p>Dearden, 2012¹³</p> <p>(-)</p>	NE

	předpokládá možná účinnost inhibitorů Brutonovy kinázy.		
Vlasato- buněčná leukémie	<p>Červená kniha, str. 129: <u>Nedosažení remise nebo časný relaps po kladribinu/pentostatinu (< 1 rok):</u> rituximab (375mg/ m2 týdně, 4-8 x) nebo interferon alfa 3 mil j s.c. 3x týdně</p> <p><u>Terapie pozdního relapsu (> 1 rok)</u> - revize diagnózy a vyloučení myelodysplastického syndromu - opakovat léčbu purinovým analogem (kladribin)</p> <p><i>Závěr Ústavu: v indikaci vlasatobuněčné leukémie není rituximab uveden v první linii léčby, v relapsu je uváděn pro časný relaps jako alternativa interferonu alfa. Rituximab tedy nepředstavuje jedinou možnost léčby.</i></p>	<p>Thomas, 2003¹⁴ Chihara, 2016⁹⁸</p> <p>(+) <u>dostatečně podpořeno vědeckým poznáním</u></p> <p>ale</p> <p><u>nejedná se o jedinou možnost léčby</u></p>	NE
Waldenströmova makroglobulinemie	<p>Červená kniha, str. 259: Terapie WM: U asymptomatických nemocných se doporučuje pouze sledování.</p> <p><u>Léčba 1. linie</u> Léčbu je třeba volit individuálně dle stavu pacienta (závažná cytopenie, vysoké IgM, přítomnost neuropatie atd.). <u>Základem léčby jsou režimy s rituximabem, v současné době zejména chemoimunoterapie DRC (dexametazon, cyklofosfamid, rituximab) nebo BR (bendamustin*, rituximab).</u></p> <p><u>Léčba relapsu</u> Při léčebné odpovědi trvajícím > 1-2 roky lze zopakovat stejný režim. Obecně lze využít režimy jako v 1. linii, dále režimy obsahují fludarabin (FR – fludarabin, rituximab; FCR – fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) nebo bortezomib* (Bortezomib-R: bortezomib, rituximab).</p> <p>U mladších pacientů s chemosenzitivním relapsem lze zvážit podání vysokodávkované terapie s autologní transplantací krvetvorných buněk.</p>	<p>Buske, 2009¹⁵ (první linie) Kastritis, 2015⁵⁹ (první linie)</p> <p>Paludo, 2017⁶⁰ (první linie i relaps)</p> <p>režim DRC v první linii je považován za standard, ke kterému se vztahují další studie, např. NCT01788020 (viz www.clinicaltrials.gov)</p> <p>(+) <u>dostatečně podpořeno</u></p>	ANO, s ohledem na splnění podmínek ustanovení § 39b odst. 3 však není nezbytná a z tohoto důvodu se jí Ústav nezabývá

<p><i>Závěr Ústavu: v indikaci WM jsou v první linii jako základ léčby doporučovány pouze režimy s rituximabem („chemoterapie + rituximab“), rovněž v léčbě relapsu jsou uvedeny pouze kombinace chemoterapie s rituximabem. Terapie definovaná obecným pojmem „chemoterapie + rituximab“ je tedy jedinou možností léčby (v primoléčbě i v terapii relapsu).</i></p>	<p><u>vědeckým poznáním</u></p> <p><u>jedná se o jedinou možnost léčby</u></p>	
---	--	--

* nehrazené terapie

K důkazům podporujícím použití rituximabu u jednotlivých CD20+ lymfoproliferací:

1) Lymfom z pláštových buněk (MCL)

Campo 2015: V uvedené souborné publikaci autoři shrnují, že v indikaci MCL nedošlo v posledních letech k významnějšímu pokroku. Mladým pacientům je standardně podávána chemoterapie a následně je prováděna autologní transplantace, u starších pacientů jsou široce užívanými režimy kombinace CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) nebo bendamustin. Jistý přínos znamenalo přidání rituximabu k chemoterapii, ale nejednalo se o tak výrazný přínos jako u běžnějších typů non-Hodgkinských lymfomů. Pro indolentní pacienty dosud nejsou k dispozici prognostické nástroje, které by umožnily rutinně rozhodovat o volbě terapie ani robustní diagnostická kritéria pro indolentní pacienty.

Gao, 2010:⁴

Závěrem tohoto systematického review a metaanalýzy autoři konstatují, že kombinace rituximabu s chemoterapií vede k vyšší četnosti objektivní odpovědi u pacientů s lymfomem z pláštových buněk (poměr rizik 1,22, 95% CI: 1,07–1,40, p=0,004) u nově diagnostikovaného i relabujícího onemocnění, a že tedy kombinace rituximab + chemoterapie je u non-Hodgkinských lymfomů ve srovnání se samotnou chemoterapií účinnější.

Lenz, 2005:⁵ Kombinace rituximabu s chemoterapií, tj, režim R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) byla u pacientů s dosud neléčeným MCL významně účinnější, než samotná kombinační chemoterapie CHOP, co se týče četnosti dosažení objektivní odpovědi (94 % versus 75 %; P = 0,0054), četnosti kompletních remisí (34 % versus 7 %; P = 0,00024) a doby do selhání terapie (medián TTF 21 versus 14 měsíců; P = 0,0131). Pro přežívání bez progresu nebyly pozorovány významné rozdíly.

Forstpointner, 2004:⁶⁷

Jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii III. fáze s relabujícím či refrakterním folikulárním lymfomem nebo lymfomem z pláštových buněk. Celkem 147 pacientů bylo randomizováno k léčbě buď samotnou chemoterapií (ChT: fludarabin + cyklofosfamid + mitoxantron, FCM) nebo chemoterapií v kombinaci s rituximabem (Rtx).

Pro hodnocenou indikaci (léčby relapsu MCL) jsou relevantní následující výsledky:

- četnost dosažení objektivní odpovědi (ORR): 58 % (ChT+Rtx) versus 46 % (jen ChT)
- přínos pro celkové přežití pacientů (OS): p= 0,0042

Borgerding, 2010:⁶⁸

Uvedená publikace je dalším podpůrným (pro malý počet hodnocených pacientů) dokladem o účinnosti rituximabu v kombinaci s chemoterapií v klinické praxi. Z 21 hodnocených pacientů s relabujícím MCL na prvoliniové terapii dosáhlo remise celkem 19 pacientů. Z těchto 19 pacientů pak na záchrannou terapii relabujícího onemocnění (s rituximabem) odpovědělo 16 pacientů, s mediánem celkového přežití 226 dní.

K uvedenému považuje Ústav za vhodné doplnit, že dne 26. 3. 2019 nabylo právní moci rozhodnutí ve správním řízení o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady léčivému přípravku Imbruvica (sp. zn. SUKLS127785/2015, rozhodnutí ze dne dne 5. 3. 2019)⁷⁰ v indikaci léčby „dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním lymfomem z pláštěvých buněk“. V tomto řízení bylo léčivému přípravku Imbruvica na základě platných terapeutických doporučení (Belada, 2018⁴¹, ESMO – Dreyling, 2017⁶⁹) stanoveno indikační omezení definující cílovou skupinu pacientů jakožto pacienty s časnějším relapsem (do 24 měsíců) a sice z toho důvodu, že u pacientů s pozdním relapsem je jako léčebná možnost uvedena kombinační terapie s rituximabem (tj. je u nich doporučována imunochemoterapie s opakovaným podáním rituximabu, na který v první linii příznivě reagovali). S ohledem na uvedené nelze ibrutinib v této indikaci (léčby relapsu MCL) považovat za hrazenou alternativu rituximabu, jelikož kombinační režimy s rituximabem jsou určeny jiným pacientům, tj. těm, u kterých dojde k relapsu po 24 měsících od ukončení předchozí léčby.

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci MCL je součástí českých doporučení a je dostatečně podpořeno vědeckým poznáním. Zároveň, podle znění aktuálních doporučení Červené knihy² i doporučení kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018)⁴¹, ve kterých jsou v terapii první linie MCL, jakož i v léčbě následných linií u pacientů s pozdním relapsem [a tedy bez předpokladu chemorezistence] uvedeny pouze kombinační režimy s rituximabem), jsou režimy „chemoterapie + rituximab“ jedinou možností terapie.

Proto jsou podle názoru Ústavu splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění („Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li oiužití léčivého přípravku jedinou možností léčby ...“) a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu i o indikaci léčby lymfomu z pláštěvých buněk.

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20 pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníka Česká průmyslová zdravotní pojišťovna, IČ: 47672234, Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava – Vítkovice, Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví, IČ: 47114321, Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4, RBP, zdravotní pojišťovna, IČ: 47673036, Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava, Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky, IČ: 47114975, Drahojlova 1404/4, 190 00 Praha 9, Zaměstnanecká pojišťovna Škoda, IČ: 46354182, Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky, IČ: 47114304, Vínohradská 2577/178, 130 00 Praha 3, všichni společně zastoupeni Ing. Marcelou Malinovou, Polní 331, 273 53 Hostouň (dále jen „Svaz“) ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), bude rozšíření podmínek úhrady o indikaci MCL představovat především zohlednění stávající klinické praxe v indikačním omezení nežli reálné rozšíření podmínek

úhrady (které by vedlo ke změně dosavadní praxe). Odhadovaný počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v indikaci MCL (celkem, tj. v primoléčbě i v relapsu) je odbornou společností odhadován na 300 pacientů (viz podání ČHS, č. j. sukl141003/2017, vloženo do spisu dne 31. 5. 2017).

2) Lymfomy marginální zóny (MZL)

- splenický MZL:

Tsimberidou, 2006:⁶

Jedná se o retrospektivní analýzu pacientů z databáze „Leukemia Service database“, celkem bylo identifikováno 70 pacientů, podání systémové chemoterapie vyžadovalo 43 pacientů:

parametr	rituximab monoterapie (n=26)	rituximab chemoterapie (n=6)	+ samotná chemoterapie (n=11)
Celkové přežití ve 3 letech	95 %	100 %	55 %
Přežití bez selhání léčby ve 3 letech	86 %	100 %	45 %

Přitom u 92 % pacientů léčených rituximabem došlo k ústupu splenomegalie.

Autoři publikace uzavírají, že rituximab v kombinaci s chemoterapií i bez chemoterapie má u pacientů se splenickým lymfomem marginální zóny (SMZL) významnou účinnost, což může souviset s vysokými hodnotami intracelulárního antigenu CD20. Podle autorů by měl být rituximab lékem volby zejména u starších pacientů s komorbiditami.

K tomu Ústav doplňuje, že jako nevýhodu této studie (kromě jejího retrospektivního charakteru) spatřuje zejména velmi nízký počet pacientů léčených v jednotlivých ramenech.

- lymfom marginální zóny MALT typu:

Zucca, 2013:⁷ jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii s 231 pacienty (randomizace v poměru 1:1 k léčbě kombinací rituximab + chlorambucilem nebo samotným chlorambucilem) s lymfomem marginální zóny z B buněk (MALT).

Při mediánu sledování 62 měsíců bylo přežívání bez sledované události (EFS, definováno jako čas od vstupu do studie do progresu či selhání léčby z jakýchkoli příčin /toxicity, smrti pacienta, atd./) v 5 letech významně lepší u kombinace s rituximabem (**68% versus 50%; P = 0,002**), lepší bylo i dosažení kompletní remise (78% versus 65%; P = 0,025). Přežívání bez progresu bylo sice číselně též lepší, ale nebylo dosaženo statistické významnosti (P = 0,057), celkové přežívání v 5 letech nebylo rozdílné (89 % v obou ramenech).

Pozn. Ústavu: podle nejnovějších doporučení NCCN²² je použití alkylačních činidel (jako je chlorambucil) +/- rituximab možností terapie první linie u starších či komorbidních pacientů (alternativou jsou 4 dávky monoterapie rituximabem 375 mg/m²). Preferovaným postupem je monoterapie rituximabem.

Zucca et al, 2017 (jedná se aktualizace výše uvedené studie, zprvu randomizováno (v poměru 1:1) celkem 252 pacientů k terapii chlorambucil + rituximab versus chlorambucil, následně byl změněn protokol studie a pokračoval nábor pacientů do dalšího ramene (monoterapie rituximabem, randomizace 1:1:6) s cílovým počtem pacientů 464.

Analýza výsledků ramen „chlorambucil monoterapie“ (Ch) a „chlorambucil + rituximab“ (ChR) při mediánu sledování 7,4 let ukázala významně vyšší EFS pro kombinaci ChR v 5 letech léčby: 68 % versus 51 % (Ch)

respektive 50 % (R), $p = 0,0009$). Též PFS byl významně vyšší u kombinace ChR $p = 0,0119$. Celkové přežití v 5 letech (OS) v každém rameni dosahovalo zhruba 90%. Všechny léčebné modalities byly dobře snášeny.

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci spelnického lymfomu z marginální zóny (SMZL) je součástí českých doporučení a je podpořeno retrospektivní analýzou pacientů z databáze „Leukemia Service database“. K tomu Ústav doplňuje, že kvantifikace přínosu popsaného takovýmto důkazem je zatížena vysokou mírou nejistoty, jelikož rozdíly v parametrech celkového přežití byly popsány pouze na velmi malých skupinách pacientů „... *rituximab in 26 patients, chemotherapy plus rituximab in 6 patients, and chemotherapy alone in 11 patients.*“⁶. Použití rituximabu tedy není podle názoru Ústavu dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním.

Použití rituximabu v indikaci indolentních lymfomů typu MALT („Mucosal Associated Lymphoid Tissue“), jsou podpořeny randomizovanou kontrolovanou studií Zucca, 2013⁷ a Zucca 2017^{7a} a poskytují dostatečné důkazy o vyšší účinnosti terapie s rituximabem v parametru přežívání bez progresu a bez sledované události.

V indikaci MALT je tedy použití rituximabu dostatečně podloženo vědeckým poznáním^{7,7a} a dle aktuálních doporučení (Belada, 2018)⁴¹ jsou imunochemoterapie režimy s rituximabem (R-COP, R-CHOP, R-bendamustin, R-chlorambucil) v uvedené indikaci též jedinou léčebnou alternativou.

Proto jsou podle názoru Ústavu splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu též o indikaci léčby lymfomu marginální zóny typu MALT).

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20 pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníka Svaz ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), bude rozšíření podmínek úhrady o indikaci první linie léčby lymfomu marginální zóny typu MALT představovat především zohlednění stávající klinické praxe v indikačním omezení nežli reálné rozšíření podmínek úhrady (které by vedlo ke změně dosavadní praxe). Odhadovaný počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v indikaci léčby MALT lymfomu je odbornou společností odhadován na 20 pacientů pro MALT gastrointestinálního traktu a 40 pacientů pro ostatní lokalizace ročně (viz podání ČHS, č. j. sukl414356/2018, vloženo do spisu dne 29. 11. 2018).

3) Lymfom z malých lymfocytů (SLL)

K indikaci SLL je Ústavu k dispozici stanovisko České hematologické společnosti (č. j. sukl 195350/2018, do spisu vloženo dne 16. 1. 2018), ve kterém odborná společnost Ústav upozorňuje, že lymfom z malých lymfocytů (SLL) a chronická lymfocytární leukémie (CLL) jsou v platných doporučeních považovány za jednu společnou jednotku CLL/SLL, pro kterou je společná biologická povaha, klinické charakteristiky a chování, též léčba CLL/SLL je totožná. K tomu odborná společnost doplňuje, že bylo i v ČR prokázáno, že rituximab signifikantně zlepšuje i osud neleukemické (lymfomové) formy CLL/SLL, když zavedení rituximabu do léčby tohoto lymfomu snížilo v Česku riziko úmrtí o 40% (HR 0,6; 95% CI, 0,40-0,85, $p=0,0061$)(viz Trněný, 2016). Dále odborná společnost konstatuje, že se v Česku jedná o zavedenou praxi a tudíž nejde o nárůst počtu pacientů.

Ke zdůvodnění odborné společnosti Ústav uvádí, že z aktuálních českých (Červená kniha, 2016; Belada, 2018)^{2,41} i zahraničních doporučení⁶⁹ skutečně vyplývá, že k diagnózám CLL i SLL se přistupuje jednotně. Totožnost diagnózy potvrzuje i článek Lymphoma Research Foundation z roku 2010: *“CLL and SLL are essentially the same disease with slightly different manifestations. The only difference is where the cancer primarily occurs. When the cancer cells are located mostly in the lymph nodes, the disease is called SLL. When most of the cancer cells are located in the bloodstream and the bone marrow, the disease is referred to as CLL, although the lymph nodes and spleen are often involved.”*⁷¹

Z review Bryan, 2010⁷² pak vyplývá, že dokonce u lymfomového typu této malignity je citlivost onemocnění k rituximabu při jeho nižším dávkování spíše vyšší, a to s ohledem na vyšší hustotu CD20 antigenu na povrchu maligních buněk (*“malignant B cells from patients with follicular lymphoma are more densely populated with CD20 antigens”*).

S ohledem na výše uvedené (tj. na současné pojetí nosologické jednotky v širším smyslu a na absenci pochyb o účinnosti rituximabu u fenotypu lymfomu) Ústav považuje za vhodné současnou terapeutickou praxi (kterou dale potvrzují tuzemská i zahraniční terapeutická doporučení)^{2,41,73} **zohlednit i ve stanoveném indikačním omezení podmínek úhrady.**

4) Burkittův lymfom

Rodrigo, 2011:²³ Jedná se o nepřímé srovnání mezi kohortou pacientů s diagnózou Burkittova lymfomu nebo akutní lymfoblastické leukémie z B buněk léčenou v klinické praxi (Texas, USA) režimem Hyper-CVAD v kombinaci s rituximabem ve srovnání s historickými kohortami (léčenými pouze Hyper-CVAD bez rituximabu).

Četnosti dosažení CR (kompletní remise) byly v obou skupinách podobné. Mezi skupinami byla pozorována nižší četnost relapsů při léčbě zahrnující rituximab (7% versus 34%, P = 0,008) a lepší přežívání ve 3 letech 89 % versus 53 %, P < 0,01.

Ribrag, 2012:⁹ jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii srovnávající použití intenzivní chemoterapie (tzv. protokol „LMBA“) u HIV negativních pacientů starších 18 let. Randomizace 1:1 (n = 258). Primárním sledovaným parametrem bylo EFS („event.-free survival“), sekundární parametry – celkové přežití a parametry bezpečnosti.

Při mediánu sledování 38 měsíců byly výsledky ve skupině s rituximabem přízenivější:

	chemoterapie + rituximab (n=128)	chemoterapie (n=129)
3leté přežívání bez události	76 %	64 %
p = 0,046		
3leté celkové přežívání (OS)	82 %	71 %
p = 0,016		
Počet pacientů, kteří zemřeli na Burkittův lymfom	9	22
počet zemřelých na toxicitu léčby	9	7

Pozn. Ústavu – o výsledcích této studie je v současnosti k dispozici pouze abstrakt.

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci Burkittova lymfomu je součástí českých doporučení a je rovněž podpořeno vědeckým poznáním (viz zejména publikace Hoelzer, 2014¹⁰), které dokládá přínos rituximabu pro první linii léčby.

Pole aktuálního doporučení (Belada, 2018⁴¹) jsou režimy imunochemoterapie s rituximabem jedinou možností léčby.

Proto jsou podle názoru Ústavu splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu i o indikaci léčby Burkittova lymfomu v první linii.

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20 pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníka Svaz ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), bude rozšíření podmínek úhrady o indikaci léčby Burkittova lymfomu představovat především zohlednění stávající klinické praxe v indikačním omezení nežli reálné rozšíření podmínek úhrady (které by vedlo ke změně dosavadní praxe). Odhadovaný počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v indikaci léčby Burkittova lymfomu je dle incidence v Evropě (cca 2,2 případů / 1 milion obyvatel ročně) odhadován na 20-25 pacientů ročně (viz publikace Dozzo, 2016⁷⁴). Uvedená odhadovaná incidence zahrnuje i počty Burkittovy leukémie (která je považována pouze za jiný typ manifestace téhož onemocnění, viz Dozzo, 2016: „A subset of patients display extensive bone marrow and blood involvement. Such cases are termed Burkitt leukemia. However, this is a different manifestation of the same disease commonly treated as advanced-stage BL.“⁷⁴)

5) Primární kožní B lymfomy

K uvedené problematice se Ústavu podařilo dohledat pouze review Fernandez-Guarino, 2014¹¹, ze kterého vyplývá, že účinnost rituximabu v této indikaci je v současné době podpořena pouze kazuistikami. Terapii rituximabem tedy nelze mít v této indikaci za dostatečně podloženou vědeckým poznáním. Proto Ústav podmínky úhrady o léčbu primárních kožních B lymfomů nerozšiřuje.

6) CD20+ akutní lymfocytární leukémie z B buněk

Thomas, 2010:¹² prospektivní srovnání léčby režimem hyper CVAD (frakcionovaný cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexamethason) s modifikovaným režimem, ke kterému byl přidán rituximab u 282 pacientů s dosud neléčenou ALL z B–buněčné linie. Přínos rituximabu byl doložen jak pro dosažení kompletní remise (70% versus 38%, p<0,001), tak i pro celkové přežití ve 3 letech od zařazení do studie (75% versus 47%, p<0,03).

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci CD20+ B-ALL je součástí českých doporučení a je rovněž podpořeno vědeckým poznáním.

Podle stanoviska České hematologické společnosti z listopadu 2018 je v případě CD20 positivity imunochemoterapie s rituximabem standardním postupem a jedinou doporučovanou možností léčby.

Proto jsou podle názoru Ústavu splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu též o indikaci léčby CD20-pozitivní akutní lymfocytární leukémie z B buněk (B-ALL) v první linii.

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20 pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníka Svaz ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), bude rozšíření podmínek úhrady o indikaci léčby CD20-pozitivní akutní lymfocytární leukémie z B buněk představovat především zohlednění stávající klinické praxe v indikačním omezení nežli reálné rozšíření podmínek úhrady (které by vedlo ke změně dosavadní praxe). Odhadovaný počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v indikaci léčby CD20+ akutní lymfocytární leukémie z B buněk je dle stanoviska odborné společnosti (vlozeno do spisu dne 16. 1. 2018 pod č. j. sukl19530/2018) odhadován na 90 pacientů ročně („v Česku je tedy diagnostikováno zhruba 100 nových pacientů ročně a B-ALL tvoří zhruba 80 % těchto nemocných, ... incidence lymfoblastového lymfomu je nižší, s počtem do 10 nově diagnostikovaných nemocných v Česku“).

7) CD20+ prolymfocytární leukémie z B buněk

K této indikaci má Ústav pouze informace z review **Dearden, 2012**¹³, kde je chybění důkazů evidence-based medicine zdůvodněno vzácností uvedené indikace, v doporučení je odkazováno na kazuistiky (vždy s 1-3 pacienty).

„Rituximab is a chimeric anti-CD20 mAb widely used in B-cell malignancies. However, supporting data for any specific therapeutic recommendations in B-PLL are very limited, and it is necessary to draw on the experience gained in other related B-cell disorders. There are case reports documenting the successful treatment of B-PLL with rituximab monotherapy, although the durability of these responses appeared to be short. Combinations of rituximab with fludarabine or bendamustine together with an anthracycline such as mitoxantrone or epirubicin (FMR, FER, and BMR) have also been reported to have activity in B-PLL.“

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci CD20+ B-PLL je součástí českých doporučení, nicméně o použití rituximabu v této indikaci nejsou k dispozici dostatečné důkazy. Výsledky terapie rituximabem jsou doloženy pouze kazuistikami. Nebylo tedy prokázáno, že použití rituximabu v uvedené indikaci je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním. Pro tuto indikaci nebyly (a pro nedostatečné důkazy ani nemohly být) vypracovány / předloženy farmakoekonomické analýzy.

Proto Ústav podmínky úhrady o léčbu CD20+ prolymfocytární leukémie z B buněk nerozšiřuje.

8) Vlasatobuněčná leukémie

Thomas, 2003:¹⁴ Jednalo se o jednoramennou studii s 15 pacienty s relabující nebo primárně refrakterní vlasatobuněčnou leukémií (HCL), kterým byl podáván rituximab (375 mg/m² týdně, maximálně 8 dávek – s tím, že u respondentů, kteří nedosáhli kompletní remise mohly být podány ještě další 4 dávky). Četnost dosažení objektivní odpovědi byla 80%. U 53 % (8 pac.) kompletní remise CR, ve 13 % (2 pac.) hematologická CR s přítomností reziduální choroby ve dřeni (1 % až 5 % vlasatých buněk ve dřeni), ve 13 % (2 pac.) částečná odpověď. U 12 respondérů sledovaných v mediánu po dobu 32 měsíců došlo u 5

pacientů (42 %) k progresi. S odpovědí korelovala redukce hladin sérového receptoru pro interleukin-2. Toxicita byla minimální, infekce nebyly pozorovány.

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci vlasatobuněčné leukémie je součástí českých doporučení, nicméně o použití rituximabu v této indikaci nejsou k dispozici dostatečné důkazy (k dispozici je pouze studie s celkem 15 pacienty a bez komparátorového ramene. Nebylo tedy prokázáno, že použití rituximabu v uvedené indikaci je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním. Pro tuto indikaci nebyly (a pro nedostatečné důkazy ani nemohly být) vypracovány / předloženy farmakoekonomické analýzy.

Proto Ústav podmínky úhrady o léčbu vlasatobuněčné leukémie nerozšiřuje.

9) Waldenströмова makroglobulinemie

Buske, 2009:¹⁵ Jednalo se o prospektivní randomizovanou studii s 64 pacienty (randomizace 1:1, 34 pacienti léčení režimem R-CHOP, 30 pacientů léčených CHOP). Přidání rituximabu ke kombinační chemoterapii vedlo ke zvýšení četnosti dosažení objektivní odpovědi na 94 % (oproti 67 % bez rituximabu, $P=0,0085$) a prodloužení mediánu doby do selhání terapie TTF z 22 na 63 měsíců (tj. **z necelých 2 let na více než 5 let (!)**, $P=0,0241$). V toxicitě spojené s léčbou nebyly mezi srovnávanými skupinami významné rozdíly.

Výsledky uvedené randomizované studie potvrzují i recentní publikace:

Kastritis, 2015⁵⁹

jedná se o prezentaci výsledků po 7letém sledování pacientů s WM léčených v první linii kombinací s rituximabem (DRC: rituximab + cyklofosfamid + dexametazon, šest 21denních cyklů). Z populace určené k léčbě (intent-to-treat, ITT) bylo dosaženo odpovědi u 83 % pacientů (s převahou parciálních remisí: 67 %). Medián přežívání bez progresu dosahoval 35 měsíců (cca 3 roky). Medián doby do následné terapie byl 51 měsíců (cca 4 roky), v následné linii byla většina (70 %) pacientů opět léčena režimy s rituximabem. V následné léčbě s rituximabem pak dosáhlo nejméně malé odpovědi „minor response“ 82 % pacientů. Celkové přežívání pacientů léčených v první linii kombinací DRC dosahovalo cca 8 let, v závislosti na skóre rizika (Celkové přežití v 8 letech: WM s nízkým rizikem – 100 % pacientů, se středním rizikem - 55 % pacientů, s vysokým rizikem – 27 % pacientů / $p=0,005$ /).

Paludo, 2017⁶⁰

jedná se o analýzu 100 pacientů s nově diagnostikovanou i relabující/refrakterní Waldenstromovou makroglobulinemií léčených onemocnění režimem DRC (rituximab + cyklofosfamid + dexametazon).

Dávkování v 21-denních cyklech:

rituximab 375 mg/m² v den 1, cyklofosfamid po 100 mg/m² ve dnech 1-5, dexametazon 20 mg i.v. den 1. Maximální povolený počet podaných cyklů byl 6.

U dosud neléčených pacientů bylo objektivní odpovědi (ORR) dosaženo u 96 % pacientů, medián PFS činil 34 měsíců.

U pacientů s relabujícím/refrakterním onemocněním byla ORR 87 %, medián PFS 32 měsíců.

Dosažené výsledky nebyly závislé na ne/přítomnosti genotypu MYD88.

Podíl pacientů dosahujících odpovědi na léčbu (režimem DRC) shrnuje níže uvedený obrázek:

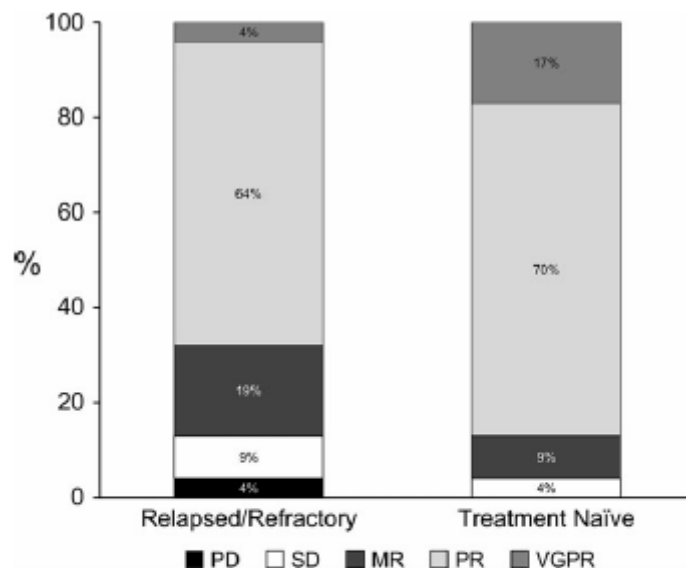


Figure 1. Best response rates from DRC. DRC, dexamethasone, rituximab, cyclophosphamide; MR, minimal response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good partial response. Maximal Overall response rate in the R/R setting was 87%, including 4% VGPR, 64% PR, 19% and MR. Stable disease and progressive disease was noted in 9% and 4% of patients, respectively. Overall response rate for the treatment-naïve patient-population was 96%, which included 17% VGPR, 70% PR and 9% MR. Stable disease was noted as the best response in 4% of patients.

Autoři shrnují, že ve srovnání s ibrutinibem (pozn. Ústavu: se kterým v indikaci Waldenströmovy makroglobulinemie v současnosti probíhají klinické studie [např. NCT02604511, NCT01614821, NCT03053440], viz <https://www.clinicaltrials.gov>) představuje režim RCD (s fixním počtem podaných cyklů terapie) méně nákladnou možnost s účinností nezávislou na ne/přítomnosti genotypu MYD88.

Závěr Ústavu:

Použití rituximabu v indikaci Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) je součástí českých doporučení Červené knihy² a zároveň, podle znění těchto doporučení² (ve kterém jsou v terapii WM uvedeny pouze kombinační režimy s rituximabem), jsou režimy „chemoterapie + rituximab“ jedinou možností terapie. Podle názoru Ústavu je použití rituximabu v indikaci WM dostatečně podpořeno vědeckým poznáním.

Proto jsou podle názoru Ústavu splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu i o indikaci Waldenströmovy makroglobulinemie.

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníka řízení Svaz ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), bude rozšíření podmínek úhrady o indikaci WM představovat především zohlednění stávající klinické praxe v indikačním omezení a nikoliv reálné rozšíření podmínek úhrady (které by vedlo ke změně dosavadní praxe). Počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v indikaci WM je odhadován

na cca 40 pacientů (dle podání účastníka Svaz 17 pacientů, při 57% podílu pojištěnců VZP⁶¹ lze odhadovat počet pacientů s WM registrovaných VZP na cca 23 pacientů, celkem tedy cca 40 pacientů).

Shrnutí Ústavu k CD20+ lymfoproliferacím:

Pro nosologické jednotky uvedené v tabulce výše platí, že jsou součástí českých terapeutických doporučení (v případě lymfomů: Belada, 2018⁴¹, v dalších indikacích Červená kniha, 2016²), které vypovídají o české klinické praxi.

U některých z uvedených indikací je použití rituximabu dostatečným způsobem odůvodněno současným vědeckým poznáním.

Konkrétně se jedná o následující indikace:

- **lymfom z pláštových buněk** (MCL, kombinace „rituximab + chemoterapie“ představují dle doporučení jedinou možnost terapie první linie i léčby pozdního relapsu).
- **Lymfom marginální zóny MALT typu** (u pacientů nevhodných k / relabujících po lokální terapii)
- **Burkittův lymfom** (v první linii),
- **CD20+ B-ALL** (v první linii),
- **Waldenströмова makroglobulinemie** (WM, kombinace „rituximab + chemoterapie“ představují dle doporučení jedinou možnost terapie)

Ústav má přitom k dispozici informaci, že v indikaci CD20+ proliferací je o schválení rituximabu žádán revizní lékař a že žádosti bývá prakticky ve všech případech vyhověno (viz podání účastníka Svaz ze dne 10. 5. 2016 a účastníka VZP ze dne 27. 5. 2016).

Proto má Ústav za to, že ve výše uvedených indikacích jsou splněny podmínky dané ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění („Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li oiužití léčivého přípravku jedinou možností léčby ...“) a je možné přistoupit k rozšíření podmínek úhrady rituximabu o tyto indikace.

K tomu Ústav doplňuje, že jelikož je úhrada rituximabu v indikaci CD20pozitivních malignit obecně revizními lékaři běžně schvalována (jak vyplývá z podání účastníků Svaz ze dne 10. 5. 2016 a VZP ze dne 27. 5. 2016), **nepovede rozšíření podmínek úhrady o uvedené indikace k navýšení počtu léčených pacientů a jedná se pouze o zohlednění současné klinické praxe v podmínkách úhrady.** Jak již Ústav uvedl výše, odhadovaný počet pacientů indikovaných k léčbě rituximabem bude cca 300 pacientů v indikaci MCL, 60 pacientů v indikaci lymfomu marginální zóny MALT typu (20 pacientů u lokalizace v GIT, 40 pacientů v ostatních lokalizacích), 20-25 pacientů v indikaci Burkittova lymfomu, 90 pacientů v indikaci CD20+ B-AL leukémie/AL lymfomu a cca 40 pacientů v indikaci WM.

Tento postup Ústavu je též v souladu s rozhodnutím Ministerstva Zdravotnictví ze dne 26. 7. 2017 (sp. zn. FAR: L75/2015 ke sp. zn.: SUKLS164094/2013): „Dále odvolací orgán uvádí, že podle Ústavem odkazovaného ustanovení § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. platí, že „Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého

přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou.“ Podle tohoto ustanovení se tak nevyžaduje důkaz nákladové efektivity ve srovnání se stávající léčbou, je-li off-label použití léčivého přípravku dostatečně odborně odůvodněno a jedná se o jedinou možnost léčby. Důkaz nákladové efektivity ve srovnání se stávající léčbou se podle ustanovení § 39b odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb. vyžaduje, není-li dostatečně odborně odůvodněné off-label použití léčivého přípravku jedinou možností léčby.“

B) K dalším požadovaným indikacím (ITP – idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby, AIHA – autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby):

K indikaci **imunitní trombocytopenie** („idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby“):

Podle doporučení Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) z r. 2011²⁶ má rituximab své uplatnění v následné terapii (po neúspěchu předchozí terapie kortikosteroidy, intravenózním Ig, nebo imunoglobulinem anti-D, kdy se doporučuje zvážit splenektomii, rituximab, léčbu agonisty trombopoetinového receptoru, nebo účinnější imunosupresi. Rituximab je možné zvážit též u dětí s významným krvácením, buď jako alternativu splenektomie nebo po neúspěšné splenektomii. Obdobná doporučení uvádí i Americká hematologická společnost (Neunert, 2011²⁷, 2013²⁸).

Rituximab je tedy uveden mezi možnostmi terapie imunitní trombocytopenické purpury, přičemž doporučení jej řadí zejména do druhé linie (po selhání předchozí terapie, viz výše), a to i přes to, že důkazy o účinnosti rituximabu jsou omezené (viz „advice“ NICE, 2014²⁹): vysoká variabilita výsledků studií, většina studií observačního charakteru, provedené dvě randomizované studie s rozpornými výsledky („*An RCT [n=137] suggests that rituximab plus dexamethasone may be better than dexamethasone for achieving sustained response in terms of increased platelet levels in adults with newly diagnosed primary immune thrombocytopenic purpura. Another RCT [n=60] shows that rituximab is no better than placebo for preventing treatment failure in adults with immune thrombocytopenic purpura once standard treatment was stopped. A retrospective cohort study [n=105] suggests that there is no difference between rituximab and splenectomy for the composite outcome of death from, hospitalization for, bleeding or infection in adults with immune thrombocytopenic purpura. In children and young people with immune thrombocytopenic purpura, a systematic review (n=352) suggests that rituximab can increase platelet levels. However included studies were all observational, limiting the conclusions that can be drawn.*“) Na podporu užívání rituximabu jsou zde uvedena hlediska pacienta (obvykle je rituximab podáván jako 4týdenní léčebný cyklus, zatímco u jiných léčiv může být nutné kontinuální podávání, ve druhé linii je alternativou splenektomie, se kterou nemusí někteří pacienti souhlasit.

K tomu Ústav doplňuje, že k požadované indikaci Ústav obdržel v průběhu řízení zejména podnání odborné společnosti (č. j. sukl19530/2018), ve kterém odborná společnost jasně zformulovala, že rituximab chápe jako **alternativu** eltrombopagu či romiplostimu u pacientů neodpovídajících na I. linii léčby. K tomu byly Ústavu předloženy výsledky studie Zaja, 2012⁷⁵, dle kterých rituximab podaný v jednom 4týdenním cyklu oddaluje následnou terapii antitrombotiky v mediánu o rok. Jak je podrobně zdůvodněno dále v tomto dokumentu (k podání odborné společnosti č. j. sukl19530/2018), představuje oddálení léčby antitrombotiky podáním rituximabu postup, kterým dochází k úspoře nákladů ze zdravotního pojištění.

K indikaci **Autoimunitní hemolytické anémie (AIHA)** („autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby“):

Ústavu je k dispozici recentní článek (Zanella, 2014)³¹, podle kterého se rituximab uplatní

1) jako alternativa splenektomie ve druhé linii léčby „warm“ AIHA:

v první linii léčby jsou doporučovány kortikoidy, které jsou účinné cca v 70 – 85 % případů (a během 6-12 měsíců by měly být postupně vysazovány). Pro případy refrakterního či relabujícího onemocnění je užívána splenektomie (účinná cca ve 2/3 případů), rituximab (u kterého je uváděna účinnost v 80 – 90 % případů) a poté imunosupresivní terapie (azathioprin, cyklosporin, cyklofosfamid, mykofenolát). Jako poslední východisko jsou uvedeny i.v. imunoglobuliny, danazol, alemtuzumab, vysokodávkovaný cyklofosfamid. K terapii druhé linie je v publikaci dále konstatováno, že jedinými alternativami s prokázanou krátkodobou účinností jsou rituximab nebo splenektomie. (tj. pouze rituximab nebo splenektomie jsou možnostmi lege artis terapie s terapeutickou účinností.)

2) v léčbě „cold“ AIHA, která je rovněž nazývána „cold hemagglutinin disease“, se rituximab doporučuje již v první linii (jelikož v této indikaci nejsou kortikoidy ani splenektomie považovány za účinné). Pro tuto indikaci se podle dostupných podkladů jeví rituximab jako jediná možnost terapie pro pacienty nevhodné ke splenektomii (nebo u pacientů kteří již splenektomii absolvovali).

Stejně závěry prezentuje česká recentní publikace věnovaná indikaci AIHA: Lukášová, 2017⁶³.

Ústav dále našel recentní publikaci přímo věnovanou bezpečnosti a účinnosti rituximabu v terapii AIHA (Reynaud, 2015)³². Jedná se o metaanalýzu 21 observačních studií (provedených s celkem 409 pacienty), podle které dosahuje procento dosažených celkových odpovědí při léčbě rituximabem okolo 70 % (v 37 % bylo dosaženo kompletní remise). Nežádoucí účinky byly popsány u 14% léčených pacientů, z toho v necelé polovině případů se jednalo o nežádoucí účinky závažného stupně. V závěru autoři shrnují, že terapie rituximabem se jeví jako účinná a bezpečná a že rituximab je vhodné použít před toxičtější imunoterapií nebo v některých případech i místo splenektomie.

Ústavu je dále k dispozici velmi recentní přehledná publikace (Yilmaz, 2017)³³, podle které je rituximab užíván v následujících typech autoimunitní hemolytické anémie (AIHA):

1) sekundární AIHA: stěžejní je léčba základního onemocnění (např. malignit), poté jsou uváděny zejména kortikoidy.

2) primární nemoc z chladových aglutininů: režim (vyhnout se chladu, teplé oblečení). Léčba je indikována pouze u symptomatických pacientů: uváděno je použití **rituximabu** v monoterapii nebo v kombinaci, (jako „slibné“ látky jsou uváděny: bortezomib, bendamustin a eculuzimab s odkazem na případové studie – podle názoru Ústavu tedy zatím nelze tyto látky označit za terapeutické alternativy).

3) primární „warm“ AIHA: v první linii jsou lékem volby kortikoidy, u refrakterních pacientů je zvažována splenektomie (alternativu splenektomie představuje rituximab).

K rituximabu je v doporučení uvedeno, že jeho použití je podpořeno zejména malými prospektivními a retrospektivními studiemi. I když většina studií je provedena na heterogenní skupině pacientů a má retrospektivní charakter, soubor shromážděných údajů svědčí o tom, že rituximab je účinnou léčbou s přijatelným profilem nežádoucích účinků.

V doporučení je uváděna i prospektivní studie s použitím rituximabu v první linii se 64 nově diagnostikovanými pacienty s AIHA s tepelnými protilátkami („warm“ AIHA), u kterých byla srovnávána

terapie rituximab + steroid versus steroid. Četnosti dosažení objektivní odpovědi ORR a přežívání bez relapsu byly statisticky významně lepší ve skupině léčené kombinací s rituximabem (review viz Go, 2017⁶²).

Závěr Ústavu:

S ohledem na uvedené publikace (zejména na metaanalýzu Reynaud, 2015)³² i s přihlédnutím na přínos rituximabu (přidaného ke kortikoidní terapii) v první linii doložený malými prospektivními randomizovanými studiemi se Ústavu jeví užívání rituximabu v indikaci („warm“ i „cold“) AIHA jako postup **dostatečným způsobem odůvodněný vědeckým poznáním. U pacientů s AIHA s chladovými protilátkami (obecně) a též u pacientů s AIHA s tepelnými protilátkami po selhání předchozí terapie (kortikoidy), kteří jsou zároveň nevhodní ke splenektomii, představuje rituximab jedinou možnost doporučené léčby (viz recentní doporučení Lukášová, 2017⁶³).**

Proto i v tomto případě Ústav podmínky úhrady rozšiřuje též o indikaci terapie autoimunitní hemolytické anémie s chladovými protilátkami (obecně) a o terapii autoimunitní hemolytické anémie s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.

Předpokládaný počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem je odbornou společností odhadován na 25 pacientů (viz podání ČHS, č. j. sukl141003/2017, vloženo do spisu dne 31. 5. 2017).

Dne **9. 1. 2014** Ústav obdržel stanovisko ČHS, ve kterém odborná společnost podpořila návrh účastníka řízení VZP o rozšíření indikačního omezení a navrhuje jeho rozšíření o použití ve 3. linii („jako léku 3. řady“) v indikacích refrakterních či relabujících imunitních cytopenií (imunní trombocytopenická purpura, imunní hemolytická anemie, trombotická trombocytopenická purpura). Ke svému požadavku odborná společnost doplňuje, že se sice jedná o tzv. „off label“ indikaci, účinnost je však prokázána u cca 70 % nemocných na řadě studií a jedná se většinou o lék volby u nemocných nereagujících na jinou léčbu, často o vitální indikaci. Nezanedbatelná je i menší nákladnost léčby ve srovnání s jinými přípravky užívanými v této linii léčby (např. romiplostim). V rámci podání ČHS rovněž předkládá fulltexty studií (Červinek, 2012 a George, 2006).

K návrhu odborné společnosti Ústav uvádí:

K indikaci ITP (imunitní/idiopatická trombocytopenická purpura, viz Hluší, 2010)³⁴ Ústav odkazuje na své vyjádření k vyjádření odborné společnosti č. j. sukl19530/2018, k indikaci AIHA Ústav odkazuje na své vyjádření výše. Shrnutí k požadovaným indikacím Ústav uvádí v přehledné tabulkové formě v části „Stanovení podmínek úhrady“.

K indikaci trombotická trombocytopenická purpura (TTP):

Podle britských terapeutických doporučení (Scully, 2012)³⁵ je iniciální terapií TTP výměnná plazmaferéza. Zvážení přidání rituximabu k terapii je (již v iniciální léčbě) doporučováno u akutní idiopatické TTP s neurologickým/srdečním postižením (která se pojí s vysokou mortalitou) v kombinaci s výměnnou plazmaferézou a steroidy.

U pacientů s refrakterní nebo relabující TTP je rituximab lékem první volby, přitom u relabujícího onemocnění je doporučováno podání rituximabu buď v monoterapii nebo v kombinaci s intenzifikovanou výměnnou plazmaferézou („Rituximab is the current agent of choice in refractory disease. Increased PEX (plasma exchange) and/or rituximab are the agents of choice in relapsing disease.“)

Jak je uvedeno níže, odborná společnost ve svém podání ze dne 12. 1. 2018 upřesnila, že požaduje úhradu rituximabu v indikaci „*II. linie léčby nemocných s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídajících na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby*“. V takto formulované indikaci Ústav vyhodnotil s ohledem na vzácnost indikace dostupné důkazy (Scully, 2011⁷⁶; Lim, 2015⁷⁷) jako akceptovatelné a konstatoval, že u takovýchto pacientů se též jedná o jedinou možnost léčby. Shrnutí viz části „Stanovení podmínek úhrady“.

Dne **17. 1. 2014** Ústav obdržel opravené stanovisko ČHS, ve kterém odborná společnost opravila překlepy/přepsání z podání ze dne 9. 1. 2014.

Jedná se o opravu zjevné nesprávnosti (uvedení léčivé látky romiplostim namísto léčivé látky rituximab, o které pojednávají i odbornou společností předložené publikace). Zároveň odborná společnost Ústavu předkládá v plném znění aktuální doporučený postup pro terapii imunitní trombocytopenické purpury.

Ústav vzal podání odborné společnosti na vědomí a odkazuje na vypořádání stanoviska odborné společnosti ze dne 9. 1. 2014.

Dne **27. 2. 2014** Ústav obdržel podání od účastníka řízení VZP, ve kterém účastník předkládá fulltexty publikací dokládajících účinnost a bezpečnost rituximabu v indikacích ITP (idiopatická trombocytopenická purpura), MCL (mantle cell lymphoma - lymfom z plášťových buněk) a WM (Waldenströmova makroglobulinemie).

K předloženým publikacím se Ústav podrobně vyjádřil v první hodnotící zprávě ze dne 6. 12. 2017 (č. j. sukl364392/2017), dále se k podkladům pro indikace ITP, MCL a WM Ústav vyjadřuje v části „Stanovení podmínek úhrady“.

Dne **30. 4. 2014** obdržel Ústav vyjádření účastníka řízení, společnosti **Roche Registration Ltd.**, se sídlem Welwyn Garden City, Hertfordshire, Spojené království Velké Británie a Severního Irska, zastoupeného **Roche s.r.o.**, IČ: 49617052, se sídlem Dukelských hrdinů 567/52, 700 00 Praha 7, Česká republika (dále jen účastník „Roche“), ve kterém účastník namítá nesprávnost cen vyhledaných ve Velké Británii.

Dne **6. 6. 2014** obdržel Ústav doplnění vyjádření účastníka Roche, jehož součástí je výčet cen léčivých přípravků Mabthera v zemích EU s čestným prohlášením, že uvedené ceny jsou cenami výrobce.

K výše uvedeným podáním Ústav pouze uvádí, že s ohledem na skutečnost, že v průběhu řízení byly cenové reference opakovaně aktualizovány, není tato námitka účastníka již relevantní.

Dne **2. 12. 2014** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl199327/2014.

Dne **30. 7. 2015** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl131097/2015.

Dne 25. 4. 2016 pod č. j. sukl125548/2016 Výzva k součinnosti adresovaná účastníkům řízení Svaz a VZP, ve které Ústav položil účastníkům následující dotazy na počty pacientů, u kterých je ročně žádáno o úhradu rituximabu ve výše uvedených požadovaných indikacích, tj. AIHA, ITP, TTP, Waldenstromovy makroglobulinemie a CD20 pozitivních lymfoproliferací, na orocento žádostí, které jsou schváleny, a zda účastníci souhlasí se stanovením úhrady rituximabu.

Dne **10. 5. 2016** Ústav obdržel odpověď účastníka Svaz, ve které účastník uvádí, že o úhradu rituximabu v uvedených indikacích, tj. AIHA, ITP, TTP, Waldenstromovy makroglobulinemie a CD20 pozitivních lymfoproliferací je ročně žádáno u níže uvedeného počtu pacientů.

- Autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby: 3
- idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby: 13
- trombotická trombocytopenická purpura: 1
- Waldenströмова makroglobulinemie: 17
- CD20 pozitivní lymfoproliferace: 187

V těchto indikacích je schváleno 100% žádostí, pro některé pojištěnce opakovaně.

K tomu účastník dodává, že diagnózy zadávané poskytovateli zdravotních služeb do informačních systémů často nejsou dostatečně validní, z toho důvodu se mohou výše uvedené počty pacientů ve skutečnosti mírně odchylovat.

Z výše uvedených dat o počtech pojištěnců vyplývá, že se nejedná o ojedinělý typ žádosti. Ve většině případů je terapie schvalována na tři měsíce a počet žádanek se při požadované opakované terapii jednoho pojištěnce navyšuje. Výše uvedenými zdravotními pojišťovnami byly schváleny všechny doručené žádanky na rituximab v uvedených indikacích, i proto účastník vítá, že se Ústav zabývá hodnocením použití rituximabu. Samotné schvalování žádanek pro mimořádnou úhradu není z hlediska nákladové efektivity plátcí hodnoceno, proto nelze samotný fakt schvalování označit za běžnou klinickou praxi. Dovolujeme si proto připomenout, že stanovení úhrady musí být provázeno hodnocením nákladové efektivity a dopadu na rozpočet jak vyžaduje ust. § 39b odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

Závěrem účastník uvádí, že souhlasí, aby Ústav vyhodnotil požadavek o stanovení úhrady rituximabu v uvedených indikacích podle pravidel, která standardně uplatňuje při rozšiřování hrazených indikací u léčivých přípravků.

Dne **27. 5. 2016** Ústav obdržel rovněž podání účastníka VZP, ve kterém účastník uvádí, že o schválení úhrady rituximabu v uvedených indikacích, tj. AIHA, ITP, TTP, Waldenströmovy makroglobulinemie a CD20 pozitivních lymfoproliferací bylo v roce 2015 žádáno u 650 pacientů. V těchto indikacích bylo schváleno 100% žádostí, pro některé pojištěnce opakovaně.

Podle účastníka VZP však nelze samotný fakt schvalování označit za běžnou klinickou praxi. Účastník proto žádá Ústav, aby ke stanovení úhrady v předmětných indikacích požadoval doložení hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet, jak vyžaduje ustanovení § 39b odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění.

K oběma výše uvedeným podáním účastníků (Svaz a VZP) Ústav uvádí následující:

Z podání účastníků Svaz i VZP Ústav vyrozuměl, že v uvedených indikacích revizním lékařem schvalováno 100 % žádanek. Přes tuto skutečnost (která dokládá, že v běžné klinické praxi je v uvedených indikacích rituximab ošetřujícími lékaři užíván a revizními lékaři běžně schvalován), účastníci požadují vyhodnocení Ústavu, včetně farmakoekonomických aspektů. K požadavkům účastníků Svaz a VZP na vyhodnocení farmakoekonomických analýz Ústav doplňuje, že pro off-label indikace léčivých přípravků Ústav úhradu stanovuje po zhodnocení podmínek daných ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění „... je-li použití přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou“.

Pokud se jedná o jedinou možnost léčby, není analýza nákladové efektivity vyžadována.

Takovýto postup je i v souladu se stanoviskem Ministerstva zdravotnictví (sp. zn. FAR: L75/2015 ke sp. zn.: SUKLS164094/2013).

Dne **27. 1. 2017** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady pod č. j. sukl20655/2017.

Dne **24. 5. 2017** Ústav obdržel vyjádření účastníka Roche, ve kterém namítá, že ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irska není uplatňována přírážka za obchodní výkony a cena léčivého přípravku uvedená ve veřejném zdroji je cenou výrobce.

K tomu Ústav uvádí, že s ohledem na přehledání cenových referencí není tato námitka účastníka již relevantní.

Dne **31. 5. 2017** Ústav do spisu vložil pod č. j. sukl141003/2017 podání České hematologické společnosti, ve kterém odborná společnost požaduje rozšíření indikačního omezení pro řadu léčivých látek užívaných v hematologii.

Pro léčivou látku rituximab odborná společnost (OS) požaduje úhradu v následujících indikacích:

indikace	poznámka OS	komentář Ústavu
NHL (non-Hodgkinské lymfomy) DLBCL (difuzní velkobuněčný lymfom z B buněk): 600 nemocných <u>MCL (lymfom z pláště. buněk): 300 nemocných</u>	existence dohody a dodatku s VZP MZL (<i>marginal zone lymphoma</i>): (nekryje ani Dohoda s VZP, indikace stojí mimo SPC): Účinnost rituximabu v monoterapii i v kombinaci byla prokázána řadou srovnávacích studií. Splenektomie vs. rituximab u splenického MZL ukázal ORR 85% vs. 95% a medián dogrese 58 vs. 73 měsíců. R-chlorambucil vs. rituximab monoterapie nebo chlorambucil monoterapie indukoval delší dobu	Podle SPC je rituximab z non-Hodgkinských lymfomů indikován pouze u folikulárního lymfomu a DLBCL. V těchto indikacích je rituximab též ze zdravotního pojištění hrazen. Ostatní nozologické jednotky v rámci NHL (jako jsou zmíněné MCL, MZL) nejsou uvedeny v platném SPC, jsou <u>off-label indikacemi</u> .*

	<p>do progresu v 5 letech 68% vs 50% a 51%.</p>	<p>Svůj požadavek odborná společnost podložila referencemi na řadu publikací (viz níže). <i>K výše uvedenému Ústav doplňuje, že v indikaci terapie MCL je možné terapii rituximabem vyhodnotit jako léčbu dostatečně odůvodněnou současným vědeckým poznáním (zejména s ohledem na publikace Campo, 2015³, Gao, 2010⁴, Lenz, 2005⁵, Czuczman, 2015¹⁹, Rummel, 2016²⁰). Zároveň jsou v první linii léčby i v léčbě pozdního relapsu u pacientů schopných podstoupit vysokodávkovanou chemoterapii a alogenní transplantaci režimy „chemoterapie + rituximab“ jedinou možností terapie dle znění aktuálních doporučení Červené knihy². Jsou tedy splněny podmínky ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a léčivým přípravkům s obsahem rituximabu je možné v indikaci první linie léčby MCL stanovit úhradu z veřejného zdravotního pojištění.</i> <i>V indikaci splenického MZL je Ústavu k dispozici pouze publikace Tsimberidou, 2006⁶ (retrospektivní analýza s malými počty pacientů) na jejímž základě nelze podle názoru Ústavu považovat použití rituximabu za dostatečně podpořené vědeckým poznáním.</i></p>
<p>HL NLPHL (Hodgkinský lymfom, <i>Nodular Lymphocytic Predominant</i></p>	<p>též CD20+, dle současných doporučení má být rituximab součástí léčebné kombinace Doložená účinnost (<i>rituximabu</i>) u NLPHL s celkovou odpovědí 94-</p>	<p>Jedná se o <i>off-label</i> indikaci.* Svůj požadavek odborná společnost podložila m.j. odkazem na studie 2. fáze:</p>

<p><i>Hodgkin Lymphoma)</i></p>	<p>100% a mediánem do progresu 3 roky (při mediánu sledování 5 let). Pětileté celkové přežití (OS): 100%, 5-leté přežití bez progresu (PFS) v indukční léčbě: 100%, OS při léčbě relapsu 90%, 5-leté přežití bez progresu po léčbě relapsu: 76%</p>	<p>Rehwald, 2003 a McKay, 2016 (viz níže)†.</p> <p><i>Komentář Ústavu: podle názoru Ústavu nepředstavují odkazované studie dostatečné odůvodnění použití rituximabu v indikaci NLPHL.</i></p>
<p>ALL (akutní lymfoblastická leukémie)</p> <p>10 nemocných</p>	<p>Bylo prokázáno, že přidání rituximabu k léčebným schémátům pacientů s ALL B řady, jejichž blasty exprimují znak CD20 (> 20 %) zvyšuje počet přežívajících zejména ve skupině mladších nemocných ... Rituximab je součástí protokolů pro léčbu ALL dospělých, které se používají v ČR. (www.leukemia-cell.org). Nepodání režimu s rituximabem pacientům s ALL a expresí CD20, významně snižuje pravděpodobnost dosažení trvalé léčebné odpovědi zejména u nemocných mladších 55 let.</p>	<p>Jedná se o <i>off-label</i> indikaci. * K odkazované publikaci Thomas et al., 2010¹² se Ústav vyjadřuje výše v tomto dokumentu. Na základě uvedené publikace je možné považovat přínos terapie rituximabem za podložený. Podle aktuálního vyjádření odborné společnosti č. j. suk1414358/2018 (vloženo do spisu dne 28. 11. 2018) se navíc jedná o <u>standard a jedinou možnost terapie (jelikož „Cyklofosfamid, cytarabin či etoposid nepředstavují léčebnou alternativu rituximabu pro intenzifikaci indukční terapie“)</u>.</p>
<p>CLL (chronická lymfocytární leukémie)</p> <p>600 nemocných</p>	<p>Především kombinace rituximabu a kortikoidů (dexamethasonu či mythylprednisolonu) je velmi účinná u pacientů s CLL a imunitními cytopeniemi tak u pacientů s relabovanou nebo refrakterní CLL (R/R CLL) včetně pacientů s defektem proteinu p53 (del 17p nebo mutace TP53). Celková léčebná odpověď (ORR) u pacientů s CLL a autoimunitními cytopeniemi je 100 %. U pacientů s R/R CLL je ORR 62 – 72 %. Doba bez progresu onemocnění (PFS) po terapii rituximab+dexamethason je u R/R CLL 6 – 6,9 měsíce. Nepodání režimu rituximabu s kortikoidy pacientům s relabovanou nebo refrakterní CLL</p>	<p>Podle platného SPC⁴⁰ je rituximab indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL. V této indikaci je léčivý přípravek s obsahem rituximabu (MABTHERA) též hrazen: „<i>pro léčbu pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní chronickou lymfatickou leukémií v kombinaci s chemoterapií</i>“ K tomu Ústav dodává, že odkazované studie (Smolej et al, 2012 a Šimkovič et al. 2016) jsou pouze retrospektivním vyhodnocením dat získaných z české praxe (a proto na jejich základě nelze učinit závěr o</p>

	<p>či CLL a imunitními cytopeniemi může ohrozit nemocného na životě. Tato kombinace je často jediná, kterou lze použít k překlenutí období do alogenní transplantace kostní dřeně u pacientů s tímto typem CLL či do povolení jiné léčebné alternativy (léčivem, které zatím nemá schválenou indikaci či úhradu – inhibitory BCR signalizace či inhibitory Bcl-2). Kombinace je účinná i u pacientů s defektem p53 (del 17p či mutace TP53).</p>	<p>přínosu terapie rituximab + vysokodávkovaný dexametazon oproti relevantním komparátorům dle aktuálních doporučení Červené knihy). V aktuálních doporučeních Červené knihy² navíc není v léčbě relabované/ refrakterní CLL požadovaný režim rituximab + kortikoidy uveden.</p> <p>K tomu Ústav doplňuje, že v současné době je již pro pacienty nevhodné k chemoimunoterapii hrazen léčivý přípravek Imbruvica (kód SUKL0210187) s obsahem ibrutinibu.¹¹⁴</p> <p>Proto má v současné době Ústav za to, že nebylo dostatečným způsobem prokázáno, že kombinace rituximab + vysokodávkovaný dexametazon je kombinací v indikaci CLL dostatečně odůvodněnou současným vědeckým poznáním a že se jedná o jedinou možnost léčby nebo nákladově efektivní terapii.</p>
<p>Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) + AIHA (autoimunitní hemolytická anemie) s tepel. protilátkami, AIHA s chlad. protilátkami, TTP (trombotická trombocytopenická purpura) Celkem ITP+AIHA+TTP=</p>	<p>ITP + AIHA: rituximab působí snížení počtu B-lymfocytů a následně i autoprotilátek, a dále blokádu retikuloendoteliálního systému... Údaje z Českého registru nemocných s imunitní cytopenií prokazují kompletní odpověď u 55% nemocných s ITP a 50% nemocných s AIHA. Rituximab má dominantní roli v léčbě symptomatické formy Castlemanovy nemoci (pozn. Ústavu: která bývá jednou z příčin získané AIHA s tepel. protilátkami). Počet léčebných odpovědí při</p>	<p>Jedná se o <i>off-label</i> indikace. V indikaci ITP u pacientů neodpovídajících na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny,) po splenektomii nebo kontraindikovaných ke splenektomii představuje podání (jednoho čtyřtýdenního cyklu) rituximabu oddálení terapie antitrombotiky v mediánu o 1 rok. Tato skutečnost je dostatečně doložena vědeckým poznáním (viz Zaja, 2012⁷⁵). Tento postup se s ohledem na</p>

<p>30+25+5=60 nemocných</p> <p>U indikace AIHA, o kterou Ústav indikační omezení rozšiřuje, je podle názoru odborné společnosti k léčbě rituximabem vhodných 25 pacientů</p>	<p>kombinované léčbě rituximabu + dexametazonu a cyklofosfamidu (8 cyklů) dosahuje 70 %.</p> <p>Základem léčby nemoci chladových aglutininů (<i>AIHA s chlad. protilátkami</i>) je rituximab, v monoterapii obvykle aplikovaný 1x týdně nejméně po dobu 4 týdnů.</p>	<p>stanovenou výši úhrady rituximabu a stávající výši úhrady antitrombotik jeví jako náklady šetřící (a tedy nákladově efektivní).</p> <p>V indikaci AIHA je použití rituximabu též dostatečně podloženo současným vědeckým poznáním (viz metaanalýza observačních studií, Reynaud, 2015)³².</p> <p>V indikaci AIHA s tepelnými i chladovými aglutinimy je pak terapie rituximabem jedinou možností léčby u pacientů nevhodných ke splenektomii. Proto Ústav rozšiřuje indikační omezení o terapii ITP u pacientů kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni a o terapii AIHA u pacientů s chladovými protilátkami (obecně) a dále o terapii AIHA u pacientů s tepelnými protilátkami refrakterními na terapii kortikoidy při nevhodnosti splenektomie.</p>
<p>Waldenströmova choroba (WM)</p> <p>U této indikace odborná společnost neudává předpokládaný počet pacientů vhodných k terapii rituximabem.</p>	<p>Standardní součástí léčby je antiCD20 monoklonální protilátka – rituximab. Přidání dalších léků (cyklofosfamid nebo bendamustin, případně fludarabin) zvyšuje počet léčebných odpovědí a jejich délku. Za standardní léčebný postup u nově diagnostikovaných nemocných se v roce 2017 považuje kombinace rituximabu, cyklofosfamidu a dexametazonu (8 cyklů). Prokázaný</p>	<p>Jedná se o <i>off-label</i> indikaci.*</p> <p>Odborná společnost uvedla pouze odkazy na terapeutická doporučení, neodkazuje na žádné relevantní studie.</p> <p>Ústav tímto odkazuje na výše v tomto dokumentu uváděnou studii Buske, 2009¹⁵, i na další Ústavem dohledané studie (Kastritis, 2015⁵⁹ a Paludo,</p>

<p>Podle podání účastníka Svaz je ročně léčeno 17 pacientů s WM.</p> <p>Pokud vycházíme z cca 43 % podílu pojištěnců registrovaných u Svazu zdravotních pojišťoven (viz Pojištěnci jednotlivých zdravotních pojišťoven po krajích)⁶¹, pak je možné odhadovat celkový počet pacientů s WM vhodných k léčbě rituximabem na cca 40 pacientů (17 + 23)</p>	<p>účinek má také kombinaci rituximabu a bortezomibu.</p>	<p>2017⁶⁰), ke kterým se Ústav vyjadřuje výše v tomto dokumentu a konstatuje, že terapii Waldenströmovy choroby v primoléčbě i léčbě následné linie lze považovat za terapii dostatečně odůvodněnou současným vědeckým poznáním. K tomu Ústav doplňuje, že s ohledem na výše uvedené a zároveň na neexistenci léčebné alternativy (kombinační režim „chemoterapie + rituximab“ je jedinou možností lege artis terapie uvedenou v aktuálních doporučeních Červené knihy²) jsou splněny podmínky ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a léčivým přípravkům s obsahem rituximabu je možné stanovit úhradu z veřejného zdravotního pojištění.</p>
<p>Castlemanova choroba (iniciální léčba)</p>	<p>Dominantní roli v léčbě symptomatické formy Castlemanovy nemoci má rituximab, používá se ve stejné dávce jako u maligních lymfomů. Počet léčebných odpovědí při kombinované léčbě rituximabu + dexametazonu a cyklofosfamidu (8 cyklů) dosahuje 70 %. Při nedostatečné léčebné odpovědi lze účinek rituximabu potencovat thalidomidem.</p>	<p>Dle platných doporučení Szturz, 2013¹¹² „<i>Pilíře léčby multicentrické Castlemanovy choroby by měly sestávat z preparátů skupiny monoklonálních protilátek (tocilizumab, rituximab) a imunomodulačních léků (thalidomid, lenalidomid).</i>“ – Jelikož tocilizumab není hrazen, nepředstavuje v tomto kontextu alternativu rituximabu. K tomu Ústav doplňuje, že s ohledem na vzácnost indikace však nejsou k dispozici dostatečně robustní studie dokládající účinnost a bezpečnost rituximabu v této indikaci (viz van Rhee, 2018¹¹³: „<i>Because of the rarity of the disease, there are <u>no</u></i></p>

		<p><i>clinical studies available comparing treatment modalities such as chemotherapy, rituximab, and anti-IL-6 mAbs. Although the evidence base included clinical trial data and the largest collection of treatment data analyzed to date, it should be noted that case reports and retrospective case series with short follow-up durations make up a large portion of cases, which are subject to publication bias of successful uses of novel agents.</i></p> <p>Proto není možné terapii rituximabem vyhodnotit jako dostatečně podloženou vědeckým poznáním.</p>
--	--	--

*viz ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění: „Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou.“

† ke studiím na podporu úhrady rituximabu v indikaci Hodgkinova lymfomu typu NLPHL:

Rehwalder et al, 2003 (*Treatment of relapsed CD20+ Hodgkin lymphoma with the monoclonal antibody rituximab is effective and well tolerated: results of a phase 2 trial of the German Hodgkin Lymphoma Study Group*): Jednalo se o jednoramennou studii 2. fáze se 14 předléčenými pacienty, četnost dosažení celkové odpovědi 86 %, (8 x CR a 4 x PR), při mediánu sledování 12 měsíců zůstávalo 9 z 12 respondérů v remisi. Jedná se o velmi malou studii bez komparátorového ramene, kterou tedy nelze brát jako dostatečný důkaz o přínosu rituximabu.

McKay et al., 2016 (*Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*)⁴²:

K monoterapii rituximabem je uvedeno, že formulovat doporučení je obtížné s ohledem na malé počty pacientů, jejich heterogenitu a nejistotu, zda by asymptomatickým pacientům ve studiích zahrnutým byla v UK poskytnuta léčba („evidencebased recommendations are difficult on the basis of the small numbers of patients, the heterogeneity of the patients included in the various studies and uncertainty as to whether asymptomatic patients included in rituximab studies would have been offered any treatment in the UK“). Ke kombinacím chemoterapie + rituximab je odkázáno na doporučení NCCN. Jako rozumná volba je zde uveden režim R-ABVD, pro pacienty vyžadující chemoterapii R-CVP a R-CVinP a u pacientů s rizikem vysokého stupně transformace režim R-CHOP. Nicméně, i zde je uvedeno, že není k dispozici publikovaná literatura na podporu použití rituximabu v kombinaci s chemoterapií („There is no published literature to support the use of rituximab with chemotherapy“).

Britské doporučení tedy sice uvádí použití rituximabu v monoterapii i v kombinaci s chemoterapií, avšak neodkazuje na dostatečně průkazné studie, které by prokázaly, že použití rituximabu je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním.

K dalším referencím uvedeným odbornou společností k indikacím Hodgkinova lymfomu a non-Hodgkinským lymfomům se Ústav vyjádřil v první hodnotící zprávě ze dne 6. 12. 2017 (č. j. sukl364392/2017) a na své vyjádření tímto odkazuje (a k problematice podmínek úhrady rituximabu v léčbě CD20 + onemocnění, včetně lymfomů obecně se Ústav vyjadřuje též v části „Stanovení podmínek úhrady“).

Dne **12. 6. 2017** Ústav do spisu pod č. j. sukl150559/2017 vložil cenové reference pro stanovení úhrady po zohlednění námítky účastníka Roche ze dne 24. 5. 2017.

Dne **2. 11. 2017** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02), č. j. sukl284099/2017, a to z důvodu uplynutí dalších celých 3 kalendářních čtvrtletí po kalendářním čtvrtletí, ve kterém bylo zahájeno správní řízení.

Dne **6. 12. 2017** Ústav pod č. j. sukl364392/2017 vložil do spisu první finální hodnotící zprávu (dále též „1. FHZ“) ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl364398/2017 ze dne 6. 12. 2017. Současně byli účastníci řízení 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 době Ústav obdržel tato podání účastníků řízení:

Dne **14. 12. 2017** bylo Ústavu doručeno podání účastníka řízení Roche (č. j. sukl381810/2017) ve kterém žádá o prodloužení lhůty na vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, neboť je potřeba projednání některých otázek a aspektů s ostatními účastníky řízení.

Ústav písemností ze dne **15. 12. 2017**, č. j. sukl384251/2017, vyrozuměl účastníka řízení Roche, že žádosti o prodloužení lhůty nelze vyhovět.

Dne **21. 12. 2017** pod č. j. sukl398935/2017, č. j. sukl398897/2017, č. j. sukl398939/2017 a dne **22. 12. 2017** pod č. j. sukl399574/2017 bylo Ústavu doručeno podání účastníka řízení Roche, ve kterém shrnuje své námítky k finální hodnotící zprávě ze dne 6. 12. 2017.

Ve svém podání účastník Roche namítá nesprávnost postupu Ústavu při stanovení základní úhrady léčivým přípravkům s obsahem rituximabu i nesprávnost vyhodnocení možnosti rozšíření podmínek úhrady v indikacích CD20-pozitivní akutní lymfatické leukémie z B buněk (B-ALL), Burkittův lymfomu, lymfomy marginální zóny (MZL).

Konkrétně účastník Roche předkládá tyto námítky:

1) ke stanovení výše základní úhrady:

- účastník nesouhlasí se stanovením úhrady na základě cenové reference referenčního přípravku TRUXIMA 500MG INF CNC SOL 1X50ML vyhledané v Maďarsku, jelikož tento přípravek není na trhu v Maďarsku přítomen. K tomu účastník dodává printscreen z databáze zdravotních pojišťoven v Maďarsku.
- podle názoru účastníka je stanovení základní úhrady nepřezkoumatelné, jelikož přepočtení cen jednotlivých léčivých přípravků zjištěných v zemích Evropské unie je založen na chybně zjištěných a ničím nedoložených odpočtech přírůžek za obchodní výkony (marží). Konkrétně upozorňuje, že nesprávná výše těchto přírůžek je v podkladech pro vydání rozhodnutí uvedena ve Spojeném království Velké Británie a Severního Irsku (kde není uplatňována vůbec), a dále v Nizozemsku, Švédsku, Finsku, Dánsku a na Kypru.

K bodu 1) týkajícímu se namítaného nesprávného postupu při stanovení základní úhrady Ústav uvádí následující:

Ústav uvádí, že důkazy navržené účastníkem řízení dne 21. 12. 2017 (č. j. sukl398935/2017, sukl398897/2017, sukl398939/2017) a dne 22. 12. 2017 (č. j. sukl399574/2017) posoudil v souladu s ustanovením § 50 odst. 4 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“).

- **Maďarsko**

K tomu Ústav uvádí, že účastníkem předložené podklady o neobchodování léčivého přípravku TRUXIMA 500MG INF CNC SOL 1X50ML na maďarském trhu bez dalších důkazů dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění dostatečně neprokazují opak zjištění Ústavu. Předložený print screen maďarské databáze neprokazuje nepřítomnost léčivého přípravku TRUXIMA ke dni zjištění ceny Ústavem. Pro prokázání neobchodování je nutno předložit Ústavu průkazný doklad o neobchodování léčivého přípravku v dané zemi referenčního koše (např. data z IMS databáze, potvrzení místní autority atd.), a to ke dni vyhledání cenových referencí Ústavem. Vzhledem k tomu, že účastník řízení nedoložil potřebné podklady, Ústav navržený důkaz nezohlednil.

K tomu Ústav uvádí, že dostupnost léčivých přípravků na trhu v zemích Evropské unie Ústav nemá povinnost zjišťovat, tato skutečnost se dá odvodit z rozhodnutí Ministerstva zdravotnictví ČR (č. j.: MZDR16666/2014, sp. zn. FAR: L15/2014), kde se ministerstvo mimo jiné vyjadřuje ke zjišťování dostupnosti léčivých přípravků ze strany Ústavu při provádění cenové reference pro účely stanovení maximální ceny. Ministerstvo v rozhodnutí uvádí: „ (...) Prokázání skutečnosti, že některá z nalezených cen nemá být Ústavem použita z důvodu neobchodovanosti tohoto léčivého přípravku na daném trhu, pak závisí na účastnících řízení a jimi předložených důkazech, a to plně v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění.“

Z pokynu CAU-04 verze 4_Pokyny pro vyplnění žádosti o stanovení.doc, který lze v části rozporování cenových referencí vztáhnout obecně i k ostatním typům správních řízení, vyplývá, že od okamžiku založení cenových referencí do spisové dokumentace platí dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, že Ústavem shromážděné cenové reference léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a údaje o jejich dostupnosti a přítomnosti se považují za správné, pokud účastníkem řízení není prokázán opak. V případě, že účastníci předloží Ústavu důkazy týkající se cenových referencí nebo

dostupnosti až po shromáždění cen Ústavem, budou pro rozhodnutí ve věci rozhodné účastníky předložené důkazy pouze za předpokladu, že vyvrátí správnost zjištěných cenových referencí Ústavem, a to ke dni jejich zjištění. Vzhledem k tomu, že účastník řízení takové důkazy nepředložil, nezohlednil Ústav vyjádření účastníka při stanovení maximální ceny předmětů léčivých přípravků.

- **Přepočty cenových referencí**

K tomu Ústav uvádí, že při přepočtu nalezených cen postupoval v souladu s Metodikou přepočtu nalezené ceny na cenu referenční, jež je součástí spisu a zcela přezkoumatelně uvádí, jaký přepočet byl v dané zemi Ústavem aplikován pro zjištění ceny výrobce. Ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění uvádí, že Ústavem shromážděné cenové reference léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely a údaje o jejich dostupnosti a přítomnosti se považují za správné, pokud není účastníkem řízení prokázán opak. Uvedená presumpce správnosti se tak z logiky uvedeného vztahuje nejen na cenu nalezenou Ústavem v zahraniční databázi, ale i na cenu výrobce, která je z nalezené cenové reference následně přepočítána. Tento úkon pak nelze provést bez uvedených přepočtů, jež jsou přezkoumatelně uvedeny ve spisové dokumentaci, a všichni účastníci řízení tak mají následně možnost se k uvedenému vyjádřit ve lhůtách k tomu určených. Ústav dále uvádí, že obecnou platnost přepočtů nalezených cen na cenu referenční uvedených v Metodice přepočtu nalezené ceny na cenu referenční nelze rozporovat pouhým tvrzením účastníka řízení, které není v tomto případě bez dalšího dostatečným důkazem, který by prokazoval opak zjištění Ústavu dle ustanovení § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Pro rozporování výše obchodních přírážek a přepočtů Ústavem obecně aplikovaných v jednotlivých zemích referenčního koše musí účastník předložit Ústavu průkazný důkaz, kterým je např. faktura k danému datu nebo potvrzení místní autority, které by současně prokázaly, že Ústavem odečtená marže je chybná. Důkazy předložené ve správních řízeních SUKLS104786/2015 a SUKLS146205/2015, na které účastník řízení odkazuje, byly Ústavem vyhodnoceny jako neprůkazné. Vzhledem k výše uvedenému Ústav vyjádření účastníka nezohlednil.

K odečtení velkoobchodní přírážky od ceny léčivého přípravku TRUXIMA ve Velké Británii Ústav uvádí, že příznak „Discount not deducted“ uvedený v britské databázi nutně neznačí, že velkoobchodní přírážka ve výši 12,5 % není uplatněna. K prokázání skutečnosti, že se přírážka neuplatňuje, je nutné doložit čestné prohlášení držitele rozhodnutí o registraci, popř. fakturu, které tuto skutečnost prokážou. Vzhledem k tomu, že účastník řízení není držitelem rozhodnutí o registraci léčivého přípravku TRUXIMA, posoudil Ústav vyjádření účastníka řízení jako nedostatečné k prokázání nesprávnosti zjištění Ústavu.

Konkrétní námitky na nesprávné vyhodnocení rozšíření podmínek úhrady byly předloženy pro následující indikace, podrobněji:

- **CD20-pozitivní B-ALL:**

K tomu účastník uvádí, že roce 2016 byla publikována randomizovaná, multicentrická studie u pacientů s Ph-negativní, CD20+ B-ALL (studie GRAALL), která zahrnovala dospělé pacienty s nově diagnostikovaným onemocněním. Hodnocen byl režim s rituximabem (375 mg/m²) versus bez rituximabu. Po 30 měsících sledování byl v primárním cílovém parametru zaznamenán o 34 % delší *event free survival* (EFS), HR 0,66;

95% CI 0,45-0,98; p=0,04, což bylo dáno nižším výskytem relapsů (o 48 %); HR 0,52; 95% CI 0,31-0,89; p=0,02.

Je zjevné, že režim bez rituximabu je sice alternativní možností léčby, nicméně jak studie Thomas (2010), tak i studie Maury (2016) ukazují významný benefit přidání rituximabu ke klasickému režimu. Navíc lze předpokládat, že přidání rituximabu má i ekonomické důsledky oddálením relapsu. Vhodnost rituximabu uvádí jak evropská doporučení (ESMO; Hoelzer D et al., 2016) i NCCN (Ver. 5.2017).

K této konkrétní námitce Ústav uvádí následující:

*Jak Ústav již konstatoval např. na str. 7, 15 a 33 finální hodnotící zprávy ze dne 6. 12. 2017, vyhodnotil terapii s rituximabem v indikaci CD20-pozitivní B-ALL jako terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním (a účastníkem předložená studie Maury, 2016, je tedy pouze dalším důkazem, který tento závěr Ústavu potvrzuje). Zároveň však Ústav (na uvedených stranách hodnotící zprávy) opakovaně konstatoval, že je nutné kumulativní splnění podmínky dostatečného zdůvodnění vědeckým poznáním a alespoň jedné další podmínky (tj. průkazu že se jedná o jedinou možnost léčby, nebo průkazu nákladové efektivity). K možným alternativám rituximabu jakožto látky užívané k intenzifikaci indukčního režimu tak, jak jsou uvedeny v Červené knize²: „Dalšími látkami, kterými je v některých protokolech první fáze indukce intenzifi kována, jsou **cyklofosfamid** (300-750 mg/m²), vysokodávkovaný **cytosin arabinosid** (ARA-C) a **etoposid**“ se odborná společnost vyjádřila ve svém stanovisku vloženém do spisu dne 28. 11. 2018 (č. j. sukl414356/2018) následovně: „Intenzivní léčba ALL u dětí i dospělých je v hematologických centrech v ČR vedena protokolárním způsobem ... V případech, kdy leukemické buňky na svém povrchu nesou antigen CD20, je do léčby standardně zařazena aplikace rituximabu. **Cyklofosfamid, cytarabin či etoposid nepředstavují léčebnou alternativu rituximabu pro intenzifikaci indukční terapie.**“ Ústav tedy v dalším hodnocení vychází ze skutečnosti, že u CD20+ akutní lymfoblastové leukémie je standardně (tj. vždy, kdy je to možné) užíván rituximab, a že u pacientů s pozitivitou CD20 tedy nepřichází v úvahu použití jiných látek jako alternativ rituximabu. Chemoterapie s rituximabem je tedy v případě CD20 pozitivity jedinou doporučovanou léčebnou modalitou.*

- Burkittův lymfom:

K této indikaci účastník předkládá výsledky randomizované kontrolované studie 3. fáze (Ribrag, 2016)⁹⁵ s 260 pacienty, kteří byli v mediánu sledováni po dobu 38 měsíců. Pacienti s režimem s rituximabem dosáhli signifikantně delšího 3-letého EFS (75 % vs. 62 %; p=0,024) a o 41 % vyššího rizika bez příhody (HR 0,59; 95% CI 0,38-0,94; p=0,025). Výskyt nežádoucích účinků se mezi skupinami nelišil.

Účastník dále konstatuje, že nesouhlasí s názorem Ústavu, že nebylo prokázáno, že rituximab je jedinou možností léčby a odkazuje na str. 280 Červené knihy, kde jsou VŠECHNY režimy u vysokého rizika, u pacientů starších v primoléčbě i při relapsu uvedeny v kombinaci s rituximabem.

K tomu Ústav uvádí následující:

Ústav souhlasí, že použití rituximabu v indikaci Burkittova lymfomu je dostatečně zdůvodněno vědeckým poznáním (což aktualizovaná data studie NCT00180882^{9,95} z publikace Ribrag, 2016⁹⁵, potvrzují). Zároveň Ústav konstatuje, že dle nového vydání doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018)⁴¹ je jedinou doporučovanou léčbou v této indikaci imunochemoterapie s rituximabem. Proto v tomto dokumentu Ústav rozšiřuje indikačního omezení o indikaci léčby Burkittova lymfomu.

K tomu Ústav doplňuje, že v době vydání 1. finální hodnotící zprávy byl nucen vycházet ze staršího doporučení Červené knihy², jejíž znění nebylo formulováno jednoznačně a nevyklučovalo přítomnost hrazené, ale přesto doporučované alternativy (představované pouze chemoterapeutickými režimy bez rituximabu).

- Lymfomy marginální zóny:

K této indikaci účastník upozorňuje, že dle Červené knihy je rituximab v primární léčbě indikován u pacientů nevhodných pro splenektomii, a že pro druhou linii není uveden žádný protokol neobsahující rituximab, a že radioterapii lze „zvážit“ pouze u pacientů kontraindikovaných ke splenektomii nebo nevhodných pro systémovou léčbu. Účastník uzavírá, že ve výše uvedených případech/subindikacích představuje terapie s rituximabem jedinou možnou terapií.

K této námitce Ústav uvádí, že posuzuje možnost rozšíření podmínek úhrady vždy pro danou nosologickou jednotku či základní definovanou cílovou skupinu pacientů. V případě lymfomu marginální zóny (MZL) měl k datu vydání 1. finální hodnotící zprávy k dispozici pouze podání České hematologické společnosti (č. j. sukl141003/2017), kde odborná společnost konkrétně uvádí: „Splenektomie vs. rituximab u splenického MZL ukázal ORR 85 % vs. 95 % a medián do progresu 58 vs. 73 měsíců. R-chlorambucil vs. rituximab monoterapie nebo chlorambucil monoterapie indukoval delší dobu do progresu v 5 letech 68 % vs 50 % a 51 %.“ Odborná společnost tedy definovala cílovou skupinu pacientů jako pacienty se splenickým MZL a sama uvedla komparátorové terapie. Pro takto definovanou indikaci a cílovou skupinu pacientů se splenickým MZL je i podle aktuálních doporučení⁴¹ alternativou léčby splenektomie.

K tomu Ústav doplňuje, původní požadavek na posouzení možnosti rozšíření hrazených indikací formuloval účastník VZP v podání ze dne 20. 12. 2013 velmi vágně, jako „CD20-pozitivní lymfoproliferativní onemocnění“, přičemž předložením farmakoekonomických analýz jasně definoval pouze indikace lymfomu z plášťových buněk a Waldenströmovy makroglobulinemie. Při obecné formulaci „CD20-pozitivní lymfoproliferativní onemocnění“ by pak možnost rozšíření podmínek úhrady však byla proveditelná pouze tehdy, pokud by bylo pro všechny relevantní indikace prokázáno, že jsou dostatečně podloženy klinickým poznáním (což, jak vyplývá ze znění finální hodnotící zprávy, prokázáno nebylo).

Aby tedy bylo možné dostatečným způsobem posoudit, zda pro jednotlivé indikace existují dostatečné vědecké důkazy dokládající přínos rituximabu, provedl Ústav identifikaci jednotlivých onemocnění/nosologických jednotek a vyhodnocení důkazů, které měl k dispozici. K tomu Ústav doplňuje, že pokud by se v každé indikaci zabýval podskupinou pacientů s kontraindikací / nevhodností jiných terapií, jednalo by se prakticky o individuální zhodnocení pacienta – přičemž Ústavem stanovované podmínky úhrady se zabývají především obecně definovanou cílovou skupinou pacientů, popřípadě konkrétní podskupinou definovanou žadatelem, pro kterou jsou rovněž předloženy důkazy evidence-based medicine. K tomu Ústav doplňuje, že pro zhodnocení účinnosti režimů s rituximabem v indikaci „splenického lymfomu marginální zóny“ (SMZL) a s extranodálním lymfomem marginální zóny typu „Mucosa-Associated Lymphoid Tissue“ (MALT) má a měl v průběhu řízení k dispozici pouze publikaci Tsimberidou, 2006⁶, kterou vyhodnotil jako nedostatečnou (pro retrospektivní charakter analýzy a malý počet pacientů ve srovnávaných ramenech, viz str. 12 první finální hodnotící zprávy) a dále, studii Zucca, 2013^{7,7a}, která je ovšem relevantní pouze pro diagnózu MALT (a kterou Ústav vyhodnotil jako dostatečný doklad o účinnosti rituximabu v této indikaci).

Podle aktuálního znění doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018)⁴¹ je pak v indikaci lymfomu marginální zóny typu MALT doporučována pouze kombinační chemoimunoterapie s rituximabem (v doporučení není v této indikaci uveden žádný režim bez rituximabu). Proto má Ústav za to, že režimy s rituximabem nemají v současné klinické praxi v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT alternativu.

Proto v tomto dokumentu Ústav rozšířil indikační omezení o indikaci léčby lymfomu marginální zóny typu MALT.

Dne **2. 1. 2018** Ústav vložil do spisu pod č. j. suk1978/2018 podání České pneumologické a ftizeologické společnosti (dále také „ČPFS“). Ve svém podání odborná společnost žádá Ústav, aby hrazené indikace léčivých přípravků s obsahem rituximabu byly rozšířeny rovněž o indikaci léčby ANCA asociovaných vasculitid (tj. o doplnění bodu ve znění “10) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami relabujícími na nebo po léčbě kombinací systémových kortikosteroidů s imunosupresivem, (cyklofosfamid, azathioprin)”).

Jako zdůvodnění odborná společnost uvádí, že ANCA asociované vaskulitidy na klasické imunosupresivní léčbě často relabují a relaps může být i smrtící. Jedinou možností záchranné léčby je de-facto rituximab, jehož použití je evidence-based postupem a je zakotveno v doporučeném postupu ČPFS.

V tomto podání neposkytla ČPFS Ústavu dostatečné podklady pro vyhodnocení, zda je terapie rituximabem v požadované indikaci dostatečně podložena vědeckým poznáním a zda je nákladově efektivní nebo je jedinou možností léčby. Jelikož ČPFS svůj požadavek v průběhu řízení dále doplnila, Ústav odkazuje na své vyjádření k následnému podání ČPFS ze dne 22. 1. 2018 níže.

Dne **12. 1. 2018** Ústav pod č. j. suk19530/2018 obdržel podání společnosti ČHS (vložené do spisu dne 16. 1. 2018). Ve svém podání se odborná společnost vyjadřuje k jednotlivým indikacím spadajících pod označení „CD20-pozitivní lymfoproliferativní onemocnění“ a připomínkuje první finální hodnotící zprávu Ústavu.

K jednotlivým indikacím má odborná společnost následující připomínky a návrhy:

1) Folikulární lymfom

Text navrhovaný Ústavem v první hodnotící zprávě (návrh ČHS na vypuštění textu znázorněn přeškrtnutím)	Text navrhovaný ČHS
1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia a) v první linii v kombinaci s chemoterapií, b) v léčbě druhého a vyššího relapsu po chemoterapii nebo v léčbě chemorezistentního onemocnění;	- v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia <u>nebo u rizikových nemocných I. a II. klinického stádia, kde je indikována protinádorová terapie</u> a) v první linii b) v relapsu po <u>předchozí protinádorové terapii</u>

K tomu odborná společnost (OS) uvádí, že rituximab je možné užít též v monoterapii (zejména u nemocných s méně výraznou nádorovou masou, viz Colombat, 2012⁷⁸) a monoterapie rituximabem (8 dávek) vede k dlouhodobým remisím, kdy 8,5 roku po zahájení léčby je 45 % nemocných stále bez události/prorese (Martinelli, 2010⁷⁹).

OS dále uvádí, že rituximab je standardní součástí léčby nemocných s lokalizovanými klinickými stádii (I a II) ať už v kombinaci s chemoterapií, radioterapií nebo samostatně, zejména u nemocných s větším tumorem. Vede k výrazně prodloužené době do progrese než např. samostatná radioterapie (viz Janikova, 2015) a dochází k výraznému snížení potřeby následné léčby.

Stávající návrh použití ve 2. relapsu vychází z první klinické studie (McLaughlin, 1998), následné studie používaly terapii rituximabem již i v relapsu prvním, jedna z těchto studií sloužila k registraci udržovací terapie rituximabem v relapsu (Van Oers, 2006⁸⁰ a 2010⁸¹), kde se u většiny pacientů (80 %) jednalo o první relaps. Nadto neexistuje jediný racionální důvod a doklad proč by měl být rituximab vynechán v léčbě 1. relapsu/progrese, když je ve stávajícím znění schválen pro indukční léčbu, léčbu 2. a následného relapsu a udržovací léčbu po úspěšné indukci v první linii a úspěšné indukci v jakémkoli relapsu (včetně prvního).

K tomu odborná společnost shrnuje, že přístup podle odbornou společností navrhovaného indikačního omezení je standardním přístupem v české klinické praxi, v Evropě (Dreyling, 2016⁸²) i v USA (NCCN guidelines²²). Odborná společnost dále konstatuje, že ve všech těchto případech se jedná o zavedenou klinickou praxi a navrhovaným rozšířením indikačního omezení by nedošlo k navýšení čerpání prostředků ze zdravotního pojištění.

K požadavku odborné společnosti Ústav uvádí následující:

Jelikož znění SPC jasně vymezují použití rituximabu v léčbě folikulárního lymfomu (kromě udržovací léčby) takto: „Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.“ a „Přípravek MabThera v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem III.- IV. klinického stádia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní.“, týkají se požadavky úhrady pro rizikové nemocných I. a II. klinického stádia, pro léčbu první linie v monoterapii a pro první relaps onemocnění indikací v platném SPC neuvedených. I v tomto případě je tedy možné postupovat dle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění a (jelikož nebyly na podporu požadovaného rozšíření indikačního omezení předloženy farmakoekonomické analýzy) je nutné ověřit, zda jsou splněny následující podmínky uvedeného ustanovení:

a) použití léčivého přípravku je dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním

- *Publikace Van Oers (2006)⁸⁰ je primárně zaměřena na zlepšení výsledků udržovací terapie rituximabem po indukční léčbě CHOP+/-rituximab. Nicméně popisuje též výsledek indukční terapie. Celkem 465 pacientů (s CD20+ FL „grade“ 1 až 3, klinického stádia III nebo IV dle Ann Arbor klasifikace) bylo randomizováno v poměru 1:1 k indukční terapii režimem CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, vinkristin, prednison) s rituximabem (n=234) či bez rituximabu (n=231). Jednalo se o předléčené pacienty (jedním režimem bylo předléčeno cca 78 % pacientů ze skupiny s rituximabem a cca 82 % pacientů z kontrolní skupiny, ostatní pacienti byli předléčeni dvěma režimy terapie), většina pacientů byla tedy ve studii léčena v prvním relapsu.*

Indukční léčba s rituximabem (R-CHOP) vedla ke zvýšení četnosti objektivní odpovědi ORR (85,1 versus 72,3 %, $p < 0,001$), téměř dvojnásobnému zvýšení četnosti dosažení kompletní remise CRR (29,5 % versus 15,6 %, $p < 0,001$), medián přežití bez progresu (PFS) po první randomizaci (tj. randomizaci k indukční léčbě) dosahoval 33,1 měs. s rituximabem versus 20,2 měs. bez rituximabu (tj. vlivem rituximabu došlo k prodloužení PFS cca o 13 měsíců).

Na základě uvedených výsledků tedy lze mít terapii rituximabem v kombinaci s chemoterapií i v prvním relapsu za dostatečně podloženou vědeckým poznáním.

- K použití rituximabu v monoterapii se Ústavu jeví jako relevantní volně dostupná publikace Colombat (2001)⁸³, do které bylo zařazeno celkem 50 pacientů s CD20+ folikulárním lymfomem s nízkou masou nádoru. Podle Ann-Arbor klasifikace se jednalo o stádia II až IV nádoru. Podávání rituximabu (celkem 4 infuze ve dnech 1, 8, 15 a 22 v dávce 375 mg/m²) vedlo u 73 % pacientů k dosažení objektivní odpovědi, u 20 % pacientů bylo dosaženo kompletní remise. Aktualizaci výsledků přináší publikace Colombat, 2012⁷⁸: po mediánu sledování 83,9 měsíců činil medián PFS 23,5 měsíců a žilo (OS) 91,7 % pacientů.

Další relevantní studií je v tomto kontextu odbornou společností odkazovaná studie Martinelli (2010)⁷⁹, do které bylo zařazeno celkem 202 pacientů (cca 85 % s FL Ann Arbor stage III-IV). Z celkového počtu 202 zařazených pacientů bylo 138 léčeno v relapsu a 64 v primoterapii. Pacienti, kteří po prvních 4 cyklech rituximabu neprogredovali, byli randomizováni buď k žádné následné léčbě či dalším 4 cyklům rituximabu. Při mediánu sledování 9,5 let byl medián doby do sledované události EFS (čas od randomizace do progresu, relapsu, diagnózy dalšího nádoru či smrti) 13 měsíců u kontrolní skupiny a 24 měsíců u skupiny s následnými 4 dodatečnými dávkami rituximabu. V osmi letech pak z kontrolní skupiny přežívalo bez sledované události pouze 5 % pacientů, ze skupiny s dodatečným rituximabem 27 % pacientů. Z podskupiny léčené monoterapií rituximabem v první linii přežívalo v 8 letech bez sledované události dokonce 45 % pacientů.

Závěr Ústavu: Na základě doplněných (výše uvedených) důkazů je možné jako dostatečně podložené vědeckým poznáním vyhodnotit též podání rituximabu v prvním relapsu onemocnění a podání rituximabu v monoterapii (v iniciační léčbě i v relapsu), u pacientů s FL stádia III nebo IV a dále u rizikových pacientů (dle GELF kritérií) stádia II dle Ann Arbor klasifikace

(viz <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3610920/table/T2/>, /viz níže).

Ann Arbor classification²⁰

Stage	Features
I	NHL is limited to 1 lymph node group (eg, neck, underarm, groin) above or below the diaphragm, or NHL is in an organ or site other than the lymph nodes (extranodal) but has not spread to other organs or lymph nodes
II	NHL is limited to 2 lymph node groups on the same side of the diaphragm, or NHL is limited to 1 extranodal organ and has spread to ≥ 1 lymph node groups on the same side of the diaphragm
III	NHL is in 2 lymph node groups, with/without partial involvement of an extranodal organ or site above and below the diaphragm
IV	NHL is extensive (diffuse) in 1 organ or site, with/without NHL in distant lymph nodes

K dalším odkazovaným studiím:

Janikova, 2015 – retrospektivní analýza 93 pacientů s indolentním FL stádia I a II léčených samotnou radioterapií (n=65), radioterapií + rituximabem (n=14) nebo samotným rituximabem (n=14). Studie popisuje statisticky významný přínos pro PFS (3,3 roky versus nedosažen versus 4,9 let, p=0,035, v uvedeném pořadí), nicméně sami autoři studie uzavírají „R combined with RT seems to give better results in terms of global FL control, but longer follow-up and prospective comparison are needed to verify these results.“ Odkazovaná studie je podrobněji pro Ústav nepřezkoumatelná, jelikož nebyla předložena ve formě fulltextu a nejedná se o publikaci volně přístupnou.

b) (a zároveň) použití léčivého přípravku je jedinou možností léčby

Dle aktuálních doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018⁴¹) je pro klinické stádium II s vysokým rizikem až pro stádium IV v první linii doporučována kombinace chemoterapie vždy s rituximabem (uvedenými režimy ChT jsou CHOP, bendamustin, CEOP, COP).

Pro léčbu relapsů (tj. i relapsu první linie) jsou v doporučení (str. 81) doporučovány režimy zahrnující rituximab a dále ibritumomab tiuxetan, idelalisib, bendamustin + obinutuzumab.

K tomu Ústav doplňuje, že idelalisib není v indikaci léčby folikulárního lymfomu hrazen, kombinace bendamustin + obinutuzumab je určena pouze pro rituximab-refrakterní pacienty („kteří nedosáhli alespoň částečné odpovědi na léčbu zahrnující rituximab nebo zprogredovali do 6 měsíců po jejím ukončení“) a použití ibritumomab tiuxetanu je omezeno na několik málo selektovaných pacientů (viz stanovisko ČOS vložené do spisu dne 28. 11. 2018 pod č. j. sukl414356/2018: „Lék je používán v prvním relapsu folikulárního lymfomu zcela výjimečně, navíc díky jeho omezené dostupnosti je jeho používání i u opakovaně relabujících a refrakterních pacientů v ČR zcela minoritní záležitostí.“

Pro pacienty v primoléčbě i v léčbě relapsů bez předpokladu refrakterity k rituximabu (tedy po více než 6 měsících od ukončení léčby rituximabem) lze konstatovat, že režimy s rituximabem nemají alternativu hrazenou ze zdravotního pojištění.

Shrnutí Ústavu:

Použití rituximabu (v terapeutických situacích neuvedených v platném SPC⁴⁰) je dostatečně podloženo vědeckým poznáním v následujících dosud nehrazených situacích:

v monoterapii (v primoléčbě i v léčbě relapsu), kde jeho použití v monoterapii přichází v úvahu u nemocných nevhodných k chemoterapii,

v terapii prvního relapsu.

Důkazy jsou k dispozici zejména pro pacienty s FL stádia III-IV dle Ann Arbor klasifikace a dále u rizikových pacientů FL stádia II dle Ann Arbor klasifikace, (viz Belada, 2018 [str. 48]⁴¹).

Absenci jiné alternativy léčby (bez rituximabu) je možné konstatovat na základě českých doporučení v první linii léčby a v léčbě relapsu (u pacientů bez refrakterity k rituximabu; u rituximab – refrakterních pacientů není vhodné pokračovat v terapii rituximabem, jelikož nepřináší žádaný efekt, navíc je zde hrazena kombinace obinutuzumab + bendamustin).

S ohledem na odborné stanovisko České hematologické společnosti ze dne 11. 11. 2018 (č. j. sukl414356/2018) je předpokládán počet léčených pacientů ročně pro druhou linii léčby 50 pacientů/rok a pro monoterapii 40 pacientů/rok.

S ohledem na výše uvedené Ústav v tomto dokumentu požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci v zásadě vyhověl.

2) Difuzní velkobuněčný lymfom (DLBCL)

Text navrhovaný Ústavem v 1. HZ (návrh ČHS na vypuštění textu znázorněn přeškrtnutím)	Text navrhovaný ČHS
2) u difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20 pozitivní v kombinaci s režimem CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon)	2) u difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20 pozitivní v kombinaci s <u>chemoterapií</u>

K tomu ČHS uvádí, že rituximab je v první linii léčby kombinován i s dalšími chemoterapeutickými režimy včetně režimů se snížením či vynecháním nějakého chemoterapeutika z důvodu toxicity).

Dále odborná společnost též poukazuje na skutečnost, že rituximab je součástí léčby DLBCL i ve zvláštních lokalizacích (např. primární lymfom CNS), kde je zapotřebí použít jinou terapii (Matrix, R-MPV a jiné) a v této souvislosti odkazuje na publikace Morris, 2013 a Ferreri, 2016.

Dále odborná společnost uvádí, že rituximab je též součástí standardní terapie relapsů v kombinaci se záchrannou terapií (a následnou vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací) či samotnou záchrannou terapií (s odkazem na publikace Vellenga (2008), Obrtlíkova (2006), Gisselbrecht (2010), Crump (2014), Kewalramani (2004)).

K požadavku odborné společnosti týkajícímu se indikace DLBCL Ústav (obdobně jako pro indikaci FL) uvádí: Platné znění SPC⁴⁰ léčivého přípravku MABTHERA vymezují použití rituximabu v léčbě DLBCL takto: „Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným ne Hodgkinským maligním lymfomem z B buněk.“ Použití rituximabu s jiným chemoterapeutickým režimem není v SPC uvedeno.

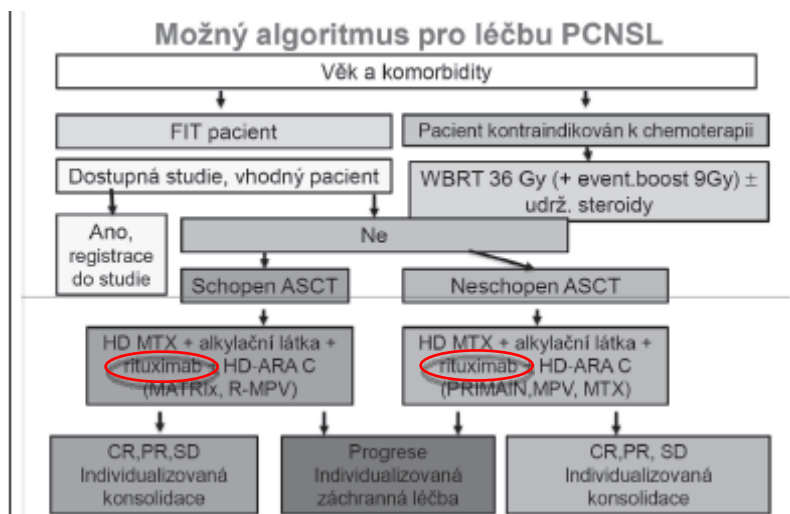
K tomu Ústav dodává, že v situacích, kdy je nutno z důvodu toxicity použít nižší dávkování některých složek registrovaného režimu R-CHOP nebo dokonce z důvodu toxicity (klasickým případem zde může být nemožnost podání doxorubicinu u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním z důvodu jeho kardiotoxicity), se nejedná o off-label podávání, ale pouze o úpravu režimu s ohledem na individuální kontraindikace pacienta. Takovéto případy sice Ústav běžně v indikačním omezení neuvádí, nicméně, pokud to v současnosti dle odborné společnosti může činit v klinické praxi problémy, navrhuje v tomto konkrétním případě začlenit do indikačního omezení formulaci „režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu).“

Co se týče vhodnosti rozšíření podmínek úhrady rituximabu ve specifickém případě DLBCL postihujícího primárně CNS nebo následných liniích léčby DLBCL z chemoterapií odlišnou od režimů CHOP a CHOP-like, v těchto případech je opět relevantní posoudit, zda jsou splněny podmínky ustanovení § 39b odst. 3 Zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ke specifické indikaci primárního lymfomu CNS

- DLBCL v lokalizaci CNS (primární lymfom CNS, „PCNSL“):

Podle aktuálních doporučení (Belada, 2018)⁴¹ jsou nejčastějšími primárními lymfomy CNS difuzní B-velkobuněčné lymfomy. V případě CD20 pozitivity je u těchto lymfomů indikován rituximab. V aktuálních doporučeních je uveden následující algoritmus léčby:



Základem terapie PCNSL je vysokodávkovaný metotrexát v kombinaci s alkylační látkou a rituximabem (a volitelně též s vysokodávkovaným cytarabinem).

K odkazovaným publikacím:

Ferreri, 2016⁸⁴: Do této studie bylo zařazeno celkem 227 pacientů (HIV negativních) s nově diagnostikovaným primárním lymfomem CNS. Pacienti byli randomizováni (v poměru 1:1:1) do 3 skupin: skupina A (metotrexát + cytarabin, /Mtx+Cyt/), skupina B Mtx+Cyt+Rtx (rituximab, 2 dávky 375 mg/m² ve 21denním cyklu), skupina C (Mtx+Cyt+Rtx + thiotepa).

Při mediánu sledování 30 měsíců výsledek svědčil ve prospěch kombinace s rituximabem a thiotepou:

Skupina (terapie)	A (Mtx+Cyt)	B (Mtx+Cyt+Rtx)	C (Mtx+Cyt+Rtx + thiotepa)
Četnost dosažení CR	23 %	30 %	49 %
		HR 0,69, 95% CI 0,54-0,88; p = 0,010 ve srovnání se skupinou A	HR 0,46, 95% CI 0,28-0,74 ve srovnání se skupinou A

Závěr: přínos rituximabu + thiotepy ke kombinačnímu režimu metotrexát+cytarabin je možné považovat za dostatečně podložený vědeckým poznáním (thiotepa /ATC L01AC01, LP Tepadina/) však v současnosti není hrazena ze zdravotního pojištění.

K tomu Ústav doplňuje, že pro indikaci primárního lymfomu CNS je nově k dispozici též publikace Houillier, 2017⁸⁵, což byla retrospektivní analýza pacientů léčených v první linii kombinačním režimem na bázi metotrexátu v kombinaci s rituximabem či bez rituximabu. Jednalo se o režim MPV (kombinující metotrexát + prokarbazin + vinkristin + / - rituximab) po kterém následovala a konsolidace cytarabinem či

intenzifikovaným cytarabinem. Pro toto řízení je relevantní zejména skutečnost, že pacienti léčení rituximabem dosahovali vyšší četnosti objektivní odpovědi, a to 77 % versus 53 %, $p = 0,03$).

Závěr: uvedená studie je pouze retrospektivním hodnocením, nicméně svědčí o existenci jistého přínosu rituximabu k chemoterapeutickému režimu MPV v léčbě primárního lymfomu CNS. Podle názoru Ústavu je tedy možné tuto studii přijmout jako důkaz o tom, že přidáním rituximabu se zlepšil výsledek léčby (zde prokázáno pro dosažení vyšší četnosti objektivní odpovědi) i u dalších chemoterapeutických režimů (nejen pro kombinaci metotrexát + cytarabin +/- thiotepa, jak prokázala studie Ferreri, 2016⁸⁴ uvedená výše) užívaných v terapii primárního lymfomu CNS s CD20 pozitivitou (zde konkrétně pro kombinaci MPV).

- **Následná linie léčby s režimy zásadně odlišnými od CHOP (nebo „CHOP-like“):**
Na str. 101 českého aktuálního doporučení (Belada, 2018)⁴¹ jsou pro terapii relapsu DLBCL (s výjimkou čistě paliativních režimů) uváděny následující kombinace:

R-ICE (ifosfamid, karboplatina, etoposid)

R-ESHAP (etoposid, metylprednisolon, cytarabin, cisplatina)

R-DHAP (dexametazon, cisplatina, cytarabin)

R-GDP (gemcitabin, dexametazon, karboplatina)

R-GEMOX (gemcitabin, oxaliplatina)

R-gemcitabin (+/- dexametazon)

R-bendamustin (bendamustin není v indikaci DLBCL hrazen ze zdravotního pojištění)

Pixantron (není hrazen ze zdravotního pojištění, není tedy relevantní jako v praxi použitelná alternativa terapie).

Podle aktuálního doporučení jsou v relapsu onemocnění v léčbě s kurativním záměrem (nad rámec paliace) doporučovány téměř výhradně režimy s rituximabem.

K odkazovaným publikacím:

Vellenga (2008)⁸⁶: jednalo se o randomizovanou prospektivní studii, do které bylo zařazeno celkem 239 pacientů – po vyloučení pacientů nevyhovujících enrollment kritériím bylo hodnoceno 225 pacientů. Jednalo se o pacienty s DLBCL (cca 90 %), mediastinálním lymfomem a folikulárním lymfomem, kteří relabovali po/byli refrakterní na prvoliniovou terapii s antracyklinem (CHOP nebo CHOP-like). Pacienti, kteří dosáhli po 2 cyklech chemoterapie, kompletní či parciální remise byli kandidáty na autologní transplantaci.

Skupina (terapie)	DHAP	R-DHAP
Četnost dosažení objektivní odpovědi (ORR)	54 %	75 %
	$p = 0,01$	
FFS* ve 24 měsících	24 %	50 %
	$p < 0,001$	
Přežívání bez progresu (PFS) ve 24 měsících	31 %	52 %
	$p < 0,002$	
OS dle Coxovy regresní analýzy (upraveno o prognostické faktory)	HR 060; 95% CI 0,41-0,89 $p = 0,001$	

* parametr přežití do selhání léčby FFS („failure-free survival“) byl definován jako čas od začátku léčby do absence odpovědi po cyklu II, progresu, relapsu nebo smrti.

Podle názoru Ústavu uvedená odkazovaná studie dostatečným způsobem dokládá, že přidání rituximabu k režimu DHAP je dostatečně podloženo vědeckým poznáním.

Gisselbrecht (2010)⁸⁷

Uvedená studie u relapsu/progrese DLBCL dokládá **velmi srovnatelné výsledky u režimů R-DHAP a R-ICE**: Zařazeno do studie bylo 396 pacientů (R-ICE, n=202; R-DHAP, n=194), medián věku dosahoval 55 let. Po třech cyklech kombinační terapie byly pozorovány obdobné četnosti objektivní odpovědi, pro R-ICE: 63,5%; 95% CI, 56 % až 70%, pro R-DHAP: 62,8%; 95 CI, 55 % až 69%. Mezi oběma srovnávanými režimy nebyl rozdíl ve 3-letém přežívání bez sledované události (EFS) ani v celkovém přežití. Podle názoru Ústavu tedy studie přesvědčivě dokládá, že výsledky terapie kombinací R-ICE jsou obdobné výsledkům dosahovaným s režimem R-DHAP.

Crump (2014)⁸⁸

Studie prokazuje **noninferioritu režimu GDP ve srovnání s DHAP** u relabujících/refrakterních lymfomů, 70 % pacientů zahrnutých do studie mělo diagnostikován DLBCL.

Celkem 619 pacientů bylo randomizováno k režimu GDP (gemcitabin, dexametazon, cisplatina) nebo DHAP (dexametazon, cytarabin, cisplatina). Pacientům s lymfomem z **B-buněk byl podáván též rituximab**. Pacienti dosahující odpovědi pak podstoupili sběr hematopoetických kmenových buněk a ASCT. Koprimary sledované parametry byly četnost dosažení odpovědi po dvou cyklech léčby a četnost provedení transplantace. Mez pr noninferioritu pro GDP ve srovnání s DHAP byla nastavena na 10 %.

Četnost dosažení objektivní odpovědi s režimem GDP dosáhla 45,2%, s DHAP 44,0 %, bylo tedy vyhověno předem specifikovaným kritériím pro noninferioritu GDP ($P = 0,005$). Četnost provedení transplantace s GDP dosáhla 52,1 % a s DHAP 49,3 % ($P = 0,44$). Při mediánu sledované 53 měsíců nebyly zjištěny žádné rozdíly v přežití bez sledované události (HR 0,99; stratifikované log-rank $P = 0,95$) ani v celkovém přežití (HR, 1.03; $P=0,78$). Léčba GDP se pojila s nižší toxicitou ($P=0,001$) a nižší potřebou hospitalizace ($P=0,001$), a s lépe zachovanou kvalitou života ($P=0,04$).

Shrnutí Ústavu:

Z uvedených studií vyplývá významný přínos imunochemoterapie režimem R-DHAP oproti samotné chemoterapii DHAP (Vellenga, 2008: HR pro OS 0,60, $p=0,001$ ⁸⁶), a dále srovnatelná účinnost režimů R-ICE a R-DHAP (Gisselbrecht, 2010⁸⁷) a noninferiorita režimů R-GDP a R-DHAP (Crump, 2014⁸⁸). Proto Ústav došel k závěru, že přínos přidání rituximabu ke kombinačním režimům chemoterapie (DHAP, ICE, GDP) je dostatečně podložen vědeckým poznáním. Režimy DHAP, ICE, GDP jsou rovněž doporučovány v aktuálním doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018⁴¹).

S ohledem na odborné stanovisko České hematologické společnosti ze dne 11. 11. 2018 (č. j. sukl414356/2018) je předpokládaný počet léčených pacientů ročně pro kombinační léčbu DLBCL (v kombinaci s režimy DHAP, ICE, GDP): 70-100 pacientů/rok,
a v indikaci primárního lymfomu CNS (typu DLBCL): 40 pacientů/rok.

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci v zásadě vyhověl.

Pozn: V Doporučení Belada, 2018⁴¹ je uveden též režim ESHAP (etoposid, methylprednisolon, vysokodávkovaný cytarabin a cisplatina) – pro něj však nebyly (ani v podobě odkazu) dodány relevantní důkazy a dostupný abstrakt (Martin, 2008) není podle názoru Ústavu dostatečně relevantní (jelikož nesleduje přínos přidání rituximabu k uvedenému kombinačnímu režimu, ale vliv refrakterity k rituximabu na následnou účinnost kombinace R-ESHAP):

“We retrospectively analyzed 163 patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma who received R-ESHAP (etoposide, cytarabine, cisplatinum and methylprednisolone) as salvage therapy with a curative purpose. Patients were divided into two groups according to whether rituximab had been administered (n=94, “R+” group) or not (n=69, “R-” group) prior to R-ESHAP. ... In the analysis restricted to the R+ group, we observed very low complete remission and overall response rates in patients with primary refractory disease (8% and 33%, respectively), as compared to those in patients who were in first partial remission (41% and 86%) or who had relapsed disease (50% and 75%) (p<0.01 in both cases).”

3) Chronická lymfocytární leukémie a lymfom z malých lymfocytů (CLL/SLL)

K požadované úhradě v indikaci SLL Ústav již výše uvádí, že z aktuálních českých^{2,41} i zahraničních doporučení⁷³ vyplývá (jak prohlašuje též odborná společnost), že CLL a SLL představují jedinou indikaci pouze s rozdílnou manifestací.

Z review Bryan, 2010⁷² pak vyplývá, že dokonce u lymfomového typu (typu SLL) této malignity je citlivost onemocnění k rituximabu při jeho nižším dávkování spíše vyšší, a to s ohledem na vyšší hustotu CD20 antigenu na povrchu maligních buněk (“malignant B cells from patients with follicular lymphoma are more densely populated with CD20 antigens”).

S ohledem na výše uvedené (tj. na současné pojetí nosologické jednotky v širším smyslu s historicky danými dvěma názvy, avšak s minimální odlišností /spočívající v primárním místě vzniku malignity/ a na absenci pochyb o účinnosti rituximabu u fenotypu lymfomu) Ústav považuje za vhodné současnou terapeutickou praxi (kterou dale potvrzují tuzemská i zahraniční terapeutická doporučení^{2,41,73}) zohlednit i ve stanoveném indikačním omezení podmínek úhrady

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na upřesnění formulace indikačního omezení (se zahrnutím indikace SLL do podmínek úhrady) vyhověl.

4) Lymfom z pláštěvých buněk (MCL):

a) terapie relapsu

Text navrhovaný Ústavem v první hodnotící zprávě (návrh ČHS na vypuštění textu znázorněn přeškrtnutím)	Text navrhovaný ČHS
v kombinaci s chemoterapií v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk	v kombinaci s chemoterapií v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
a) v první linii,	a) v první linii,
b) v léčbě pozdního relapsu (po nejméně 12 měsících od ukončení předchozí terapie) u	b) v léčbě relapsu

pacientů schopných podstoupit alogenní transplantaci hematopoetických kmenových buněk

K terapii relapsu (odstranění podmínky pozdního relapsu po nejméně 12 měsících) odborná společnost upřesňuje, že rezistence (refrakterita) je obecně definována jako relaps/progrese **na terapii nebo do 6 měsíců od ukončení léčby** (což dokládá odkazy na publikace Kahl 2010, Chong 2015 a Sahn 2016). K tomu dodává, že u jednoho z neúčinnějších režimů kombinace R-BAC (rituximab, bendamustin, cytosin arabinosid) byli do studie zařazeni i nemocní refrakterní na rituximab s velmi dobrou odpovědí (viz Visco, 2013) a studie byla zaměřena na pacienty nevhodné k autologní transplantaci.

Podle názoru odborné společnosti není podmínka: „schopných podstoupit alogenní transplantaci“ založená na datech, naopak byla opakovaně demonstrována efektivita režimů obsahujících rituximab i v léčbě relapsů bez následné alogenní transplantace (viz Rummel, 2016 nebo Visco, 2013).

Podle odborné společnosti i zde navrhovaná změna nepředstavuje nárůst počtu pacientů.

Ústav k vyjádření odborné společnosti uvádí, že ve finální hodnotící zprávě vycházel z formulace uvedené v Červené knize. V doporučení Červené knihy (str. 273) je uvedena formulace “v případě časného relapsu po předchozí chemoterapii (ev. po ASCT), a tudíž s předpokladem chemorezistence, je indikován ibrutinib”, kterou Ústav interpretoval jako nevhodnost použití kombinačních režimů s rituximabem (jelikož ty v této situaci zmíněny nejsou, uveden je pouze ibrutinib). Tato formulace je uvedena též v aktuálním doporučení kooperativní lymfomové skupiny, 2018 („v případě časného relapsu po předchozí chemoterapii (ev. po ASCT), a tudíž s předpokladem chemorezistence, je indikován ibrutinib nebo lenalidomid“)⁴¹. K tomu Ústav doplňuje, že v současné době má ibrutinib pravomocně stanovenou dočasnou úhradu vysoce inovativního léčivého přípravku, a to právě u pacientů s časným relapsem onemocnění (do 24 měsíců po ukončení poslední podané terapie) – u těchto pacientů tedy existuje hrazená alternativa léčby. Kombinační režimy s rituximabem představují tedy jedinou alternativu pouze u pacientů s pozdním relapsem.

Ústav v tomto kontextu bere na vědomí vysvětlení odborné společnosti k definici rezistence na terapii („do 6 měsíců od ukončení léčby“), nicméně upozorňuje, že absenci hrazené alternativy je možné konstatovat pouze pro pozdní relaps (s ohledem na vstup léčivého přípravku Imbruvica do úhrad.

K odkazovaným studiím:

Visco (2013)

Jednalo se o studii 2. fáze, do které bylo zařazeno celkem 40 pacientů (20 pacientů dosud neléčených a 20 pacientů relabujících (65 %)/refrakterních (35 %). Pacienti byli léčeni kombinací rituximab + bendamustin + cytarabin.

	<i>Dosud neléčení pacienti (n=20)</i>	<i>Relabující/refrakterní pacienti (n=20)</i>
<i>Četnost dosažených odpovědí:</i>		
<i>- objektivní odpovědi ORR</i>	<i>100 %</i>	<i>80 %</i>
<i>- kompletní odpovědi CR</i>	<i>95 %</i>	<i>70 %</i>
<i>- částečné odpovědi PR</i>	<i>5 %</i>	<i>10 %</i>

- bez odpovědi NR	0 %	15 %
- progresse onemocnění PD	0 %	5 %

K uvedené studii Ústav uvádí, že počet zařazených pacientů s relapsem či refrakterním onemocněním byl poměrně malý (20 pacientů), z čehož refrakterních pacientů bylo pouze 7 (což jsou řádově jednotky pacientů). Studii tedy nelze mít za dostatečný důkaz o účinnosti rituximabu u pacientů refrakterních na předchozí imunochemoterapii (pacienti předléčení pouze rituximabem ve studii zahrnuti nebyli).

K tomu Ústav dodává, že navíc podle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění je u off-label indikací nutné dále prokázat buď nákladovou efektivitu posuzované intervence (což též učiněno nebylo) nebo doložit, že je použití léčivého přípravku jedinou možností léčby (což s ohledem na úhradu ibrutinibu právě u cílové skupiny pacientů s časným relapsem rovněž není splněno).

Shrnutí Ústavu:

S ohledem na výše uvedené (průkaz současným vědeckým poznáním^{19,20,67,68} + absence hrazené terapeutické alternativy v pozdním relapsu onemocnění) Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci v zásadě vyhověl.

b) udržovací terapie rituximabem

Text navrhovaný Ústavem v první hodnotící zprávě (návrh ČHS na vypuštění textu znázorněn přeškrtnutím)	Text navrhovaný ČHS
v kombinaci s chemoterapií v léčbě lymfomu z plášťových buněk ...	v kombinaci s chemoterapií v léčbě lymfomu z plášťových buněk ...
- nenavrhuje -	c) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise, po dobu 3 let, jednou za 3 měsíce

K tomu odborná společnost shrnuje publikovaná data dokládající, že rituximab v udržovací terapii (každé 2 měsíce do progresse nebo toxicity) prodlužuje dobu do progresse (PFS) i dobu celkového přežití (OS). U nemocných starších bez autologní transplantace to je prodloužení o cca 3 roky (p=0,008) ve srovnání s udržovací terapií interferonem alfa. U nemocných po autologní transplantaci snižuje udržovací léčba rituximabem (každé 2 měsíce po dobu 3 let) riziko úmrtí o 50 % (HR 0,50, 95% CI, 0,26 – 0,99; P = 0,04).

K tomu odborná společnost doplňuje, že tato data jsou podpořena i analýzou nemocných léčených v České republice. Na analýze 701 nemocných s MCL byl udržovací terapií rituximabem po indukční léčbě demonstrováno snížení rizika úmrtí o 65% (P < 0.001, HR = 0.35). Na skupině 148 nemocných léčených homogenně intenzivním režimem s rituximabem následovaným autologní transplantací bylo demonstrováno, že podávání udržovacího rituximabu vede ke snížení rizika úmrtí o 58 % (HR 0.42; CI 95% 0.19-0.98; p 0,05).

K požadavku rozšíření podínek úhrady o udržovací léčbu rituximabem:

Obdobně jako prvoliniová terapie nebo terapie relapsu MCL, je též udržovací monoterapie rituximabem off-label indikací.

Je tedy nutné doložit, že se jedná o léčbu dostatečně podloženou vědeckým poznáním a (zároveň) že se jedná o jedinou možnost léčby.

Co se týče podloženosti udržovací terapie rituximabem vědeckým poznáním, to podle názoru Ústavu dostatečným způsobem dokládají odkazované studie Kluin-Nelemans, 2012⁸⁹ (spolu s aktualizací Hoster, 2017⁹⁰) u nemocných neindikovaných k transplantaci a studie Le Gouill, 2017⁹¹ u nemocných indikovaných k transplantaci (viz níže), jejichž výsledky odborná společnost rovněž shrnuje ve svém odůvodnění.

Rovněž podle aktuálních doporučení je rituximab jedinou možností udržovací terapie v návaznosti na terapii první linie: „udržovací rituximab, obvykle každé 3 měsíce po dobu 3 let“ (viz Belada, 2018)⁴¹.

Podle podání odborné společnosti se bude rozšíření podmínek úhrady v indikaci MCL (tj. v udržovací terapii i v léčbě relapsu onemocnění) týkat celkem 300 pacientů ročně (viz č. j. sukl141003/2017).

K odkazovaným studiím:

Kluin-Nelemans (2012)⁸⁹

Jedná se o randomizovanou studii studii, do které bylo zařazeno celkem 560 pacientů, u 532 byla provedena ITT analýza odpovědi, u 485 primární analýza odpovědi.

Jednalo se o pacienty vhodné k vysokodávkované terapii, proto jim byly podávány režimy R-FC (fludarabin, cyklofosfamid) nebo R-CHOP (s ohledem na věk však pacienti nebyli určeni k provedení transplantace). Pacienti, kteří dosáhli odpovědi na léčbu, byli následně randomizováni k udržovací terapii rituximabem nebo interferonem alfa (podávaným do progresu onemocnění).

Studie prokázala jednoznačně lepší výsledky s kombinací R-CHOP (ve srovnání s R-FC). U pacientů, kteří dosáhli odpovědi na léčbu R-CHOP pak udržovací terapie rituximabem (ve srovnání s interferonem alfa) vedla k významnému přínosu pro celkové přežití pacientů $p = 0,005$, ve 4 letech přežívalo 87 % pacientů oproti 63 % pacientů léčeným interferonem.

Studie tedy dostatečným způsobem prokazuje přínos rituximabu pro udržovací léčbu u respondérů na iniciální terapii zahrnující rituximab.

Pozn.: Dávkování rituximabu v udržovací léčbě bylo 375 mg/m² každé 2 měsíce, do progresu.

Hoster (2017)⁹⁰

Jedná se o update výše uvedené randomizované studie (Kluin-Nelemans, 2012)⁸⁹.

Pacienti odpovídající na iniciální režim R-CHOP dosáhli s rituximabem (ve srovnání s interferonem) přežití bez progresu (PFS) v pěti letech od randomizace k udržovací léčbě v 51% (versus 22% s interferonem, $p < 0.0001$), a celkového přežití OS v pěti letech v 79% (versus 59%, $p = 0.0026$).

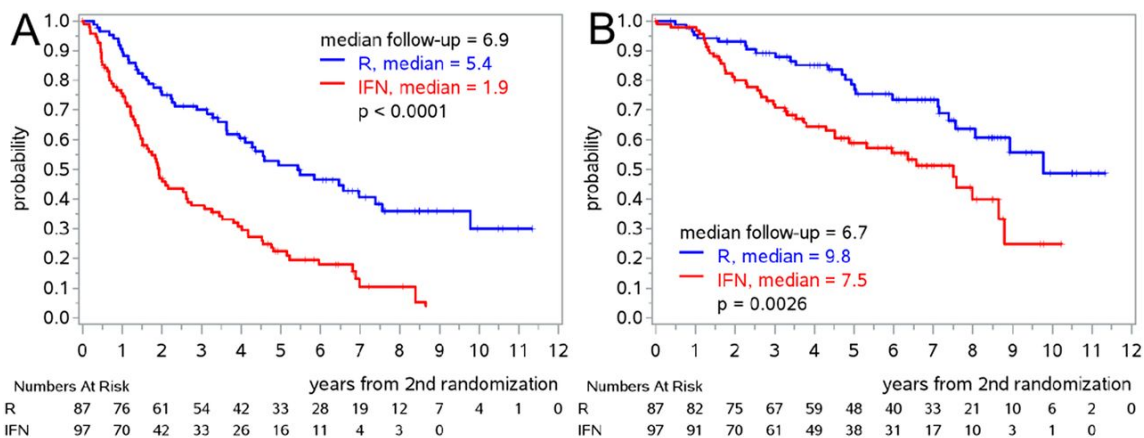


Figure 1: PFS (A) and OS (B) in remission after R-CHOP stratified by maintenance with rituximab (R) or interferon-alpha (IFN)

Závěr Ústavu:

Aktualizované výsledky tedy potvrzují významný přínos udržovací terapie rituximabem u starších pacientů (u kterých je léčba podávána bez záměru transplantace).

Le Gouill (2017)⁹¹:

Jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii fáze 3, ve které bylo celkem 240 pacientů randomizováno po provedení transplantace v poměru 1:1 k udržovací léčbě rituximabem nebo pouze k observaci.

V časovém bodě 4 roky od randomizace bylo bez progresu onemocnění 83 % pacientů s udržovací léčbou rituximabem a 64 % z kontrolní skupiny ($p < 0,001$).

Četnost celkového přežívání (OS) ve 4 letech dosáhla u pacientů s rituximabem 89 % a bez rituximabu 80 % ($P = 0,04$). Rovněž podle Coxovy regresní analýzy je četnost celkového přežití ve 4 letech od randomizace vyšší ve skupině s rituximabem (HR pro úmrtí 0,50; 95% CI 0,26 – 0,99, $P = 0,04$).

Závěr Ústavu:

Ústav k této studii konstatuje, že dokládá významný přínos udržovací terapie rituximabem pro mladší pacienty vhodné ke transplantaci.

Pozn.: Dávkování rituximabu v udržovací léčbě bylo 375 mg/m² každé 2 měsíce, po dobu 3 let od transplantace.

Shrnutí Ústavu:

S ohledem na výše uvedené (průkaz současným vědeckým poznáním^{89,90,91} absence hrazené terapeutické alternativy) Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci v zásadě vyhověl.

K indikaci **Waldenströmovy makroglobulinémie** nemá odborná společnost připomínky, proto se k ní Ústav dále nevyjadřuje.

5) Lymfom z marginálních buněk (MZL)

5.1 Splenický lymfom z marginálních buněk (SMZL)

Odborná společnost nesouhlasí se závěrem Ústavu, že použití rituximabu u splenického lymfomu z plášťových buněk „není dostatečně zdůvodněno“ a poukazuje na rozpor v první finální hodnotící zprávě, kde Ústav jednom a též odstavci konstatoval, že použití rituximabu u splenického MZL (SMZL) „je rovněž podpořeno vědeckým poznáním“ a zároveň „není podle názoru Ústavu dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním“. K tomu odborná společnost doplňuje, že v Česku lze incidenci SMZL odhadnout na maximálně 20 pacientů ročně a z toho zhruba polovina (tj. 10 pacientů) je indikována k systémové léčbě.

- z tohoto pohledu je nutné konstatovat, že vědecká evidence se bude opírat o fáze II studie nebo o retrospektivní hodnocení. Prakticky všechna dostupná literatura svědčí ve prospěch zařazení rituximabu do léčebné strategie

*K indikaci splenický lymfom z buněk marginální zóny Ústav uvádí, že na str. 13 první finální hodnotící zprávy skutečně uvedl nepřesnou formulaci, přičemž měl v úmyslu vyjádřit, že sice je k dispozici jistý důkaz o účinnosti rituximabu (retrospektivní studie Tsimberidou, 2006⁶), který však nelze považovat za důkaz **dostatečný pro stanovení trvalé úhrady**. Uvedená formulace je v tomto dokumentu již opravena.*

Podle znění aktuálních českých doporučení (Belada, 2018 viz str. 91)⁴¹ jsou principy léčby MZL následující: splenektomie nebo rituximab nebo nízkodávkovaná radioterapie.

V této indikaci jsou tedy k dispozici tři alternativy léčby, a to dva lokální přístupy (splenektomie či radioterapie) a jeden přístup systémové terapie (rituximab), obdobně to platí pro léčbu druhé linie.

K účinnosti Rituximabu se Ústavu jeví jako do jisté míry relevantní retrospektivní studie Kalpadakis, 2013⁹², která sledovala účinnost monoterapie rituximabem v primoléčbě onemocnění. Studovanou populaci tvořilo 85 pacientů, 58 pacientů bylo léčeno rituximabem v dávce 375 mg/m² týdně po dobu 6 týdnů v indukci a následně v udržovací léčbě stejnou dávkou aplikovanou jednou za 2 měsíce po dobu 1-2 let, 27 pacientů bylo léčeno pouze splenektomií.

Po indukční léčbě rituximabem dosáhlo celkové odpovědi 95 % pacientů (ve 45 % se jednalo o kompletní odpověď CR, ve 46 % o nepotvrzenou CR, u 24 % o částečnou odpověď), po splenektomii dosáhlo odpovědi 85 % pacientů.

Četnost přežívání pacientů v 5 letech od zahájení léčby byla:

	Monoterapie rituximabem (N = 58)	Splenektomie (N = 27)*
PFS (bez progresu) v 5 letech	92 %	77 %
<i>p = 0,09</i>		
OS (naživu) v 5 letech	73 %	58 %
<i>p = 0,06</i>		

**2 pacienti byli po splenektomii ještě léčeni rituximabem*

Uvedenou studii lze podle názoru Ústavu přijmout jako jistý doklad o účinnosti, nicméně s ohledem na malý počet pacientů v rameni se splenektomií, na retrospektivní charakter a statisticky nevýznamné rozdíly ve sledovaných parametrech, nelze mít tuto studii za dostatečnou pro stanovení trvalé úhrady rituximabu.

K použití rituximabu po splenektomii odborná společnost odkazuje na několik publikací (viz níže, zejména retrospektivních hodnocení Else, 2012 a Starr, 2017), které naznačují, že přínos rituximabu je obdobný v primoléčbě i po splenektomii (jelikož ne/provedení splenektomie není podle uvedených publikací prediktorem výsledků léčby). Nicméně s ohledem na absenci robustnějších komparativních studií či alespoň nepřímých srovnání pacientů s obdobnými charakteristikami Ústav nevyhodotil předložené důkazy jako dostatečné pro stanovení trvalé úhrady.

K odkazovaným studiím:

Tsimberidou (2006)

K nedostatečnosti této studie se Ústav již vyjádřil výše (retrospektivní analýza, malé počty pacientů v jednotlivých ramenech).

Kalpadakis (2007)

Jedná se o retrospektivní hodnocení 16 pacientů se splenickým MZL, kterým byl v první linii léčby podán rituximab v dávce 375 mg/m² týdně po 6 po sobě následujících týdnech. Ústavu je k dispozici pouze abstrakt, fulltext nebyl předložen a není volně dostupný.

Objektivní odpovědi dosáhli všichni léčení pacienti, u 11 pacientů (69 %) byla zaznamenána kompletní remise, u zbývajících 31 % se jednalo o nepotvrzenou CR nebo PR. Dvanácti pacientům byla dále podávána udržovací léčba rituximabem. Autoři konstatují, že rituximab je účinnou léčbou SMZL a je možné jej považovat za náhradu či alternativu splenektomie.

Komentář Ústavu:

S ohledem na malý počet zařazených pacientů a absenci údajů o přežívání pacientů je pouze možné konstatovat, že výsledky dosažené u hodnocené skupiny pacientů se v zásadě nevymykají výsledkům popsaným v dalších retrospektivních studiích.

Else (2012)⁹³

Jedná se o další retrospektivní hodnocení 43 pacientů se splenickým MZL, kterým byl podán rituximab buď v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií. Pacienti mohli v předchozí léčbě absolvovat splenektomii. Na léčbu zahrnující rituximab odpověděli (ORR dosáhli) všichni léčení pacienti, v 79 % byla dosažena kompletní remise (ve srovnání s pouze 30 % výskytem CR dosaženým po úvodní chemoterapii bez rituximabu u 10 pacientů, $p=0,005$). Těchto zmíněných 10 pacientů bylo léčeno rituximabem následně a u 90 % bylo dosaženo kompletní remise ($P = 0,02$). Monoterapie rituximabem se jevila jako srovnatelně účinná s kombinací rituximab + chemoterapie (90 % versus 79 % CR, $P = 0,7$) s nižší toxicitou (12,5 % versus 83 %, $P = 0,002$).

U pacientů po splenektomii bylo dosažení kompletní remise CR pravděpodobnější než u pacientů bez splenektomie (100 % versus 67 %, $P = 0,008$).

Ve prospěch rituximabu svědčily i další sledované parametry, jako přežití bez známek onemocnění (DFS) ve 3 letech ve srovnání se samotnou splenektomií (79 % versus 29 %, HR 0,28 95% CI (0,12-0,68), $P = 0,003$) nebo s chemoterapií bez rituximabu (79 % versus 25 %, HR 0,21 95% CI (0,08-0,51), $P = 0,0004$).

Celkové přežití pacientů léčených rituximabem ve 3 letech dosáhlo 98 %.

Komentář Ústavu:

Podle názoru Ústavu je možné s ohledem na vzácnost indikace uvedenou studií přijmout jako jeden z podkladů vypovídajících o účinnosti léčby rituximabem u splanektomovaných i nesplenektomovaných pacientů.

Starr (2017)⁹⁴

Jednalo se o retrospektivní analýzu kohorty 64 pacientů léčených rituximabem v indikaci SMZL (splenickeho MZL) ve dvou amerických centrech. Při mediánu sledování 37,8 měsíců bylo u pacientů dosaženo mediánu celkového přežití OS 156,3 měsíců a mediánu přežití bez progresu PFS 52,9 měsíců. Podle univariátní analýzy nebylo ne/provedení splenektomie prediktorem dosaženého OS či PFS ($p = 0,563$ a $0,937$, v uvedeném pořadí). S horšími výsledky se pojila nízká hladina hemoglobinu při zahájení léčby a vysoce rizikové skóre FLIPI (mezinárodní prognostický index pro folikulární lymfom). Autoři studie hodnotí výsledek léčby rituximabem, s dosaženým OS >13 let, jako vynikající.

Komentář Ústavu:

K uvedené studii Ústav uvádí, že zahrnovala relativně dostatečný počet pacientů (na takovouto vzácnou indikaci, jakou je SMZL), a poskytuje tak představu o přežívání (PFS i OS) u pacientů léčených rituximabem (bez ohledu na provedení splenektomie).

Arcaini (2016)

K odkazované publikaci Ústav uvádí, že se nejedná o studii ale o článek shrnující dosavadní poznatky o splenickeho lymfomu marginální zóny. Kromě odkazů na terapeutická doporučení (ESMO a italská doporučení) jsou zde v tabulce shrnuty výsledky dosud publikovaných retrospektivních studií:

Reference	Year	Study type	Scheme	Patient status	N	Response		OS
						ORR	Duration	
Rituximab monotherapy								
Bennett et al ^{82,102}	2005	Retrospective	R monotherapy	RR	11	91%	PFS 60% at 5 y	70% at 5 y
Tsimberidou et al ⁷⁰	2006	Retrospective	R monotherapy	First line	25	88%	FFS 86% at 3 y	95% at 3 y
Kalpadakis et al ^{83,96}	2007	Retrospective	R monotherapy	First line	16	100%	PFS 92% at 2.4 y	100% at 2.1 y
Else et al ¹⁰³	2012	Retrospective	R monotherapy	First line and RR	10	100%	DFS 89% at 3 y	NR
Kalpadakis et al ⁷³	2013	Retrospective	R monotherapy	First line	58	95%	PFS 73% at 5 y	92% at 5 y
Rituximab + chemotherapy								
Tsimberidou et al ⁷⁰	2006	Retrospective	R-chemo	First line	6	83%	FFS 100% at 3 y	100% at 3 y
Cervetti et al ^{85,86}	2010	Retrospective	R-2CDA	First line and RR	47*	87%	PFS 80% at 5 y	86% at 5 y
Else et al ¹⁰³	2012	Retrospective	R-chemo	First line and RR	33	100%	DFS 71% at 3 y	NR
Iannitto et al ⁸⁷	2015	Prospective	R-COMP	First line	51	84%	PFS 54% at 6 y	72% at 6 y

2CDA, 2-chlorodeoxyadenosine; chemo, chemotherapy; DFS, disease-free survival; R, rituximab; RR, relapsed/refractory.

*Rituximab in 32 patients.

Publikace odkazuje rovněž na prospektivní nekomparativní studii 2. fáze (Iannitto 2015, dostupný je pouze abstrakt <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25791121>), která hodnotila kombinační léčbu režimem rituximab + cyklofosfamid + vinkristin + lipozomální doxorubicin + prednison (R-COMP) u pacientů se SMZL, kteří dosud nebyli léčeni nebo prodělali splenektomii a porogredovali do 1 roku poté. Analyzováno bylo 51 pacientů, četnost dosažení objektivní odpovědi ORR byla 84 %, PFS a OS v šesti letech dosahovaly 54 % a 72 % v uvedeném pořadí, toxicita terapie byla výrazná. V závěru autoři konstatují, že použití kombinace R-COMP je nutné omezit na pacienty s nádorem symptomatickým s velkým objemem nebo na pacienty s možností histologické transformace onemocnění.

K výše uvedenému Ústav uvádí, že jelikož jsou pro kombinační terapii Rituximab + chemoterapie dostupné pouze velmi omezené důkazy, podle kterých se navíc kombinace jeví jako výrazně toxičtější a obdobně

účinný ve srovnání s chemoterapií, neshledává Ústav úhradu kombinační terapie s rituximabem v indikaci SMZL jako náležitě odůvodněnou vědeckým poznáním.

Odkazovaná publikace Arcaini, 2016 tedy nepřináší další dostatečně robustní důkazy ve prospěch úhrady rituximabu v kombinaci s chemoterapií v indikaci SMZL.

Ortega (2017).

Jedná se opět o retrospektivní hodnocení pacientů s MZL (celkem 44 pacientů rozdělených do dvou skupin) podle stádia onemocnění. Pacienti s časným stádiem MZL (n = 22) bylo léčeno buď radioterapií (n = 17) nebo antibiotik +/- chirurgický zákrok (n = 5). Ve skupině 2 bylo zahrnuto 9 pacientů s pokročilým MALT, 9 pacientů s SMZL a 4 pacienti s nodálním MZL. Pacienti ze skupiny 2 byli léčeni kombinací rituximab + chemoterapie s následnou udržovací léčbou rituximabem (u 70 % pacientů).

U všech léčených pacientů bylo dosaženo kompletní remise. Ve dvou případech došlo k relapsu (po radioterapii). K relapsu naopak nedošlo u žádného z pacientů ze skupiny 2. Po 10 letech sledování přežívalo 80 % pacientů bez selhání léčby, a naživu zůstalo 100 % pacientů.

Komentář Ústavu:

Kromě toho, že je (pro nedostupnost fulltextu) uvedená studie pro Ústav nepřezkoumatelná, je nutné konstatovat další nedostatky jako je zejména malý počet pacientů s indikací SMZL. Proto nelze uvedenou publikaci považovat za relevantní v souvislosti s hodnocením přínosu terapie s rituximabem v indikaci SMZL.

Orciuolo (2010)

Jedná se o shrnutí zkušeností jednoho pracoviště s terapií MZL režimy 2-chlorodeoxydanosin (fludarabin) +/- rituximab.

	fludarabin monoterapie	fludarabin + rituximab (kombinovaná podání)	následné podání fludarabin, rituximab
ORR	73,1 %	98 %	100 %
CR	38,5 %	68 %	54,6 %
Konverze minimální reziduální nemoci na negativitu		56,3 %	70,8 %

Autoři v abstraktu dále uvádějí, že kombinační terapie měla příznivější výsledky u SMZL a nodálního MZL, zatímco u MALT se výsledky nelišily.

Komentář Ústavu:

Pro nedostupnost fulltextu je odkazovaný podklad pro Ústav nepřezkoumatelný.

Shrnutí Ústavu:

Z výše uvedených důvodů (absence randomizovaných studií, nejedná se o jedinou alternativu) Ústav v současné době nerozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady o indikaci SMZL. Jelikož však podle retrospektivních hodnocení se monoterapie rituximabem jeví jako přístup přinášející pacientům benefit

(např. Kalpadakis, 2013⁹²; Else, 2012⁹³; Starr, 2017⁹⁴) a jelikož, jak uvádí odborná společnost, ročně bude k léčbě rituximabem vhodných pouze cca 10 pacientů, doporučuje Ústav, aby těmto pacientům byla léčba rituximabem schvalována revizním lékařem na základě individuální žádosti.

K tomu Ústav upřesňuje, že stanovení úhrady léčivého přípravku pouze na základě retrospektivních hodnocení nepovažuje za dostatečně podložené.

5.2. Ostatní typy MZL a MZL typu MALT

Odborná společnost je přesvědčena též o odůvodněnosti stanovení úhrady rituximabu i v terapii ostatních typů MZL a MZL typu MALT a ve svém podání odkazuje na dvě randomizované studie.

Jedná se o publikace Orciuolo, 2010, kde byli do studie zařazeni pacienti s různým typem MZL, která popsala svýznamně delší dobu do selhání léčby (TTF) u nemocných léčených kombinací s rituximabem (medián nedosažen) ve srovnání se samotnou chemoterapií (medián 35 měsíců, p 0,034) a publikaci Zucca, 2017^{7a}, studii zaměřenou na MZL typu MALT, kde byla jednoznačně prokázána efektivita přidání rituximabu k chemoterapii, což vedlo ke 38% snížení rizika progresu či úmrtí (HR 0,62; 95% CI 0,42 – 0,92). Proto je odborná společnost přesvědčena, že existuje jednoznačná evidence o přínosu rituximabu v léčbě lymfomů MZL, zároveň se jedná o terapii doporučovanou v Česku, Evropě i v Americe. V Česku se jedná o zavedenou praxi, a tudíž nejde o nárůst počtu pacientů. Proto odborná společnost navrhuje do stanovení podmínek úhrady doplnění textu:

„- rituximab je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě lymfomu z marginální zóny“

K široce formulované indikaci „lymfom z marginální zóny“ Ústav předně uvádí, že pro takto široce formulovanou indikaci definující cílovou skupinu pacientů pouze obecně, není možné doložit splnění zákonných požadavků daný v ustanovení § 39 b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění „je-li použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním“ a „je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby“. Proto je nutné zabývat se jednotlivými nosologickými jednotkami (pro které by bylo možné konstatovat, že současné vědecké poznatky dostatečným způsobem odůvodňují přínos rituximabu v léčbě konkrétního onemocnění) a též specifikovanými cílovými skupinami pacientů (pro které ze znění současných doporučení^{2,41} jednoznačně vyplývá, že rituximab je jedinou možností léčby).

K tomu Ústav doplňuje, že již v první hodnotící zprávě Ústav vyhodnotil studii Zucca, 2013⁷ a 2017^{7a} jako důkaz dostatečným způsobem dokládající účinnost rituximabu v indikaci MALT lymfomu GIT a zároveň definoval takovou cílovou skupinu pacientů, u které představuje rituximab (či režim s rituximabem) jedinou možnost léčby. Podle aktuálních doporučení (Belada, 2018 (str. 113))⁴¹ takovou cílovou skupinu pacientů představují pacienti s MALT lymfomem, kteří relabovali po lokální terapii (např. radioterapie) nebo u kterých je lokální terapie nevhodná.

Shrnutí Ústavu:

Jelikož studie Zucca, 2013⁷ a 2017^{7a} hodnotila právě pacienty nevhodné nebo neodpovídající na lokální terapii „Patients not responding to or not suitable for local therapy were eligible“. Její výsledky jsou tedy plně přenositelné na výše uvedenou specificky definovanou cílovou populaci pacientů.

K tomu Ústav doplňuje, že uvedená studie zahrnovala též pacienty s MZL lymfomy jiných lokalizací než MZL GITu (mimo SMZL), včetně MZL orbity, slinných žláz, které jsou specifikovány též ve znění současných českých doporučení⁴¹.

Dle vyjádření České hematologické společnosti (č. j. sukl414356/2018) je odhadovaný počet pacientů k léčbě rituximabem v indikaci MALT lymfomu gastrointestinálního traktu cca 20 pacientů/rok a v ostatních lokalizacích (farynx, orbita, slinné žlázy) cca 40 pacientů/rok. Celkem se tedy jedná o 60 pacientů/rok.

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci v zásadě vyhověl.

6) Burkittův lymfom

Odborná společnost navrhuje rozšíření podmínek úhrady o i indikaci Burkittova lymfomu, jelikož se agresivní lymfom s incidencí kolem 15 případů ročně (v ČR), který je nutno léčit velmi intenzivní až antileukemickou terapií – přičemž rituximab (mimo jiné) zlepšil v rozsáhlé studii fáze II odpověď na 88 % (z cca 80 % v éře před rituximabem) a vážený průměr celkového přežití v 5 letech (včetně pacientů nad 70 let) na 80 % (z cca 64 %). Dále odborná společnost uvádí, že rituximab v rozsáhlé randomizované studii (Ribrag, 2016) přinesl významné snížení rizika události (progrese, úmrtí, změny terapie z důvodu nedostatečné odpovědi) o 41 % (HR 0,59, 95% CI 0,38–0,94, p = 0,025) a významného snížení rizika úmrtí o 49 % (HR 0,51, 95% CI 0,30–0,86, p 0,012).

- v metanalýze (stupeň evidence IIA) zaměřené na efekt rituximabu u BL zahrnující 646 nemocných s ukázalo, že zařazení rituximabu vede ke snížení rizika úmrtí o 38% (HR 0.62, 95 % CI 0.45-0.85, P = 0.003), a ke snížení rizika úmrtí nebo progrese o 54% (HR 0.46, 95 % CI 0.43-0.50, P < 0. 001).

- rituximab je součástí doporučení pro léčbu BL jak v Česku tak v zahraničí

- v Česku se jedná o zavedenou praxi a tudíž se nejedná o nárůst počtu pacientů

Odborná společnost navrhuje do stanovení podmínek úhrady doplnění textu:

- rituximab je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě Burkittova lymfomu

K požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v indikaci Burkittova lymfomu Ústav nejprve shrnuje, že již v první hodnotící zprávě ze dne 6. 12. 2017 (viz str. 18) vyhodnotil indikaci Burkittova lymfomu jako jednu z indikací, u kterých je použití rituximabu dostatečným způsobem podloženo vědeckým poznáním. Překážkou stanovení úhrady však byla zvolená formulace v českých terapeutických doporučeních^{2,41}, kde (např. na rozdíl od formulace uvedené v nejnovějším doporučení Belada, 2018⁴¹ „Základními principy léčby BL (Burkittova lymfomu) jsou: ... kombinace chemoterapeutického cyklu s cílenou léčbou rituximabem.“) byla pro Burkittův lymfom použita formulace připouštějící rovněž použití režimů chemoterapie bez rituximabu (viz např. str. 280 Červené knihy: „CD20 je pravidelně pozitivní a kombinace chemoterapie s rituximabem zlepšuje léčebné výsledky.“).

K tomu Ústav doplňuje, že v doporučení Belada, 2018⁴¹ jsou v této indikaci (v souladu s vyjádřením odborné společnosti) následně vyjmenovány pouze režimy zahrnující rituximab.

S ohledem na prohlášení odborné společnosti ohledně použití režimů s rituximabem v léčbě Burkittova lymfomu (ve vyjádření k hodnotící zprávě) „v Česku se jedná o zavedenou praxi a tudíž se nejedná o nárůst

počtu pacientů“ a na znění aktuálního doporučení Kooperativní lymfomové skupiny (Belada, 2018)⁴¹ Ústav došel k názoru, že jedinou terapií lege-artis v současnosti představují pouze režimy s rituximabem. K tomu Ústav dále doplňuje, že v doporučeních je uvedena též radioterapie – nicméně pouze jako lokální léčba perzistujícího CNS postižení (nejedná se tedy o alternativu systémové terapie ale pouze o přídatnou léčbu zaměřenou na oblast CNS).

Hoelzer (2014)¹⁰

Jedná se o prospektivní multicentrické hodnocení popisující výsledky léčby Burkittova lymfomu intenzivní chemoterapií s rituximabem (u pacientů nad 55 let byl použit režim s redukovanými dávkami chemoterapie).

Komentář Ústavu:

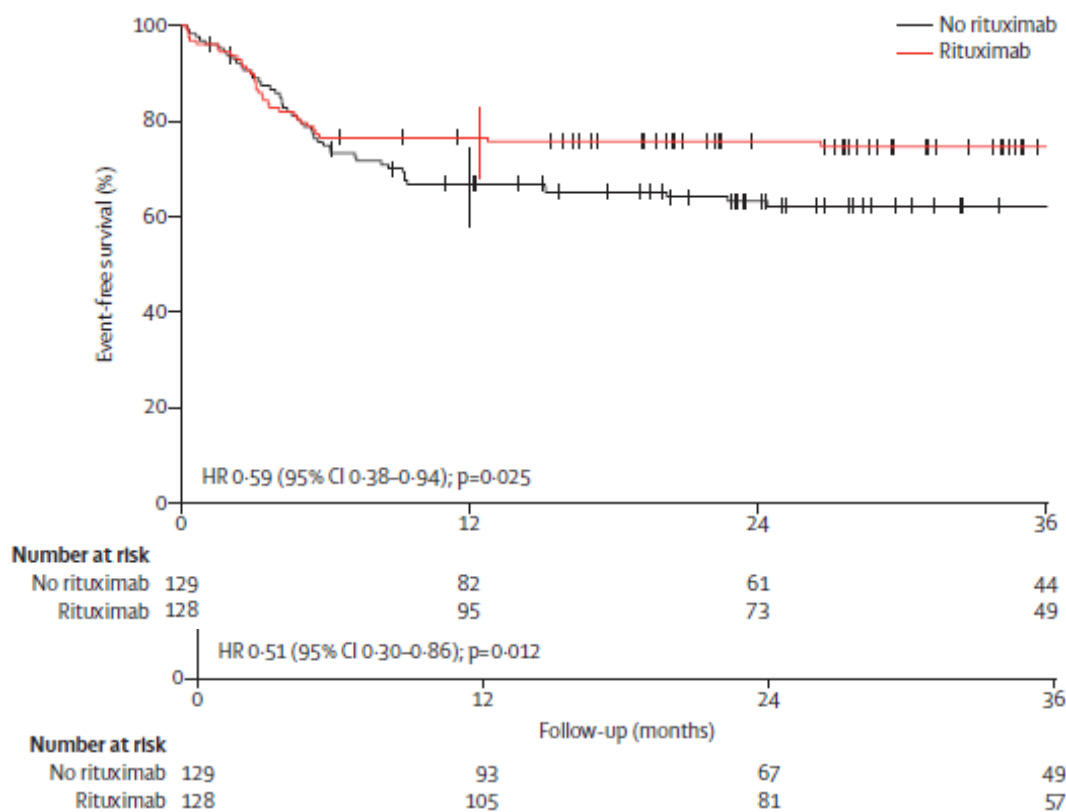
Výsledky studie jsou v souladu s informacemi poskytnutými odbornou společností (dosažení CR v 88 %, OS v pěti letech 80 %, PFS v pěti letech 71 %).

Ribrag (2016)⁹⁵

Jedná se o publikaci pojednávající o randomizované kontrolované nezaslepené studii 3. fáze s dospělými HIV-negativními pacienty s Burkittovým lymfomem, kteří byli na základě rozsahu onemocnění stratifikováni do 3 skupin. Pacienti byli následně randomizováni k léčbě chemoterapií s rituximabem a bez rituximabu.

Při mediánu sledování 38 měsíců (IQR 24-59 měs.) přeživalo bez sledované události EFS (definováno jako doba do změny terapie nebo relapsu či progresu, nebo do smrti z jakékoli příčiny /cokoli nastane nejdříve/) ve 3 letech od randomizace 75% pacientů [95% CI 66-82], zatímco ve skupině bez rituximabu jen 62% pacientů p=0,024.

Mediánů EFS ani OS nebylo dosaženo, nicméně statistickou významnost přínosu rituximabu pro oba sledované parametry nelze zpochybnit:



Výskyt nežádoucích událostí nebyl mezi oběma skupinami významně odlišný. Nejběžnější byly infekce a hematologické nežádoucí události.

Podle názoru Ústavu výsledky studie dostatečným způsobem dokládají přínos přidání rituximabu k terapii Burkittova lymfomu.

Nie (2016)⁹⁶

Jedná se o systematické review a meta-analýzu zaměřenou na zhodnocení přínosu rituximabu v léčbě Burkittova lymfomu. Primárním sledovaným parametrem bylo celkové přežití ve 2 letech. Selekčním kritériím vyhovovala jedna randomizovaná kontrolovaná studie a pět retrospektivních studií (což znamenalo celkem 646 případů - 351 případů léčených kombinací s rituximabem a 295 samotnou chemoterapií). Kombinace chemoterapie s rituximabem se pojila s vyšší četností celkového přežívání ve 2 letech (HR 0,62, 95 % CI 0,45-0,85, P = 0,003), PFS ve 2 letech (HR 0,46, 95 % CI 0,43-0,50, P < 0,001), a vyšší četností dosažení kompletní remise (P = 0,02). Úmrtnost související s terapií se mezi srovnávanými režimy významně nelišila (P = 0,69).

Podle názoru Ústavu z uvedené metaanalýzy vyplývá významný přínos přidání rituximabu k léčbě Burkittova lymfomu pro přežívání pacientů (doloženo pro celkové přežití i přežití bez progresu ve 2 letech), bez zvýšení úmrtnosti související s léčbou.

Shrnutí Ústavu:

S ohledem na výše uvedené (průkaz současným vědeckým poznáním^{8,9,10,96+} absence hrazené terapeutické alternativy) Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci vyhověl.

7) Akutní lymfoblastová leukémie (ALL)

Odborná společnost dále požaduje úhradu rituximabu v léčbě akutní lymfoblastová leukémie z B buněk. Incidenci uvádí jako cca 100 pacientů ročně pacientů s ALL celkem, v 80 % se jedná o B-ALL. Odborná společnost upřesňuje, že dle současných poznatků tvoří ALL s lymfoblastovým lymfomem (LL) jednu jednotku incidence LL v Česku je 10 diagnostikovaných/rok.

Dále odborná společnost zdůrazňuje důkazy o přínosu rituximabu v této požadované indikaci (Thomas, 2010 a Maury, 2016). Dle publikace Thomas, 2010: signifikantní zvýšení podílu pacientů zůstávajících v kompletní remisi (CRD) ve 3 letech z 40 % na 67 % (p 0,002), numerické zlepšení celkového přežití (OS) z 45 % na 61 %, u pacientů mladších 60 let zlepšení jak v CRD (z 38 % na 70 %, p <0,001) tak i v OS (z 47 % na 75 %).

Ve studii Maury, 2016, která byla zaměřena pouze na nemocné mladší 60 let, vedlo zařazení rituximabu do terapie k signifikantnímu snížení rizika události (nedosažení remise, relaps, úmrtí) o 44 % (HR 0,66; 95% CI 0,45 až 0,98; P = 0,04) a výraznému trendu snížení rizika úmrtí o 30 % (HR 0,70; 95% CI, 0,46 až 1,07; P = 0,10). Dále odborná společnost uvádí, že v německé studii GMALL 07/2003 (Hoelzer, 2009) byly porovnány výsledky kohorty 117 pacientů s CD20+ ALL léčené chemoterapií s rituximabem před každým blokem vysokodávkované chemoterapie s kohortou 70 pacientů léčených chemoterapií bez rituximabu. Pacienti léčení chemoterapií s rituximabem dosahovali rychlejší a hlubší molekulární odpovědi v rozhodujícím 16. týdnu léčby (89 % vs. 57 %). Pravděpodobnost setrvalé CR ve 3 letech byla vyšší u pacientů léčených rituximabem + chemoterapií (54 % vs. 32 %). Rozdíl v přežití byl patrný i u pacientů konsolidovaných alogenní transplantací kostní dřeně: OS ve 3 letech 75 % vs. 40 %.

K tomu odborná společnost doplňuje, že rituximab je součástí doporučení pro léčbu ALL/LL v Česku i v zahraničí a že v Česku se jedná o zavedenou praxi, a tudíž nejde o nárůst počtu pacientů.

K požadavku odborné společnosti na úhradu rituximabu rovněž v indikaci akutní lymfoblastové leukémie Ústav uvádí, že již v první hodnotící zprávě tuto indikaci vyhodnotil jako dostatečně podloženou vědeckým poznáním (a to právě na základě studie Thomas, 2010)¹². Ústav dále bere na vědomí informaci odborné společnosti, že akutní lymfoblastová leukémie a lymfoblastový lymfom je nutné brát jako jednu nosologickou jednotku (a tedy i onemocnění s totožným přístupem k terapii).

Podle vyjádření odborné společnosti by se tedy úhrada rituximabu měla vztahovat na cca 90 pacientů ročně.

V případě off-label indikace je dále nutno prokázat naplnění jedné další z podmínek daných ustanovením § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění, a to že se jedná o jedinou možnost léčby nebo o nákladově efektivní léčbu.

V posuzování, zda se jedná o jedinou možnost léčby, pak Ústav v první hodnotící zprávě vycházel ze znění terapeutických doporučení Červené knihy (2016)², kde je rituximab uveden v indukční fázi terapie v následující formulaci: „Zařazení rituximabu ve standardní dávce 375 mg/m² před každý chemoterapeutický blok ALL s >20% expresí antigenu CD20 na leukemických blastech se odráží v rychlejším dosažení molekulární remise a menším procentu relapsů. Dalšími látkami, kterými je v některých

protokolech první fáze indukce intenzifikována, jsou **cyklofosfamid** (300-750 mg/m²), vysokodávkovaný **cytosin arabinosid** (ARA-C) a **etoposid**.“ Proto Ústav vycházel z předpokladu, že v požadované indikaci jsou doporučovanými alternativami rituximabu rovněž cyklofosfamid, cytarabin (cytosin arabinosid) či etoposid (uvedené alternativy jsou hrazené, bez stanoveného indikačního omezení).

Ústav dosud nemá k dispozici aktualizované vydání Červené knihy, avšak k terapii ALL je relevantní vyjádření České hematologické společnosti vložené do spisu dne 28. 11. 2018 (č. j. sukl414356/2018), kde odborná společnostk léčbě ALL konkrétně uvádí: „V případech, kdy leukemické buňky na svém povrchu nesou antigen CD20, je do léčby standardně zařazena aplikace rituximabu. Důkazy o jeho účinku vychází z klinických studií, které dokumentovaly prodloužení trvání remise i zlepšení celkového přežití po jeho inkorporaci do klinických protokolů. Cyklofosfamid, cytarabin či etoposid nepředstavují léčebnou alternativu rituximabu pro intenzifikaci indukční terapie.“

Proto došel Ústav k názoru, že i v indikaci léčby AL leukémie /AL lymfomu jsou režimy s rituximabem jedinou možností léčby.

K tomu Ústav doplňuje, že dle stanoviska odborné společnosti je počet pacientů a ALL/LL vhodných k léčbě rituximabem odhadován na 90 pacientů ročně (80 pac. s ALL a 10 pac. s LL).

K citovaným studiím:

Thomas (2010)¹²

Jednalo se o prospektivní komparativní studii s celkem 282 dospívajícími a dospělými pacienty, kteří byli léčeni buď modifikovaným režimem hyper CVAD (frakcionovaný cyklofosfamid, vinkristin, doxorubicin, dexamethason) s rituximabem nebo pouze režimem hyperCVAD. Do studie byli zařazeni pouze pacienti s Ph-negativní B-prekursorovou ALL, rituximab byl k terapii přidán v případě exprese antigenu CD20 (≥20 %). V souladu s vyjádřením odborné společnosti, u mladších CD20pozitivních pacientů (pod 60 let věku) ve 3 letech sledování přežívalo v kompletní remise i celkově (OS) statisticky významně více pacientů s rituximabem: kompletní remise 70 % versus 30 %, $p = 0,01$, OS 75 % versus 47 %, $P = 0,03$). U starších pacientů se přínos rituximabu projevil pouze na číselných rozdílích, s ohledem na častější úmrtí v kompletní remisi onemocnění ale nebylo dosaženo statistické významnosti (kompletní remise: 45 % versus 50 %, OS 28 % versus 32 %).

Podle názoru Ústavu tedy studie dostatečným způsobem dokládá přínos přidání rituximabu k léčbě, a to zejména u mladších pacientů (s menším rizikem úmrtí z jiných příčin).

Maury (2016)⁹⁷

Jednalo se o prospektivní randomizované hodnocení, do kterého bylo zařazeno celkem 209 pacientů (105 k chemoterapii s rituximabem a 104 k samotné chemoterapii).

Po mediánu sledování 30 měsíců přežívali pacienti léčeni rituximabem déle bez sledované události, EFS, (nedosažení kompletní remise, relaps, smrt), HR 0,66; 95% CI 0,45 až 0,98; $P=0,04$). Četnosti přežívání bez sledované události ve 2 letech dosáhly s rituximabem 65 % (95% CI, 56 to 75) a bez rituximabu 52 % (95% CI, 43 až 63). Též podle multivariantní analýzy se rituximab pojil s delším EFS. Celková incidence závažných nežádoucích účinků s významně mezi skupinami nelišila, ve skupině s rituximabem bylo pozorováno méně alergických reakcí na asparaginázu.

Podle názoru Ústavu tato studie rovněž potvrzuje přínos přidání rituximabu k chemoterapeutickým režimům.

Shrnutí Ústavu:

Z výše uvedených důvodů Ústav tedy nyní považuje za dostatečně prokázané, že imunochemoterapie rituximabem v indikaci ALL/LL je dostatečně podložena vědeckým poznáním (jak bylo již uvedeno v první hodnotící zprávě, viz Thomas, 2010¹²) a je zároveň jedinou lege-artis užívanou léčbou u CD20-pozitivního onemocnění.

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci vyhověl.

8) Vlasatobuněčná leukémie (hairy cell leukemia, HCL)

Odborná společnost požaduje úhradu rituximabu u hairy cell leukémie („v kombinaci s chemoterapií k léčbě relapsu hairy cell leukémie“) a odkazuje na dostupné důkazy: Leclerc, 2015; Gerrie, 2012; Burotto, 2013; Chihara, 2016, na základě kterých uzavírá, že existuje dostatečná míra evidence o efektivitě rituximabu, jak v monoterapii tak v kombinaci s chemoterapií. Incidenci v Česku odborná společnost odhaduje na nejvýše 15 nových pacientů ročně.

Dále odborná společnost doplňuje, že v Česku se jedná o zavedenou praxi, a proto nejde o nárůst počtu pacientů.

K požadavku odborné společnosti Ústav nejprve rekapituluje, že se jedná o off-label indikaci, pro kterou je nutno prokázat (1) že se jedná o terapii dostatečně odůvodněnou současným vědeckým poznáním a zároveň (2a) že tato terapie je jedinou možností léčby nebo (2b) že je nákladově efektivní.

(ad 1): Co se týče dostatečného odůvodnění vědeckým poznáním, Ústav považuje za průkaznou odbornou společností odkazovanou publikaci Chihara, 2016⁹⁸ – podle této studie bylo u pacientů předléčených v první linii samotným kladribinem medián trvání odpovědi po druholiniové sekvenci kladribin-rituximab významně delší než po prvoliniové léčbě samotným kladribinem (72 měsíců oproti „nedosažen“, $P = 0,004$. (takovéto srovnání je srovnáním přínosu první linie a následné druhé linie u každého individuálního pacienta a podle názoru Ústavu prokazuje přínos rituximabu).

Chihara (2016) - komentář Ústavu:

Jednalo se o studii fáze 2, která hodnotila bezpečnost sekvenční terapie kladribinem a následně rituximabem v terapii HCL u 59 dosud neléčených pacientů, 14 pacientů s relabujícím onemocněním a 7 pacientů s HCL „variant“. Rituximab byl podáván s měsíčním odstupem po ukončení 5denní terapie kladribinem, a to v registrované dávce 375 mg/m² jednou týdně, po dobu osmi týdnů.

Kladribin a rituximab byly podávány sekvenčně. V celé skupině léčených pacientů bylo po kladribinu dosaženo negativity minimální reziduální nemoci pouze u 14 % léčených, po následném podání rituximabu bylo dosažení negativity MRN detekováno u 74 % pacientů (ze všech sledovaných). Uvedená skutečnost dokládá přínos rituximabu pro prohloubení odpovědi na léčbu (a tedy opodstatňuje jeho použití v případech, kdy nepřináší léčba kladribinem dostatečný efekt).

Procento pacientů dosahujících kompletní odpovědi po sekvenci kladribin - rituximab bylo vysoké (v primoléčbě i v relapsu 100 %, u HCL „variant“ 86 %). Při mediánu sledování 60 měsíců byla četnost 5letého přežívání bez selhání léčby (FFS) u pacientů dosud neléčených a relabujících 95 % a 100 %, v uvedeném pořadí.

U pacientů předléčených v první linii samotným kladribinem byl medián trvání odpovědi po druholiniové sekvenci kladribin-rituximab významně delší než po prvoliniové léčbě samotným kladribinem (72 měsíců oproti „nedosažen“, $P = 0,004$).

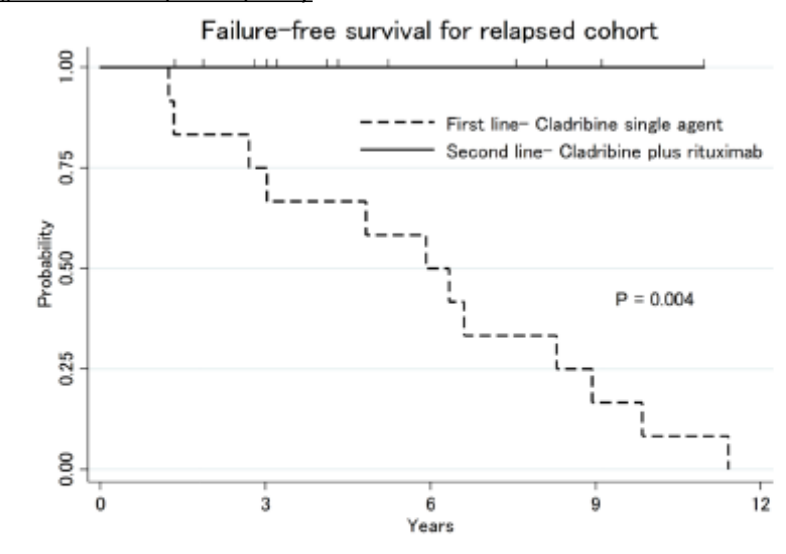


Figure 2.
Failure-free survival in relapsed patients who received cladribine single agent as first line treatment

Je tedy možné uzavřít, že kombinace chemoterapie (kladribinem) se sekvenčně podaným rituximabem je terapií dostatečně podloženou současným vědeckým poznáním.

(ad 2a): V tomto případě Ústav konstatuje, že farmakoekonomické analýzy pro tuto indikaci nebyly žádným z účastníků řízení předloženy (a nákladová efektivita režimu s rituximabem tedy nebyla prokázána).

(ad 2b): Co se týče „jediné možnosti léčby“ zde Ústav vychází z doporučení relevantních pro českou praxi², kde je pro rituximab uvedeno:

Červená kniha str. 129: „Nedosažení remise nebo časný relaps po kladribinu/pentostatinu (< 1 rok): rituximab (375mg/ m² týdně, 4-8 x) nebo interferon alfa 3 mil j s.c. 3x týdně.“

Ze znění Červené knihy je pouze patrné, že rituximab je doporučovaným postupem při nedostatečné účinnosti či relapsu po kladribinu/pentostatinu, přičemž alternativu zde představuje interferon alfa.

K tomu Ústav doplňuje, že v roce 2017 byla publikována souborná práce Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia, na které se podíleli odborníci z USA i z Evropy. K doporučení léčby rituximabem je v uvedené publikaci uvedeno, že v léčbě relapsu mohou být přínosem starší terapeutické postupy (interferon alfa, splenektomie, rituximab) („Treatment at relapse: ... Older therapeutic approaches may still offer benefit (eg. interferon alpha, splenectomy, rituximab).“) – tj. jako další alternativa je uvedena též splenektomie.

Proto Ústavu došel k názoru, že rituximab (či režimy s rituximabem) nepředstavuje (nepředstavují) jedinou možnost terapie vlasatobuněčné leukémie.

K dalším odkazovaným studiím Ústav shrnuje:

Jedná se o odkazy na publikace Thomas (2003), Leclerc (2015), Gerrie (2012), Burotto (2013), ve kterých jsou popisovány výsledky léčby rituximabem u pacientů s vlasatobuněčnou leukémií. S ohledem na malé

počty zařazených pacientů, absenci komparátorové terapie a na retrospektivní charakter tyto důkazy nepřinášejí dostatečně validní důkaz o přínosu rituximabu v léčbě vlasatobuněčné leukémie ve srovnání s alternativní léčbou.

Shrnutí Ústavu:

Z výše uvedených důvodů (nejedná se o jedinou možnost léčby, nebyla doložena nákladová efektivita) Ústav nerozšířil indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na indikaci vlasatobuněčné leukémie. Jelikož se však jedná o terapii podloženou vědeckým poznáním a jelikož (jak uvádí odborná společnost) počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v této indikaci je odhadován pouze na 15 pacientů ročně, Ústav doporučuje, aby těmto pacientům byla léčba rituximabem schvalována revizním lékařem na základě individuální žádosti.

9) Prolymfocytární leukémie z B buněk (B-PLL)

Odborná společnost požaduje rovněž úhradu rituximabu v indikaci B-buněčné prolymfocytární leukémie („v kombinaci s chemoterapií k léčbě prolymfocytární leukémie z B buněk CD20 pozitivní“), velmi vzácného onemocnění s roční incidencí do 5 nových případů v ČR), která má, pokud je léčena samotnou chemoterapií, velmi špatnou prognózu. K tomu odborná společnost odkazuje na publikace popisující výsledky terapie B-PLL režimy s rituximabem, ke kterým se Ústav vyjadřuje níže, a (mimo jiné) shrnuje, že monoterapie rituximabem vede k odpovědi nebo krátkodobé stabilizaci onemocnění, v kombinaci s chemoterapií (různý typ chemoterapie) však bylo dosaženo odpovědi u 79 % nemocných a kompletní remise u 64 % nemocných (což je podstatně více než při samotné chemoterapii). K tomu odborná společnost doplňuje, že terapie rituximabem v této indikaci představuje postup, který je již v praxi aplikován, a tudíž se nejedná o nárůst počtu pacientů.

K požadavku odborné společnosti na rozšíření podmínek úhrady rituximabu o indikaci prolymfocytární leukémie z B buněk (B-PLL) Ústav uvádí následující:

Ze znění aktuálních českých terapeutických doporučení Červené knihy, 2016² vyplývá, že kombinace rituximab + fludarabin + cyklofosfamid je nejúčinnější léčbou první linie, jako možná alternativa je uvedena kombinace bendamustin + rituximab. Další v doporučení zmíněné alternativy jsou fludarabin + cyklofosfamid nebo samotná purinová analoga (což jsou však režimy s nižší účinností), u pacientů s abnormalitami p53 je dále uváděn alemtuzumab (v monoterapii nebo v kombinaci s rituximabem), případně kombinace rituximab + bendamustin + mitoxantron.

Z lokálních přístupů je k úlevě symptomů a usnadnění další léčby uvedena splenektomie nebo ozáření sleziny.

Z doporučených postupů tedy podle názoru Ústavu vyplývá, že pro terapii B-PLL jsou kromě režimů s rituximabem doporučovány rovněž režimy bez rituximabu a rituximab v kombinaci s chemoterapií tedy nepředstavuje jedinou možnost léčby.

K odkazovaným studiím:

Perz (2002)

Ústavu je dostupný pouze abstrakt studie (na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11908720>). Jednalo se o studii analyzující korelaci mezi úrovní exprese antigenu CD20 a účinností rituximabu u osmi pacientů

s refrakterní či relabovanou CLL a dvou pacientů s B-PLL. Korelace mezi expresí CD20 a účinností terapie rituximabem nebyla zjištěna.

Komentář Ústavu: jedná se o studii s velmi malým počtem pacientů s B-PLL, zaměřenou na zjištění případné korelace mezi expresí CD20 a účinností terapie rituximabem, proto není pro toto správné řízení relevantní.

Mourad (2004)

Ústavu je dostupný pouze abstrakt studie (na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15060751>). Jedná se o kazuistiku jednoho pacienta s B-PLL úspěšně léčeného rituximabem. Byla mu podána dávka 375 mg/m² týdně po dobu 4 týdnů, se kterou bylo dosaženo kompletní remise onemocnění.

Komentář Ústavu: jedná se kazuistiku (pouze jednoho pacienta), chybí srovnání s postupem bez podání rituximabu, proto se nejedná o dostatečný důkaz.

Dearden (2012)

Jedná se o článek věnovaný použití protilátek v indikacích T-PLL a B-PLL. K použití rituximabu je zde uvedeno, že u pacientů v dobré kondici je doporučováno zvážit kombinační imunochemoterapii s rituximabem. „Rituximab based chemoimmunotherapy combinations should be considered as frontline therapy for B-PLL, with alemtuzumab used for those presenting with abnormalities of TP53.“

Komentář Ústavu: publikace neprezentuje výsledky studie, ale jedná se o doporučení terapie. Jelikož indikace B-PLL je off-label indikací, pro kterou přípravek dosud nebyl hodnocen ani v registračním řízení, je nutné mít k dispozici objektivně zhodnotitelné údaje o účinnosti a bezpečnosti léčby v požadované indikaci, které však tento článek neposkytuje. Nejedná se tedy o dostatečný důkaz o účinnosti (a bezpečnosti) terapie.

Faderl (2003)

Jedná se o hodnocení terapie kombinací rituximab + alemtuzumab u pacientů s relabovanými lymfoidními malignitami. S indikací prolyfocytární leukémie byl do studie zařazen pouze jeden pacient.

Komentář Ústavu: S ohledem na to, že do studie byl zařazen pouze jeden pacient s PLL a navíc je hodnocena kombinace s alemtuzumabem (který nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění) není odkazovaná studie pro toto řízení relevantní.

Eyre (2017)

Jedná se o zprávu o výsledcích terapie kombinací idelalisib + rituximab u 5 pacientů léčených v klinické praxi ve Velké Británii.

Komentář Ústavu: S ohledem na malý počet zařazených pacientů a absenci srovnání (s výsledky terapie bez rituximabu) i s ohledem na skutečnost, že je popisována léčba kombinace s idelalisibem (který dosud nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění) není odkazovaná studie pro toto řízení relevantní.

Shrnutí Ústavu:

Z výše uvedených důvodů (nejedná se o jedinou možnost léčby, nebyla doložena nákladová efektivita) Ústav nerozšířil podmínky úhrady rituximabu o indikaci prolymfofocytární leukémie z B buněk.

Jelikož se však jedná o CD20-pozitivní proliferaci, pro které je v obecné rovině doložena účinnost rituximabu a jelikož (jak uvádí odborná společnost) počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem v této indikaci je odhadován pouze na 5 pacientů ročně, Ústav doporučuje, aby individuálním pacientům byla o nadále léčbě rituximabem schvalována revizním lékařem na základě individuální žádosti.

10) Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Odborná společnost dále navrhuje doplnit do podmínek úhrady rituximabu též indikaci „II. linie léčby nemocných s imunitní trombocytopenickou purpurou neodpovídajících na I. linii léčby“. Dále se odborná společnost nejprve vyjadřuje ke studii Ghanima, 2017³⁰ a uvádí, že její validita je zpochybňována faktem, že u obou skupin bylo povoleno podávat dlouhodobě kortikosteroidy, což mohlo vést k pozdní odpovědi na podání kortikosteroidů u části nemocných léčených pouze touto terapií, oproti tomu řada nerandomizovaných studií prokázala efekt srovnatelný s podáním trombomimetik, významé jsou i jednoznačně nižší náklady na léčbu. Odborná společnost přikládá doporučené postupy České hematologické společnosti pro ITP.

K tomu odborná společnost dodává, že pro plátce nejde o nárůst počtu nemocných, protože podání rituximabu ve II. linii léčby ITP je již více než 15 let indikací, u které plátci tuto indikaci vzhledem ke garanci odbornou společností hradí.

Rituximab je tedy uveden mezi možnostmi terapie imunitní trombocytopenické purpury, přičemž doporučení jej řadí zejména do druhé linie (po selhání předchozí terapie, viz též „advice“ NICE, 2014⁹⁹): „... A retrospective cohort study [n=105] suggests that there is no difference between rituximab and splenectomy for the composite outcome of death from, hospitalization for, bleeding or infection in adults with immune thrombocytopenic purpura. In children and young people with immune thrombocytopenic purpura, a systematic review (n=352) suggests that rituximab can increase platelet levels. ...“). Na podporu užívání rituximabu doporučení NICE uvádí zejména hlediska pacienta (obvykle je rituximab podáván jako 4týdenní léčebný cyklus, zatímco u jiných léčiv může být nutné kontinuální podávání, ve druhé linii je alternativou splenektomie, se kterou nemusí někteří pacienti souhlasit).

Zařazení rituximabu dle terapeutických doporučení až do následné linie léčby tedy podle názoru Ústavu odpovídá pravděpodobně obdobným výstupům této konzervativní terapie a splenektomie (viz NICE, 2014⁹⁹).

*Ústavu nejsou známy náklady na provedení splenektomie, ale s ohledem na podání České hematologické společnosti z ledna 2018 (č. j. suk19530/2018) Ústav vychází ze skutečnosti, že odborná společnost chápe rituximab **jako alternativu eltrombopagu či romiplostimu u pacientů neodpovídajících na 1. linii léčby.***

Proto Ústav uvažuje o použití rituximabu u takové cílové skupiny pacientů, která odpovídá cílové skupině pacientů vymezené platným indikačním omezením eltrombopagu a romiplostimu (což jsou pacienti po prodělané splenektomii nebo kontraindikovaní k chirurgickému zákroku, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny, cytotoxická a imunosupresivní léčiva).

Stanovení úhrady rituximabu tedy Ústav chápe především jako možnost oddálení dlouhodobé terapie eltrombopagem či romiplostimem (kterou odborná společnost označila za nákladnější postup).

K tomu, zda je terapie rituximabem schopna skutečně oddálit léčbu uvedenými agonisty trombopoetinového receptoru, Ústav dohledal studii Zaja, 2012⁷⁵, což bylo dlouhodobé sledování výsledků

léčby rituximabem u 57 pacientů léčených v Italské klinické praxi, podle které podání 4 dávek rituximabu vedlo k odpovědi trvající v mediánu přes 12 měsíců.

Proto Ústav nahlíží na možnost vložení jednoho 4týdenního cyklu rituximabu jako na možnost oddálení chronické kontinuální terapie agonisty trombopoetinového receptoru, tj. léčby romiplostimem (LP Nplate) nebo eltrombopagem (LP Revolade), v mediánu o jeden rok.

Podáno je cca **700 mg rituximabu (LP MABTHERA)** 4x po týdnu (terapie není kontinuální, pouze jeden 4týdenní cyklus), podle úhrady stanovené v tomto řízení dosahuje maximální úhrada na 700 mg 32 808,62 Kč (na jednu aplikaci) a **131 234,48 Kč na celou kůru** (jeden cyklus léčby), což dle publikace Zaja, 2012⁷⁵ vede k trvání odpovědi v mediánu delší než rok (a dle autorů publikace se podávání rituximabu jeví jako bezpečná léčba: „Three patients (5%) experienced relevant short-term side effects. Two young female patients (19 and 28 years old, respectively) developed after the second administration of SD rituximab, a serum sickness with rapid improvement following treatment discontinuation and a brief course of steroids. A 74-year-old patient developed nearly 1 month after the fourth administration of LD rituximab an interstitial pneumonia with quick recovery after empiric antibiotic and steroid therapy“).

Náklady na **romiplostim (LP NPLATE)** v dávce 1 ampulka týdně: 15 183,36 Kč týdně, **ročně se jedná o 789 534,72 Kč.**

Náklady na **eltrombopag (LP REVOLADE)** v dávce 50 mg denně:

Jedno balení 28 tbl. á 50 mg: 51 016,11 Kč, **ročně se jedná o 665 031,13 Kč** (51 016,11 Kč/28*365).

Podáním rituximabu jsou tedy v prvním roce léčby vynaloženy náklady 131 234,48 Kč (za rituximab) místo 789 534,72 Kč za romiplostim nebo 665 031,13 Kč za eltrombopag.

V základním scénáři se tedy s rituximabem dosáhne úspory okolo 500-650 tisíc Kč.

Pouze pro orientační informaci k tomuto Ústav dodává, že možnost předřazení terapie rituximabem byla hodnocena i v analýze nákladové efektivity platné pro Japonsko (a tedy v analýze nepřenositelné pro náš systém zdravotní péče) se závěrem, že přidání rituximabu do algoritmu terapie vede k menším nákladům a marginálnímu zvýšení účinnosti (Kikuchi, 2015¹⁰⁰).

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že z vyjádření České hematologické společnosti datovaného dnem 3. 1. 2014 (do spisu vloženo dne 9. 1. 2014) vyplývá, že v české terapeutické praxi jsou s rituximabem v této indikaci velmi pozitivní zkušenosti, odborná společnost uvádí prokázanou efektivitu u cca 70 % nemocných a přikládá též publikaci Červinek, 2012, která dokládá dosažení celkové odpovědi u 72 % pacientů léčených rituximabem v následné linii v české klinické praxi.

Shrnutí Ústavu:

S ohledem na uvedené se Ústav jeví stanovení úhrady rituximabu v této off-label indikaci jako terapie oddalující podání následné kontinuální léčby eltrombopagem a romiplostinem v mediánu o jeden rok, a to za cenu nákladů na 4 týdny terapie rituximabem (tj. 168 730,04 Kč), za dostatečně odůvodněné (průkaz účinnosti a bezpečnosti: viz studie Zaja, 2012⁷⁵). Léčba rituximabem představuje postup, kterým se za cenu nákladů cca 170 tis. korun ročně (fixní náklad na 4týdenní cyklus) oddálí v mediánu o jeden rok kontinuální léčba romiplostinem či eltrombopagem, které s sebou nesou roční náklady na terapii cca 789 tis. Kč,

respektive 665 tis. Kč. Vložením jednoho čtyřtýdenního cyklu léčby rituximabem lze tedy předpokládat úsporu nákladů v přibližné výši okolo 500 tisíc Kč (495 až 619 tisíc Kč).

Proto má Ústav za to, že úhrada rituximabu u pacientů po splenektomii či nevhodných ke splenektomii je nákladově efektivní intervencí.

K tomu Ústav doplňuje, že odborná společnost odhadla ve svém podání (č. j. suk141003/2017) počet pacientů vhodných k léčbě rituximabem na 30 pacientů/rok.

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci vyhověl.

11) Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Odborná společnost namítá, že indikace TTP byla Ústavem v minulé hodnotící zprávě vyhodnocena nesprávně a upřesňuje, že je žádáno o úhradu v indikaci „II. linie léčby nemocných s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídajících na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby“.

Odborná společnost vysvětluje, že rituximab je lékem volby u nemocných nereagujících na standardní léčbu a často jde o život zachraňující indikaci (viz přiložená recentní analýza léčby TTP), jedná se o vzácné onemocnění, a navíc o akutní indikaci k léčbě, jelikož jde o život ohrožující onemocnění. Přitom nejde o alternativní léčbu k plazmaferéze (jak Ústav nesprávně vyhodnotil v první finální hodnotící zprávě), ale o lék volby ve II. linii u nemocných neodpovídajících na standardní léčbu.

K uvedené námitce a požadavku odborné společnosti Ústav nejprve upřesňuje, že s ohledem na fakt, že (jak upřesnili odborná společnost) není žádáno o úhradu rituximabu u obecně definované cílové skupiny pacientů s TTP, ale pouze u pacientů nereagujících na standardní terapii plazmaferézami, není pro tuto situaci relevantní srovnání léčby rituximabem s plazmaferézou. K doložení účinnosti rituximabu v indikaci relabující-refrakterní TTP je Ústavu dostupná publikace Scully, 2011⁷⁶, popisující výsledky jednoramenné studie fáze 2 se 40 pacienty a srovnání s 40 historickými kontrolami (bez podání rituximabu). Sledovaným pacientům byly podány celkem 4 dávky rituximabu (375mg/m²). Přínos rituximabu byl patrný zejména pro relaps onemocnění – relabovalo 10 % pacientů léčených rituximabem a to v mediánu za 27 měsíců, zatímco v historické kohortě relabovalo 57 % pacientů, v mediánu za 18 měsíců (p = 0,0011).

Dále, v review a kazuistice Lim, 2015⁷⁷ je k rituximabu v léčbě refrakterních epizod TTP uvedeno, že u všech pacientů léčených rituximabem došlo k úpravě počtu trombocytů do 35 dnů, ale pouze u 78 % kontrol (P < 0,02), že doba do normalizace počtu trombocytů byla kratší (P = 0,03). Kompletní odpovědi bylo dosaženo u 83 až 100 % pacientů s refrakterní TTP.

S ohledem na uvedené má Ústav za to, že pro rituximab byla prokázána vyšší účinnost než pro postup bez rituximabu, což dostatečným způsobem opravňuje jeho použití u akutních epizod TTP refrakterních k plazmaferéze.

KEY POINTS

- Therapeutic plasma exchange and immunosuppressive agents such as steroids and rituximab are the cornerstones of therapy for TTP.
- In patients with refractory or relapsing disease, intensification of immunosuppression using anti-CD20 and/or bortezomib is effective for controlling disease.
- Drugs targeting ultra-large vWF multimers such as caplacizumab and N-acetylcysteine have the potential for diminishing thrombotic consequences of acquired TTP.

K tomu Ústav doplňuje, že podle vyjádření odborné společnosti a jím přiloženého review (Tanhehco, 2017¹⁰¹) jsou základem léčby TTP terapeutická plazmaferéza a imunosuprese látkami jako jsou steroidy nebo rituximab. U pacientů s refrakterním onemocněním je pak doporučována buď intenzifikace léčby pomocí **anti-CD20 protilátky** (rituximab) nebo s použitím bortezomibu (bortezomib však v této indikaci není hrazen a nepředstavuje tedy alternativu použitelnou v klinické praxi) nebo caplacizumab (nehrazen) a N-acetylcystein (v této indikaci nehrazen, dle SPC indikován pouze při onemocnění dýchacích cest).

Na základě rozboru uvedeného review představuje intenzifikace léčby rituximabem v situaci, kdy pacient neodpovídá na plazmaferézu, jedinou potenciálně použitelnou možnost terapie (jelikož bortezomib není v této indikaci hrazen).

K uvedenému Ústav doplňuje, že předpokládaný počet pacientů léčených v této indikaci podle stanoviska České hematologické společnosti (č. j. sukl414356/2018) činí 30 pacientů/rok.

Shrnutí Ústavu:

Z výše uvedených důvodů Ústav nyní považuje za dostatečně prokázané, že v indikaci TTP u pacientů neodpovídajících na plazmaferézu je možné rituximab vyhodnotit jako terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním a (s ohledem na absenci úhrady dalších terapeutických modalit u pacientů, kde je plazmaferéza nedostatečně účinná) jako jedinou alternativu terapie.

S ohledem na výše uvedené Ústav požadavku odborné společnosti na stanovení úhrady rituximabu v předmětné indikaci vyhověl.

Dne **19. 1. 2018** Ústav pod č. j. sukl37415/2018 obdržel doplnění vyjádření ČPFS, ve kterém navrhuje rozšíření indikace pro diagnózu ANCA asociovaných vaskulitid a to především s ohledem na dopad do systému zdravotního pojištění:

P: ...

10) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami:

a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamidu v indukční léčbě použít

b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepřijatelnými nežádoucími účinky či toxicitou

Odborná společnost ČPFS odůvodňuje návrh následovně:

„Pacienti s ANCA asociovanými vaskulitidami mají často relabující onemocnění na léčbě klasickou imunosupresivní léčbou. Relaps pak může být i smrtící. Případně je léčba, zvláště opakovaná reindukční či dlouhodobá léčba udržovací, spojena s již nepřijatelnou toxicitou. Jedinou možností je pak indukční a případně i udržovací léčbě rituximabem. Jde o evidence- based léčebný postup (viz níže uvedené klinické studie publikované v NEJM), který je již zakotven i v doporučeném postupu ČPFS.

Vzhledem k předpokládanému nízkému počtu pacientů vhodných k této léčbě by zdravotní systém nebyl významně finančně zatížen. V minulém roce bylo v ČR rituximabem léčeno u pneumologů 11 nemocných s ANCA asociovanými vaskulitidami s dominujícím plicním postižením. Nejsou zde zahrnuti pacienti, kteří měli i postižení ledvin, případně další systémové postižení, ti jsou léčeni u nefrologů, případně u revmatologů. Vždy bylo žádáno o mimořádnou úhradu rituximabu na paragraf 16, až na jednu výjimku byly všechny žádosti schváleny.

Předpokládáme, že bychom jako pneumologové ročně v rámci ČR takto léčili maximálně 20 pacientů ve výše uvedených indikacích, a to v Centrech pro intersticiální plicní procesy. Pokud bychom přidali i pacienty, kteří jsou léčeni u nefrologů a revmatologů, dle dostupných informací odhaduji počet maximálně na 50/rok na celou ČR.

Nejčastěji relabují pacienti na **udržovací léčbě**, odhadem 50% pacientů. V rámci České republiky bych tento počet odhadovala na 100 pacientů vzhledem k předpokládané celorepublikové roční incidenci 200 pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami, kteří jsou léčeni pneumologem, obvykle v Centrech pro intersticiální plicní procesy. Větší část z nich odpoví na reindukci cyklofosfamidem, cca 80%. Změna udržovací léčby na mykofenolát mofetil zpravidla není efektivnější v zábraně relapsů než azathioprin a navíc pneumolog nemůže navzdory našim opakovaným snahám mykofenolát předepisovat. Předpokládaný počet pacientů na udržovací léčbě mykofenolátem je maximálně 10%. Při opakovaných relapsech na udržovací léčbě a při intoleranci či toxicitě azathioprinu je jedinou účinnou možností rituximab.

Málokdy se objeví relaps na **indukční léčbě** cyklofosfamidem, nebo je léčba cyklofosfamidem nedostatečná (nedokážeme dosáhnout remise), častější je pak nežádoucí toxicita po opakovaném podání cyklofosfamidu. V těchto případech je jedinou možností přechod na rituximab.“

K požadavku odborné společnosti Ústav uvádí následující:

Ústav konstatuje, že v aktuálním SPC léčivého přípravku MABTHERA⁴⁰ je uvedena rovněž indikace „indukce remise u dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA)“, přičemž GPA i MPA spadají pod ANCA-asociované vaskulitidy. K tomu Ústav doplňuje, že odborná společnost nežádá o úhradu rituximabu pro obecnou indikaci (skupinu pacientů) uvedenou v SPC⁴⁰, ale o úhradu rituximabu jakožto záchranné terapie (při selhání či nemožnosti použití standardní terapie).

K důkazům týkajících se rituximabu u vaskulitid (včetně ANCA-asociovaných vaskulitid) obecně se vyjadřuje review Taha, 2017¹¹⁶, kde jsou zmíněny zejména výsledky studií RAVE a RITUXVAS (věnované ANCA-asociovaným vaskulitidám).

Použití rituximabu u ANCA-asociovaných vaskulitid, a to jak v indukční fázi léčby, tak i v udržovací léčbě, se konkrétně věnuje review Jones, 2014¹¹⁷.

Jelikož však odborná společnost ve svých podmínkách úhrady jasně formulovala jednotlivé situace, pro které požaduje úhradu rituximabu jakožto záchranné terapie, Ústav považuje za vhodné se k oběma specifikovaným situacím vyjádřit zvlášť:

1) ad indukční terapie ANCA asociovaných vaskulitid (u pacientů s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamid v indukční léčbě použít)

Relevantní pro tuto indikaci jsou odbornou společností odkazované publikace Jones, 2010 a Stone, 2010; důkazy evidence-based medicine pro rituximab jsou k dispozici pro srovnání léčby rituximabem a cyklofosfamidem.

Publikace Jones, 2010¹⁰² pojednává o výsledcích studie RITUXVAS, která u dosud neléčených pacientů sledovala rozdílnou indukční léčbu (rituximab – u 33 pacientů, nebo cyklofosfamid – u 11 pacientů) s ANCA-asociovanou vaskulitidou s renálním postižením. Tato studie popsala, že u obou skupin pacientů bylo dosaženo v obdobném procentu dlouhodobé remise (76 % respective 82 %, $p=0,68$), obdobné četnosti výskytu závažných nežádoucích účinků (42 % respective 36 %, $p=0,77$) i obdobné četnosti úmrtí (18 % respective 18 %, $p=1,00$). K této studii Ústav uvádí, že je možné ji vyhodnotit jako podpůrný (s ohledem na malý počet pacientů) důkaz o účinnosti rituximabu též pro pacienty nevhodné k léčbě cyklofosfamidem, dle četnosti úmrtí se jedná o obdobně účinné terapie.

Publikace Stone, 2010¹⁰³, pojednává o srovnání výsledků léčby rituximabem a cyklofosfamidem celkem u 197 ANCA-positivních pacientů s Wegenerovou granulomatózou nebo mikroskopickou polyangiitidou. U podskupiny pacientů s relabujícím onemocněním se rituximab jevil jako účinnější – indukce remise bylo dosaženo u 67 % pacientů (34 z 51) léčených rituximabem a 42 % (21 z 50) pacientů z kontrolní skupiny s cyklofosfamidem ($p=0,01$).

Ústav má tedy za to, že rituximab v léčbě pacientů s ANCA-asociovanou vaskulitidou (obecně) je možné považovat za terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním, jejíž výsledky jsou srovnatelné s výsledky dosahovanými s cyklofosfamidem.

V tomto specifickém případě má Ústav též za to, že pokud se v průběhu indukční léčby projeví rezistence na standardní terapii (cyklofosfamid+kortikoidy) je racionálním přístupem změnit terapii na obdobně účinný rituximab (který má však jako anti-CD20 monoklonální protilátka zcela jiný mechanismus účinku než cyklofosfamid, a proto se nepředpokládá zkřížená rezistence k léčbě).

Ústav tedy považuje rituximab v indukční léčbě ANCA asociovaných vaskulitid za terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním.

2) ad udržovací terapie ANCA asociovaných vaskulitid (u pacientů s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu

použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou)

Relevantní pro tuto indikaci je odbornou společností odkazovaná publikace Guillevin, 2014¹⁰⁴, která poskytuje důkazy evidence-based medicine pro srovnání léčby rituximabem a azathioprinem.

Jednalo se o randomizovanou studii s celkem 115 pacienty, kteří byli po indukční léčbě kombinací cyklofosfamid+glukokortikoid randomizováni k léčbě rituximabem (500 mg ve dnech 0, 14, a následně v 6., 12. a 18. měsíci) a azathioprinem (denně do 22. měsíce). Primárním sledovaným parametrem byl kompozitní parametr (a) četnosti výskytu velkého relapsu (obnova aktivity onemocnění či její zhoršení, zasažení nejméně jednoho vitálního orgánu) a (b) četnosti výskytu život ohrožující události spojené s onemocněním.

Ve 28. měsíci došlo k velkému relapsu u 17 pacientů léčených azathioprinem (29 %) a pouze u 3 pacientů s rituximabem (5 %) (HR 6,61; 95% CI 1,56 – 27,96; P=0,002).

Frekvence výskytu závažných nežádoucích událostí byla v obou skupinách obdobná (P=0,92).

Proto má Ústav za to, že studie dostatečným způsobem dokládá noninferitní účinnost a srovnatelnou bezpečnost rituximabu se standardně užívaným azathioprinem.

S ohledem na rozdílný mechanismus účinku pak nelze předpokládat, že by rezistence na započatou léčbu azathioprinem mohla významnějším způsobem ovlivnit účinek rituximabu (při switchi terapie). Ústav tedy považuje rituximab v udržovací léčbě ANCA asociovaných vaskulitid za terapii dostatečně podloženou vědeckým poznáním.

Následně Ústav zjišťoval postavení rituximabu dle současných doporučení. Odborná společnost Ústavu poskytla odkaz na doporučení „Granulomatóza s polyangiitidou“, (Lošťáková, 2016) a Ústavu je k dispozici též publikace Pneumologie (Kolek a kol., 2017)¹⁰⁵.

Shrnutí léčby u ANCA-asociovaných vaskulitid je přehledně prezentováno ve formě tabulky v publikaci Pneumologie, a to následovně (viz Tabulka 25.11 „Léčba ANCA asociovaných vaskulitid, principy“)

Stadium	Léčebné doporučení		Poznámky
	Navození remise	Udržení remise	
Lokalizované onemocnění	Cotrimoxazol +/- kortikoidy	Cotrimoxazol +/- kortikoidy	
Generalizované onem. neohrožující orgány	Metotrexát +/- kortikoidy	Metotrexát +/- kortikoidy	
Generalizované onemocnění ohrožující orgány	Pulzní léčba cyklofosfamidem (CPH) + kortikoidy	Azathioprin + kortikoidy, při intoleranci azathioprinu možno mykofenolát mofetil*, metotrexát*, leflunomid*	Další možnosti v případě absence odpovědi: IVIG*, Mykofenolát mofetil, 15 – deoxyspergualin*, ATG (anti-thymocytární globulin)*,
Těžká vaskulitida ledvin	CPH + kortikoidy + plazmaferéza	Azathioprin + kortikoidy	

<i>Difuzní alveolární hemoragie</i>	<i>Vysoké dávky CPH + pulzní léčba metylprednisolonem CPH + kortikoidy + plazmaferéza</i>	<i>Azathioprin + kortikoidy</i>	<i>infiximab*, rituximab</i>
-------------------------------------	---	---------------------------------	------------------------------

* mykofenolát mofetil – hrazen pouze v rámci kombinované imunosupresivní terapie v indikaci profylaxe rejekce štěpu

* metotrexát – ve formě inj. roztoku hrazen pouze u revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy a psoriatické artritidy, ve formě tablet bez indikačního omezení „P“; ve formě tablet

- ve formě tablet nemá stanovené indikační omezení, dle SPC u artritid, psoriázy, a u akutní lymfatické leukémie – použití u ANCA vaskulitid není dle SPC indikováno a nelze jej tedy předpokládat

* leflunomid – hrazen pouze u revmatoidní artritidy a psoriatické artritidy

* 15-deoxyspergualin – (L04AA19) není v ČR registrován

* ATG (L04AA04) – nemá stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění

* intravenózní imunoglobulin (J06BA02) – není hrazen v indikaci ANCA vaskulitid

* infliximab (L04AB02) – hrazen pouze v indikacích revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, psoriázy, Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy

Ze znění terapeutických doporučení ČPFS tedy vyplývá, že v indikaci ANCA asociovaných vaskulitid s plicním postižením není u pacientů nereagujících na standardní léčbu (tj. kortikoidy + cyklofosfamid v indukci nebo na kortikoidy + azathioprin v udržovací léčbě) nebo nevhodných ke standardní léčbě z důvodu toxicity, není k dispozici žádná jiná hrazená alternativa léčby.

K tomu Ústav doplňuje, že ČPFS předpokládá počet rituximabem léčených pacientů takto:

„V minulém roce bylo v ČR rituximabem léčeno u pneumologů 11 nemocných s ANCA asociovanými vaskulitidami s dominujícím plicním postižením. ... Předpokládáme, že bychom jako pneumologové ročně v rámci ČR takto léčili maximálně 20 pacientů ve výše uvedených indikacích, a to v Centrech pro intersticiální plicní procesy. ... Pokud bychom přidali i pacienty, kteří jsou léčeni u nefrologů a revmatologů, dle dostupných informací odhaduji počet maximálně na **50/rok** na celou ČR.“

Proto Ústav zařadil do indikačního omezení též indikaci terapie ANCA-asociovaných vaskulitid, a to v následujícím znění (na základě doporučení doplněna formulace „generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány“):

„S

P:

- u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (s generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):

a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamid v indukční léčbě použít

b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou“

Ústav dne **23. 7. 2018** založil do spisu žádost o odborné stanovisko, č. j. sukl286670/2018, adresovanou České hematologické společnosti ČLS JEP. V žádosti Ústav od České hematologické společnosti požadoval zejména odborný odhad počtu pacientů v nových indikacích, pro které bylo použití rituximabu vyhodnoceno jako dostatečně podložené vědeckým poznáním, a stanovisko k alternativám léčby k některým indikacím za skupinu CD20pozitivních hematologických malignit.

Dne **30. 7. 2018** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady, č. j. sukl292082/2018.

Dne **28. 11. 2018** Ústav založil do spisu pod č. j. sukl414356/2018 odborné stanovisko České hematologické společnosti ČLS JEP ze dne 11. 11. 2018 vypracované na žádost Ústavu (která byla vložena do spisu dne 23. 7. 2018).

Na otázky Ústavu odborná společnost poskytla následující odpovědi:

Dotaz na odhadované počty pacientů - indikace	Odpověď ČHS
Monoterapie folikulárního lymfomu	40 pacientů/rok
Kombinační terapie folikulárního lymfomu, 2. linie	50 pacientů/rok
Terapie primárního lymfomu CNS (typu DLBCL)	40 pacientů/rok
Kombinační terapie relapsu DLBCL	70-100 pacientů/rok
MALT lymfom GIT	20 pacientů/rok
Lymfom typu MZL v nesplenických „minoritních“ lokalizacích	40 pacientů/rok
TTP (trombotická trombocytopenická purpura)	30 pacientů/rok

Zároveň se odborná společnost vyjádřila rovněž k alternativám léčby rituximabu zejména v indikacích 1. relapsu folikulárního lymfomu, v léčbě lymfomu typu MZL v nesplenických „minoritních“ lokalizacích, v léčbě ALL a Burkittova lymfomu.

Stanovisko odborné společnosti Ústav zohlednil při posuzování možnosti rozšíření podmínek úhrady o požadované indikace jednotlivých identifikovaných hematologických onemocnění, podrobněji viz část „Stanovení podmínek úhrady“.

Dne **6. 5. 2019** Ústav vložil do spisu aktualizované cenové reference a podklady pro stanovení základní úhrady, č. j. sukl110145/2019.

Dne **20. 6. 2019** Ústav pod č. j. sukl149081/2019 vydal druhou finální hodnotící zprávu (dále též „2. FHZ“) ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl149082/2019. Současně byli účastníci řízení 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 obdržel Ústav níže uvedené podání účastníka Roche.

Ústav dne **2. 7. 2019** pod č. j. sukl180901/2019 obdržel vyjádření účastníka řízení Roche, ve kterém mimo jiné odkazuje na předešlá vyjádření a dále upozorňuje na následující skutečnosti:

1)

Účastník řízení Roche upozorňuje, že hloubkovou revizi je nutno provádět ve společném řízení pro celou referenční skupinu, resp. pro celou skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02), neboť tento požadavek výslovně vyplývá z ustanovení § 39l odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění, jakož i z ustanovení § 39c odst. 1 věty třetí téhož zákona.

Ústav k tomu uvádí, že hloubkovou revizi vždy zahajuje na referenční skupinu, respektive skupinu v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s tím, že do referenční skupiny zařazuje pouze léčivé přípravky, které ke dni zahájení řízení lze považovat za zaměnitelné, a mají úhradu ze zdravotního pojištění, tj. které jsou uvedené v Seznamu cen a úhrad. Smyslem revize úhrad je totiž přehodnocení stavu úhrad, zda již z důvodu komplexního hodnocení nebo z důvodu dosažení úspor prostředků veřejného zdravotního pojištění nebo zajištění plně hrazeného léčivého přípravku dle přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Předmět řízení je tak přesně daný, a to k datu zahájení správního řízení, a do revize o změně výše a podmínek úhrady nelze zahrnout léčivé přípravky, které jednak nelze považovat za zaměnitelné, a které rovněž ke dni zahájení řízení nemají stanovenou úhradu, nebo kterým byla stanovena úhrada, v jiném správním řízení, až po zahájení daného revizního řízení. K uvedenému se již ve své rozhodovací praxi vyjádřilo i ministerstvo zdravotnictví, které konstatovalo, že samotné nezařazení léčivých přípravků do revizního správního řízení nezakládá nezákonnost napadeného rozhodnutí ani nevede ke zneplatnění celého správního řízení. To však platí pouze v případě, že je ze spisu jasně přezkoumatelné, že toto nezařazení nemá na výsledek správního řízení žádný vliv (např. pokud ze spisu jasně a přezkoumatelně vyplývá, že cenovou referenci Ústav prováděl skutečně se všemi v zásadě terapeuticky zaměnitelnými léčivými přípravky, tedy i s těmi, které neposuzoval v předmětném správním řízení). Ústav pro úplnost uvádí, že z dokumentu „FU_rituximab_1q2019_SUKLS209318_2013“ vloženého do spisové dokumentace k datu vydání třetí finální hodnotící zprávy jasně plyne, že cenová reference zahrnuje všechny v zásadě terapeuticky zaměnitelné přípravky s obsahem rituximabu.

2)

Účastník Roche dále upozorňuje, že ani léčivý přípravek, podle kterého Ústav v předmětném dokumentu stanovil výši základní úhrady celé skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků s obsahem léčivé látky rituximab (RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X10ML), není zařazen do revizního řízení. Proto má účastník za to, že postup Ústavu porušuje povinnost zajistit prostředí pro podnikání a jinou hospodářskou činnost zajišťující rovnost podmínek soutěže v tržním prostředí ve smyslu shora citovaného závěru Ústavního soudu, uvedeného v nález ze dne 17. dubna 2018, sp. zn. III. ÚS 2332/16. Dle účastníka Roche v důsledku tohoto postupu dojde k paradoxní situaci, že dokonce i léčivý přípravek, podle kterého Ústav stanovil výši základní úhrady celé skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, bude mít výši úhrady zcela jinou, než odpovídá závěrům této hloubkové revize.

Ústav k tomuto uvádí, že pro stanovení základní úhrady jako referenční přípravek byl vybrán léčivý přípravek RIXATHON 100 MG, přičemž zákon o veřejném zdravotním pojištění pro výběr referenčního přípravku stanovuje kritérium, aby takový přípravek byl v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky zařazenými do posuzované referenční skupiny, a nevyžaduje, aby na referenční přípravek bylo zároveň vedeno správné řízení. Ústav zde poznamenává, že v souladu s ustanovením § 39i odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění je povinen zahájit řízení o změně stanovené výše a podmínek úhrady těch léčivých přípravků, u kterých stanovená výše úhrady neodpovídá základní úhradě, nebo které mají podmínky úhrady neodpovídající podmínkám úhrady stanoveným v revizním řízení.

3)

Dále účastník Roche upozorňuje, že ani léčivý přípravek, na který Ústav odkazuje v souvislosti se zajištěním požadavku na plnou úhradu některého z terapeuticky zaměnitelných přípravků ze skupiny č. 117 zákona o veřejném zdravotním pojištění (RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML), není zařazen do revize. V důsledku této skutečnosti dochází k přímému rozporu se závěry, které přijal Ústavní soud v nálezu ze dne 29. ledna 2019, sp. zn. Pl. ÚS 43/17, jakož i se závěry, které přijal Ústavní soud v nálezu ze dne 17. dubna 2018, sp. zn. III. ÚS 2332/16.

Ústav k této námitce účastníka Roche konstatuje, že v posuzované skupině je zajištěn plně hrazený léčivý přípravek, např. přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML určený k léčbě non-Hodgkinských lymfomů. Pokud by tomu tak nebylo, Ústav by byl v souladu s ustanovením 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění povinen základní úhradu navýšit, respektive rozhodnutím upravit úhradu tak, aby nejméně nákladný léčivý přípravek ze skupiny posuzovaných léčivých přípravků byl plně hrazen. K žádnému tvrzenému rozporu s judikaturou Ústavního soudu tak nedochází, když i ve zmiňovaném nálezu Ústavního soudu III. ÚS 2332/16 je uzavřeno, že „Zákonné pravidlo, že z veřejného pojištění má být plně hrazen nejméně jeden léčivý přípravek z určité skupiny léků, je třeba ústavně konformně interpretovat tak, že musí být zohledňovány pouze léčivé přípravky, které jsou terapeuticky zaměnitelné, takže přitom nedochází k neodůvodněnému rozlišování mezi různými skupinami pacientů. Jiný postup je v rozporu s čl. 4 odst. 3 a 4 Listiny.“

4)

V tomto bodě účastník Roche opětovně odkazuje na výše uvedená rozhodnutí Ústavního soudu s tím, že je nutné stanovit základní úhradu tak, aby byla zajištěna plná úhrada některého z přípravků terapeuticky zaměnitelných, a že nelze odkázat na úplnou úhradu léčivého přípravku VECTIBIX 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML, když tento přípravek není terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky obsahujícími léčivou látku rituximab. Pokud jde o odkaz na přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML, účastník řízení Roche uvádí, že Ústav nedostal své povinnosti ověřit, zda u tohoto přípravku je reálný předpoklad, že bude fakticky dostupný na trhu v České republice a dále nedostal své povinnosti posoudit veřejný zájem, a nedostal ani své povinnosti ověřit další zákonné požadavky, vztahující se k tomuto přípravku.

Ústav konstatuje, že dikce ustanovení § 39c odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ohledně dostupnosti referenčního přípravku byla zcela naplněna a dále poznamenává, že případná budoucí nedostupnost přípravku by byla řešena v rámci zahájení řízení ex offio v souladu se zákonem o veřejném zdravotním pojištění.

Nález Ústavního soudu sp. zn. Pl. ÚS 43/17 se týkal primárně presumpce dostupnosti v případě léčivých přípravků, o jejichž nejvyšší ceně výrobce nebo úhradě bylo uzavřeno písemné ujednání, kdy takové léčivé přípravky se vždy považují za dostupné na trhu v České republice.

Ústav dále uvádí, že požadavek na posouzení veřejného zájmu, který je součástí každého řízení vedeného před Ústavem a jenž je jedním ze základních zásad správního řízení podle ustanovení § 2 odst. 4 správního řádu, v řízení o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků klade vysoké nároky na správní uvážení rozhodujícího orgánu, který musí rozhodnout, resp. zohlednit veřejný zájem tak, aby dostál rovnováhy mezi požadavkem na zajištění kvality a dostupnosti hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění v souladu s ustanovením § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav uvádí, že zákon o veřejném zdravotním pojištění umožňuje, aby v rámci jedné a téže skupiny léčivých látek uvedené v příloze č. 2 tohoto zákona, byla plná úhrada zajištěna pro více léčivých přípravků. Využití této možnosti je nezbytné v případech, kdy léčivé přípravky náležející do jedné skupiny léčivých látek vymezené v příloze č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění tvoří homogenní skupinu vzájemně terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků, ale jedná se o více heterogenních skupin léčivých přípravků patřících do odlišných referenčních skupin, které jsou určeny k léčbě naprosto rozdílných onemocnění. S ohledem na právo na bezplatnou zdravotní péči garantované článkem 31 Listiny základních práv a svobod v takových případech nelze při stanovení výše a podmínek úhrady léčivých přípravků poukazovat na existenci jiného plně hrazeného léčivého přípravku z téže skupiny léčivých látek uvedené v příloze č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, jestliže tento slouží k léčbě zcela jiného onemocnění než léčivé přípravky, o kterých je rozhodováno.

Léčivá látka rituximab je zařazena do skupiny č. 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění (cytostatika - monoklonální protilátky). V této skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění je zajištěn alespoň jeden plně hrazený dostupný přípravek. Jedná se např. o léčivý přípravek VECTIBIX 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Ústav nerozporuje tvrzení účastníka Roche, že léčivý přípravek VECTIBIX 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML (určený k léčbě kolorektálního karcinomu) je terapeuticky nezaměnitelný s léčivými přípravky s obsahem rituximabu. Obecné tvrzení Ústavu uvedené v druhé finální hodnotící zprávě, že tento přípravek (VECTIBIX) je plně hrazený, je však pravdivé a Ústav na něm nadále trvá. Tuto skutečnost lze ověřit i dle recentního Seznamu hrazených přípravků (maximální cena pro konečného spotřebitele (MFC) 10 240,14 Kč a maximální úhrada ze zdravotního pojištění (UHR1) 11 498,17 Kč). Plně hrazeným přípravkem ve skupině č. 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění je však dále přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML, který je terapeuticky zaměnitelný s posuzovanými léčivými přípravky s obsahem rituximabu (přípravky určené k léčbě stejného onemocnění, stejné cílové skupiny pacientů: non-Hodgkinské lymfomy). Proto Ústav při stanovení základní úhrady v předmětném správním řízení nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav závěrem uvádí, že systém veřejného zdravotního pojištění je limitován objemem finančních prostředků na úhradu zdravotní péče, který se získává na základě povinnosti platit pojistné na všeobecné zdravotní pojištění. Tento limitující faktor je přímo obsažen v čl. 31 větě druhé Listiny základních práv a

svobod, která hovoří, že: „...Občané mají na základě veřejného pojištění právo na bezplatnou zdravotní péči a na zdravotní pomůcky za podmíněk, které stanoví zákon.“ Právo na bezplatnou zdravotní péči tedy není zajištěno v absolutně v plném neomezeném rozsahu, ale je limitováno zákonem, konkrétně ustanoveními zákona o veřejném zdravotním pojištění.

5)

Účastník řízení Roche znovu upozorňuje, že stanovení základní úhrady je nepřezkoumatelné, když přepočten cen jednotlivých léčivých přípravků zjištěných v zemích Evropské unie je založen na odpočtech přírážek za obchodní výkony (marží), které nejsou podloženy žádnými důkazy o konkrétní výši těchto marží, a není zřejmé, zda by (při použití správné výše marží) základní úhrada nebyla vypočtena zcela jinak (tj. například zda by rozhodnou nebyla cena jiného přípravku či zda by základní úhrada nebyla vypočtena jiným způsobem) a v jiné výši. Dle účastníka Roche postup Ústavu, pokud jde o vypořádání námítky ohledně nesprávného odpočtu přírážky u přípravků, jejichž není držitelem (např. TRUXIMA), představuje zásadní porušení práva na spravedlivý proces, a znemožňuje účastníku řízení účinně hájit svá práva, když Ústav požaduje důkazy, které jsou pro účastníka řízení neobstaratelné (když není držitelem registrace těchto přípravků), ačkoliv sám výši skutečně uplatněné přírážky neprokázal. Dle účastníka Roche Ústav nemůže důkazní břemeno přenášet na účastníky řízení, když sám rozhodné skutečnosti (tj. výši přírážky daného přípravku) neprokázal, kdy Ústav má navíc možnost vyzvat držitele registrace daného přípravku, aby poskytl informaci o výši přírážky v dané zemi (např. o výši přírážky přípravku TRUXIMA ve Velké Británii) a tím zjistit skutkový stav, o němž nejsou důvodné pochybnosti. Naproti tomu účastník řízení Roche nemá možnost obstarat Ústavem uváděný typ důkazního prostředku, když není držitelem registrace daného přípravku (např. TRUXIMA). Účastník řízení Roche upozorňuje, že řešení otázky správného odpočtu výše přírážek/marží se zásadním způsobem týkají závěry, k nimž dospěl Nejvyšší správní soud v rozsudku ze dne 25. října 2018, č. j. 10 As 190/2018.

K tomu Ústav uvádí, že trvá na svém vyjádření ve 2. finální hodnotící zprávě ze dne 20. 6. 2019, a dále uvádí, že účastník řízení nebyl nijak zkrácen na svých právech. Ústav postupoval přezkoumatelně a v souladu s Metodikou, a vzhledem k tomu, že účastník řízení nepředložil důkazy o ceně léčivého přípravku TRUXIMA ve Velké Británii, nezohlednil Ústav vyjádření účastníka řízení.

Dále Ústav uvádí, že potvrzení regulačních autorit, na které účastník řízení odkazuje, představují obecná tvrzení, která neprokazují skutečné výše přírážek nebo marží, ani neuvádějí konkrétní ceny výrobce, popř. skutečnost, že Ústavem nalezená cena a následný přepočten na cenu výrobce nejsou správné, pouze potvrzují skutečnosti, které jsou Ústavu známy a reflektovány při přepočtech cen. Skutečnost, že výše marží nejsou regulované a pevně stanovené, dle Ústavu neznamena, že hodnoty, ze kterých Ústav vychází, jsou chybné. Předložené dokumenty potvrzují skutečnost, že sazby přírážek nejsou autoritami regulovány. Potvrzení zahraničních autorit nelze interpretovat jinak, než že obchodní přírážka je v nějaké výši realizována, ale konkrétní výši obchodní přírážky autority v daném případě neznají. Z těchto obecných vyjádření tedy nelze dovodit, že by výše Ústavem uplatněné sazby byla v konkrétním případě nesprávná nebo rozporovaná konkrétní, odlišnou hodnotou. Ústav uvádí, že účastník řízení předložil důkazy o výších cen výrobce léčivých přípravků MABTHERA ve Švédsku a v Dánsku, jak je uvedeno dále, avšak v případě dalších zemí účastník řízení pouze rozporuje hodnoty použité Ústavem, ale nepředložil potřebné důkazy, které by prokázaly jinou výši uvedením konkrétních hodnot. Ústav proto nezohlednil vyjádření účastníka

řízení a postupoval v ostatních případech při přepočtu nalezené ceny dle Metodiky, která srozumitelně a přezkoumatelně uvádí zdroj i způsob přepočtu.

A)

Dle účastníka Roche zdroj ÖBIG z roku 2006 nelze považovat za důkaz prokazující výše marží/přirážek u konkrétních léčivých přípravků v rozhodném období, neboť z dokumentu ÖBIG z roku 2006 je zřejmé, že skutečnou výši přirážek za obchodní výkony, uplatňovanou u předmětných přípravků, dokument ÖBIG vůbec neobsahuje a nemůže proto představovat jakoukoliv oporu pro tvrzení o výši přirážky za obchodní výkony u předmětných přípravků v daných zemích EU. Z dokumentu ÖBIG z roku 2006 je zřejmé, že výše přirážky za obchodní výkony byla u různých přípravků zcela odlišná, a proto tento dokument uvádí toliko odhad průmyslu o přibližné průměrné výši marže.

Ústav k námitce účastníka řízení, že dokument z roku 2006 nemůže v žádném případě dokazovat skutečnou výši přirážky za obchodní výkony v rozhodném období, Ústav cituje rozhodnutí Ministerstva č. j.: MZDR2099/2013, sp. zn. FAR: L7/2013, kde je mimo jiné uvedeno: „K otázce marží, z nichž některé jsou stanoveny již od roku 2006, odvolací orgán setrvává na závěrech ze své ustálené rozhodovací praxe. Státem stanovená regulace marží či obchodních přirážek v zemích Evropské unie je neměnnou součástí zdravotního systému po několik let a není předmětem každoroční revize. Je tedy zřejmé, že některé údaje o maržích mohou být neměnné od roku 2006. Odvolatel v průběhu řízení nepředložil žádné důkazy, které by zpochybňovaly informace Ústavu o maržích pro léčivé přípravky v zemích Evropské unie, aby tak vyvrátil tvrzení Ústavu o těchto maržích. Z vyjádření Ministerstva k dataci zdroje přepočtů nalezených cen z roku 2006 lze analogicky odvodit, že samotné datum zdroje nelze bez předloženého důkazu nesprávnosti zjištění Ústavu ze strany účastníka řízení považovat za překážku, která by bránila použití takového zdroje. Vzhledem ke zjišťování podkladů pro rozhodnutí u každého správního řízení, které Ústav vede, je obeznámen s cenotvorbou v jednotlivých státech Evropské unie, přičemž ne vždy jsou přirážky a marže regulované, a nelze tak vycházet ze zákonem daných hodnot. Z tohoto důvodu Ústav využívá průměry a odhady přirážek a marží, přičemž účastníci řízení mohou Ústavu předložit důkaz o reálné výši obchodních přirážek či marže a hodnoty zjištěné Ústavem uplatněným způsobem vyvrátit. Samotná maximální cena v České republice představuje nejvyšší možnou hodnotu cenu výrobce, z praxe však vyplývá, že tato cena není vždy uplatněna v plné výši, proto i v případě, že by výše marží a přirážek byly ve všech státech Evropské unie regulované, neznamenaloby to nutně, že budou uplatněny vždy v plné výši. Ústav při stanovení maximální ceny a úhrady musí dle zákona o veřejném zdravotním pojištění vycházet z cen výrobce, tuto podmínku Ústav naplňuje přepočtením nalezených cen na ceny referenční dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční, kde deklaruje způsob a zdroj přepočtu. Prohlášení místních autorit, na která účastník řízení odkazuje, potvrzují skutečnosti, které jsou Ústavu známy a reflektovány při přepočtech cen.

B) „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“

K tomu Ústav uvádí, že dopis Dánské agentury pro léčiva z 23. ledna 2019 neprokazuje opak zjištění Ústavu v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění, jelikož ve vyjádření není přímo uvedena rozdílná výše dané přirážky. Dánská agentura pro léčiva uvádí, že nemá informace o obchodních přirážkách a rovněž informace o přirážce ve výši 6,5 %, jedná se tedy o vyjádření ve smyslu, že tato agentura nyní průměrnou výši přirážek s hodnotou 6,5 % nezná a ani ji žádným způsobem nezjišťuje. To však neimplikuje, že nyní výše přirážky není 6,5 %, tedy že by agentura údaj používaný Ústavem

vyvracela, jedná se pouze o konstatování, že jiná výše přírážky není známa. Ústav dále uvádí, že účastník řízení přeložil důkazy o výších cen výrobce léčivých přípravků MABTHERA, jak je uvedeno dále, v případě ostatních přípravků Ústav postupoval při přepočtu nalezené ceny dle Metodiky, která srozumitelně a přezkoumatelně uvádí zdroj i způsob přepočtu, jelikož nebyly předloženy další důkazy o rozdílných výších cen výrobce.

ad 6) Důkazy o cenových referencích

Dánsko

Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, která je datována ke dni 17. 4. 2019, prokazuje cenu výrobce léčivého přípravku MABTHERA 100 MG INF CNC SOL 2X10ML ve výši 3 419,80 DKK a MABTHERA 500 MG INF CNC SOL 1X50ML ve výši 8 593,69 DKK v Dánsku k uvedenému datu. Ústav ceny zjišťoval ke dni 11. 4. 2019. S ohledem na dodané podklady Ústav zohlednil ceny výrobce prokázané účastníkem řízení.

Švédsko

Ústav konstatuje, že účastníkem předložená faktura, které je datovaná ke dni 11. 4. 2019, prokazuje ceny výrobce léčivých přípravků MABTHERA 100 MG INF CNC SOL 2X10ML ve výši 4 734,47 SEK a MABTHERA 500 MG INF CNC SOL 1X50ML ve výši 11 836,16 SEK ve Švédsku ke dni zjištění cenové reference Ústavem (11. 4. 2019) v souladu s ustanovením § 39g odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. S ohledem na dodané podklady zohlednil Ústav ceny výrobce ve výších 4 734,47 SEK a 11 836,16 SEK prokázané účastníkem řízení.

K výše uvedenému Ústav doplňuje, že ceny léčivého přípravku MABTHERA zjištěné v Dánsku a Švédsku nejsou pro výši stanovení úhrady v tomto správním řízení rozhodné (relevantní), jelikož referenčním léčivým přípravkem je a zůstává LP RIXATHON (pro toto správní řízení SUKL209318/2013 jsou rozhodné ceny tohoto přípravku vyhledané v Lotyšsku, na Slovensku a ve Slovinsku).

ad 7) Přítomnost na trhu ve státech Evropské unie

K tomu Ústav uvádí, že předmětné správní řízení je z hlediska jeho předmětu řízením o změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků, ve kterém má být základní úhrada léčivé látky rituximab stanovena dle ustanovení 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Rozsudek Městského soudu v Praze ze dne 6. dubna 2018, č. j. 5 Ad 23/2014-79-84 se zabývá výkladem a postupem Ústavu při aplikaci ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Dle tohoto ustanovení, tedy při procesu stanovení maximální ceny, je stanovena pro posuzovaný léčivý přípravek podmínka přítomnosti na trhu nejméně ve 3 zemích referenčního koše a právě touto podmínkou se zabývá a dovozuje určité povinnosti Ústavu správní soud. Ze zákona o veřejném zdravotním pojištění pak nikterak nevyplývá, že by měl Ústav, ve smyslu výkladu Městského soudu z uvedeného rozsudku, zjišťovat přítomnost na trhu i při postupu stanovení úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění. Taková povinnost ani nikterak nevyplývá ze závěrů Městského soudu, a není tak jediný důvod, proč by měly (a vůbec mohly) být tyto závěry týkající se stanovení maximální ceny dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění přeneseny do správního řízení ve věci změny výše a podmínek úhrady.

ad 8) Nepřítomnost na maďarském trhu + ad 9) Obchodovanost

K tomu Ústav uvádí, že trvá na svém vyjádření uvedené ve 2. finální hodnotící zprávě ze dne 20. 6. 2019, a opakuje, že přítomnost léčivého přípravku na trhu pro účely stanovení základní úhrady nezjišťuje, jelikož ze zákona o veřejném zdravotním pojištění mu daná povinnost nevyplývá, jak je uvedeno výše. Pro úplnost Ústav uvádí, že pokud účastník předloží relevantní podklady, Ústav důkazy o nepřítomnosti zohlední. Jelikož takové důkazy předloženy nebyly, Ústav námitku účastníka řízení nezohlednil.

Ústav dne **5. 7. 2019** obdržel pod č. j. sukl184760/2019 stanovisko ČHS, ve kterém odborná společnost uvádí, že řada indikací rituximabu patří mezi vzácná onemocnění s malou incidencí (proto je praxe často opřena o menší studie fáze II, retrospektivní data či kazuistiky). Odborná společnost navrhuje též zjednodušení indikačního omezení (uvedení formulace „v kombinaci s chemoterapií“ namísto specifikace konkrétních režimů. Dále odborná společnost připomíná, že s ohledem na vstup generik rituximabu dojde k poklesu jeho ceny (a i při rozšíření spektra hrazených indikací nebude znamenat ekonomickou zátěž systému) a při dosažení konsenzu mezi Ústavem, zdravotními pojišťovnami a poskytovateli péče by odpadla nutnost individuálních žádostí o úhradu cestou revizního lékaře.

Dále odborná společnost navrhuje do indikačního omezení zařadit (kromě již projednávaných indikací) též „prevenci a léčbu potransplantačního lymfoproliferativního onemocnění“ a léčbu „inhibitorů krevního srážení rezistentních na léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem“.

Odborná společnost tedy navrhuje následující znění indikačního omezení podmínek úhrady:

„**P:** Rituximab je hrazen:

...

3) v léčbě difúzního B-velkobuněčného lymfomu CD 20+ v kombinaci s chemoterapií:

a) v první linii,

b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.

4) v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu

...

14) v léčbě pacientů s B-prolymfocytární leukémií v kombinaci s chemoterapií

15) v léčbě pacientů s vlasatobuněčnou leukémií (hairy cell leukemia), kteří zrelabovali po předchozí terapii kladribinem, a to v kombinaci s chemoterapií

16) v léčbě pacientů s CD20+ Hodgkinovým lymfomem typu nodulární lymfocytární predominance v kombinaci s chemoterapií

17) v léčbě Castlemanovy choroby

18) v prevenci a léčbě potransplantačního lymfoproliferativního onemocnění

19) v léčbě inhibitorů krevního srážení rezistentních na léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem“

K požadavku odborné společnosti na použití obecné formulace „v kombinaci s chemoterapií“ Ústav uvádí, že indikační omezení navržené Ústavem ve 2. HZ v řadě případů zahrnuje formulaci „v kombinaci s chemoterapií“ (např. indikace uvedené v bodech 5, 6, 8, 9, 10 podmínek úhrady). Konkrétní režimy jsou uvedeny pouze v bodu č. 3 podmínek úhrady, který se týká indikace DLBCL. Důvodem je skutečnost, že

indikace DLBCL (obecně) je uvedena v SPC léčivých přípravků s obsahem rituximabu (konkrétně v kombinaci s CHOP) a rituximab je v kombinaci právě s režimem CHOP v současnosti pravomocně hrazen. Na základě požadavku České hematologické společnosti ze dne 12. 1. 2018 (č. j. sukl19530/2018), ve kterém odborná společnost, mimo jiné, požadovala obecnější formulaci „v kombinaci s chemoterapií“, aby bylo možné režimy s rituximabem použít i pro primární lymfom CNS typu DLBCL, zkoumal Ústav, v jakých v SPC neuvedených (tj. „off-label“) terapeutických situacích je použití rituximabu v rámci DLBCL dostatečně odůvodněno klinickým poznáním (viz str. 44 – 46 a 96 druhé finální hodnotící zprávy). Pro další režimy uvedené v aktuálních doporučeních (Belada, 2018⁴¹ – např. R-ESHAP, R-gemcitabin, R-bendamustin), však nebyly Ústavu dostupné dostatečné podklady, tj. nebylo možné uzavřít jejich dostatečnou podloženost vědeckým poznáním a nebyla tedy možná ani obecná formulace „v kombinaci s chemoterapií“.

Co se týče požadavku odborné společnosti na úpravu formulace podmínky úhrady v indikaci lymfomu CNS typu DLBCL - bod č. 4 podmínky úhrady (náhrada formulace „v kombinaci imunochemoterapii s režimy založenými na metotrexátu“ navržené Ústavem ve 2. finální hodnotící zprávě formulací „v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu), zde se dle názoru Ústavu jedná pouze o stylistickou úpravu (která s sebou nese rozšíření podmínky), a proto jí lze vyhovět.

K požadavkům na úhradu v indikacích B-prolymfocytární leukémie, vlasatobuněčná leukémie, CD20+ Hodgkinův lymfom typu nodulární lymfocytární predominance, Castlemanova choroba Ústav pouze připomíná, že ve 2. FHZ ze dne 20. 6. 2019 se možností stanovení úhrady v uvedených indikacích zabýval (viz str. 7-8, 16-17, 27, 30, 62-67 a 99), nicméně došel k závěru, že použití rituximabu v těchto indikacích není dostatečně podloženo důkazy (není tedy splněna podmínka dostatečného odůvodnění vědeckým poznáním). K tomu Ústav doplňuje, že dle zákona o veřejném zdravotním pojištění nejsou uvedeny žádné výjimky z požadavku splnění uvedených zákonných kritérií (§ 39b odst. 3) pro stanovení úhrady v off-label indikacích („Ústav může stanovit úhradu u registrovaného léčivého přípravku i pro indikace v souhrnu údajů o přípravku neuvedené, **jestliže je použití léčivého přípravku dostatečně odůvodněno současným vědeckým poznáním a je-li použití léčivého přípravku jedinou možností léčby, nebo je-li nákladově efektivní ve srovnání se stávající léčbou**“), a to ani u vzácných onemocnění.

K nově požadovaným (dosud neřešeným) indikacím („prevence a léčba potransplantačního lymfoproliferativního onemocnění“ a „léčba inhibitorů krevního srážení rezistentních na léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem“) Ústav především konstatuje, že odborná společnost nepředložila žádné podklady, které by umožnily vyhodnotit přínos či účinnost rituximabu v uvedených požadovaných indikacích (a to ani formou abstraktů či odkazů). Není tedy prokázáno, že použití rituximabu v nově požadovaných indikacích je dostatečně podloženo vědeckým poznáním (není tedy splněna základní podmínka postupu dle ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění).

Nad rámec uvedeného Ústav doplňuje:

- k indikaci prevence a léčby potransplantačního lymfoproliferativního onemocnění (PTLD):

volně je Ústavu k dispozici přehledný článek Nijland, 2016¹²⁰, který se vyjadřuje pouze k léčbě PTLD, a sice v tom smyslu, že prvním krokem je redukce imunosupresivní terapie, pokud onemocnění progreduje i přes tuto redukci, jsou na řadě další postupy. Rituximab je možným přístupem u PTLD z B buněk (B-TLD, dle uvedené publikace je možné jej použít v monoterapii nebo v kombinaci s CHOP).

Podle webových stránek organizace „Lymphoma action“ je nejběžnějším typem PTLD monomorfní PTLD typu DLBCL. Pro tento specifický případ Ústav konstatuje, že stanovené podmínky úhrady umožňují úhradu rituximabu v indikaci DLBCL (nehledě na příčinu onemocnění, tj. ať se jedná o primární malignitu či malignitu na základě jiné příčiny, včetně PTLD).

Na webových stránkách GuidelineCentral¹²¹ je postup prevence PTLD u příjemců orgánových transplantátů charakterizován třemi body:

- udržení hladin imunosuprese
- antivirotika (např. gancyklovir, valgancyklovir, acyklovir)
- rituximab (v individuálních případech)

Podle výše uvedeného není rituximab jedinou možností prevence PTLD, ale jeho použití připadá v úvahu v individuálních případech.

GuidelineCentral¹²¹ uvádí pro léčbu PTLD následující alternativy:

- redukce imunosuprese
- chirurgická resekce nádorové masy
- rituximab
- nízkodávkovaná chemoterapie a ukončení imunosuprese
- konvenčně dávkovaná chemoterapie
- podpůrná péče.

Podle výše uvedeného tedy není rituximab jedinou možností léčby PTLD, za alternativy je možné považovat přinejmenším chemoterapii.

- k indikaci léčby inhibitorů krevního srážení rezistentních na léčbu kortikosteroidy a cyklofosfamidem:

Zde je Ústavu dostupné pouze Cochrane review (Jiang, 2017¹²²) konstatující, že ke zhodnocení přínosů a rizik jsou potřebné kontrolované klinické studie („Randomized controlled trials are needed to evaluate the efficacy and safety of rituximab for this condition.“)

Dále, v doporučení Kruse-Jarres, 2017¹²³ jsou v tabulce 4 uvedeny alternativy imunosupresivní léčby: - samotné kortikosteroidy

- kortikosteroidy a cyklofosfamid
- kortikosteroidy a rituximab

pro cílovou skupinu pacientů (vymezenou odbornou společností v návrhu podmínky úhrady takto „v léčbě inhibitorů krevního srážení rezistentních na léčbu kortikoidy a cyklofosfamidem“ je tedy kombinace kortikoidy + rituximab jedinou doporučovanou možností léčby, nicméně s ohledem na absenci dostatečných důkazů (tj. důkazů dostatečných pro stanovení trvalé úhrady) zůstává nesplněna zákonná podmínka dostatečného odůvodnění vědeckým poznáním.

Dne **8. 7. 2019** obdržel Ústav pod č. j. sukl184770/2019 České nefrologické společnosti. Ve svém podání odborná společnost požaduje širší formulaci bodu indikačního týkajícího se léčby ANCA-asociovaných vaskulitid:

Návrh Ústavu uvedený ve 2. HZ:	Požadavek ČNS:	Pozn. Ústavu:
<p>u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):</p> <p>a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamid v indukční léčbě použít,</p> <p>b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.</p>	<p>u dospělých pacientů s ANCA-asociovanými vaskulitidami (AAV, dg. M30.1, M31.3, M31.7)</p> <p>- s relabujícím / refrakterním průběhem AAV, kde selhala předcházející terapie (zejména u pacientů dříve léčených cyklofosfamidem)</p> <p>- s velkým relapsem AAV s postižením životně důležitých orgánů (plíce, ledviny)</p> <p>- v udržovací léčbě AAV jako pokračující léčba nemocných léčených v indukci rituximabem,</p> <p>anebo u nemocných, kde jiná udržovací léčba nebyla účinná nebo její nasazení bylo kontraindikováno či se muselo ukončit pro projevy toxicity či intoleranci (např. azathioprin, metotrexát nebo mykofenolát mofetil)</p>	<p><i>Kódy diagnóz nejsou v doporučení Ústavem běžně specifikovány (chybí zdůvodnění, proč by tomu v tomto případě mělo být jinak)</i></p> <p><i>– v případě relapsu na jiné (indukční) léčbě by alternativu představoval cyklofosfamid, případ nemožnosti použít cyklofosfamid pokrývá podmínka „a“ tak, jak je formulována Ústavem</i></p> <p><i>– velký relaps AAV: i pro tento případ je nutné doložit absenci alternativy, Ústavem formulovaná podmínka „a“ velký relaps nevylučuje/zahrnuje</i></p> <p><i>- udržovací léčba rituximabem (po rituximabu v indukci): v této situaci není u odborné společnosti navržené formulace vyloučena alternativa azathioprin (který je standardní udržovací léčbou)</i></p> <p><i>Ústavu se jeví původní formulace uvedená v bodě „b“ (s podmínkou selhání standardní a hrazené udržovací léčby azathioprinem) jako dostačující a v souladu s aktuálními doporučeními¹⁰⁵. Navíc metotrexát ani mykofenolát nemají v předmětné indikaci stanovenou úhradu.</i></p>

Zdůvodnění uvedené odbornou společností: Léčba rituximabem je dle stávajících doporučení (Yates et al, EULAR/ERA-EDTA) indikována pro pacienty s (relabující/refrakterní) ANCA-asociovanou vaskulitidou, může být volena i jako léčba první linie, ale je **výhodná zejména u pacientů dříve léčených cyklofosfamidem**. V udržovací léčbě vaskulitidy byl prokázán lepší účinek rituximabu v porovnání s **azathioprinem** (studie MAINRITSAN) a britská observační studie (Smith et al) prokázala dlouhodobě vyšší účinnost tzv. preemptivního podávání rituximabu v dávce 1 g á půl roku do doby léčby 2 let v porovnání s jednorázovým podáním rituximabu a další léčbou až při relapsu vaskulitidy.

Stanovisko Ústavu: ve svém zdůvodnění se odborná společnost odvolává zejména na výhodné použití rituximabu po předléčení cyklofosfamidem (což je v souladu s Ústavem formulovaným bodem a), ve kterém se hovoří o relapsu na léčbě cyklofosfamidem), a na srovnání s azathioprinem v udržovací léčbě. Ke srovnání s azathioprinem Ústav doplňuje, že představuje doporučovanou i hrazenou terapii a jelikož nebyla předložena farmakoekonomická analýza prokazující nákladovou efektivitu rituximabu oproti azathioprinu v udržovací léčbě, lze úhradu rituximabu stanovit pouze pro situace, kde nemá alternativu – tj. pro situace, kde nelze použít hrazený azathioprin.

Jinými slovy, indikační omezení bylo formulováno na základě návrhu ČPFS a zároveň tak, aby nebylo pochyb o tom, že ve specifikovaných indikacích nemá rituximab doporučovanou a ze zdravotního pojištění trvale hrazenou alternativu. Proto je vhodné v předmětné podmínce úhrady se odvolávat na nemožnost použití standardních hrazených alternativ (tj. cyklofosfamidu v indukci a azathioprinu v udržovací léčbě).

Dále odborná společnost požaduje úhradu rituximabu u **dospělých pacientů se systémovým lupus erythematodes a lupusovou nefritidou (M32.1, M32.8):**

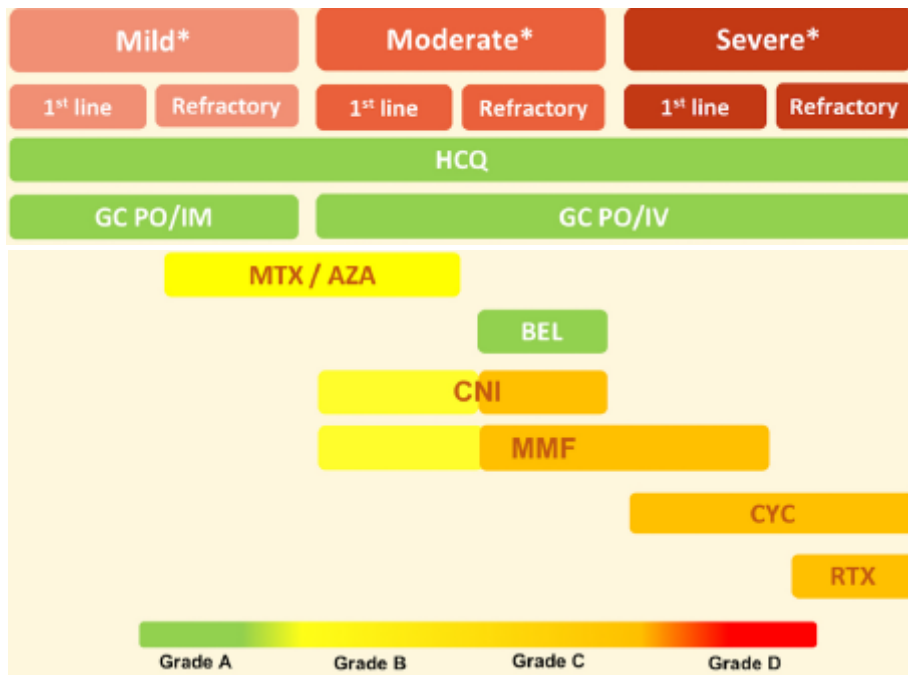
- u relabujících/refrakterních forem SLE a LN, kde selhala předcházející terapie (zejména u pacientů dříve léčených cyklofosfamidem či mykofenolát mofetilem). Předpokladem podání je aktivní onemocnění či jeho nový relaps a nemožnost opakování předcházející či jiné léčby (např. vysoká kumulativní dávka cyklofosfamidu, jeho toxicita, intolerance).

- v udržovací léčbě SLE jako pokračující léčba nemocných léčených v indukci rituximabem, anebo u nemocných, kde alespoň dva předcházející jiné imunosupresivní režimy nebyly účinné (např. azathioprin, metotrexát, cyklosporin A nebo mykofenolát mofetil).

Zdůvodnění uvedené odbornou společností: Terapie rituximabem je vyhrazena pro refrakterní formy SLE, zejména s lupusovou nefritidou, u kterých selhala terapie cyklofosfamidem a/nebo mykofenolátem v indukční léčbě. Sekundární analýza studie LUNAR ukázala, že z této léčby profitují zejména pacienti s nefrotickým syndromem na vstupu a nemocní, u kterých se léčbou dosáhne kompletní deplece CD19+ lymfocytů (Gomez Mendez). Léčba je navíc velmi efektivní v potlačení i dalších závažných projevů SLE, jako je třeba trombocytopenie.

Stanovisko Ústavu:

Podle aktuálních doporučení EULAR (Fanouriakis, 2019¹²⁴) je rituximab doporučován pouze v léčbě refrakterního onemocnění, jako alternativní postup je uveden cyklofosfamid:



Podle téhož doporučení (Fanouriakis, 2019¹²⁴) jsou k léčbě renálního postižení při lupus erythematoses doporučovány primárně mykofenolát nebo nízkodávkovaný intravenózní cyklofosfamid, u pacientů s vysokým rizikem selhání ledvin lze použít vysoké dávky cyklofosfamidu. V udržovací terapii jsou jmenovány mykofenolát nebo azathioprin. Pro závažný nefrotický syndrom je uváděna možnost kombinace mykofenolátu s nízkou dávkou kalcineurinového inhibitoru.

Recommendation/Statement	Level of agreement, mean (SD)
3.4 Renal disease	
3.4.1 Early recognition of signs of renal involvement and—when present—performance of a diagnostic renal biopsy are essential to ensure optimal outcomes (2b/B).	9.95 (0.22)
3.4.2 Mycophenolate (1a/A) or low-dose intravenous cyclophosphamide (2a/B) are recommended as initial (induction) treatment, as they have the best efficacy/toxicity ratio.	9.85 (0.36)
3.4.3 In patients at high risk for renal failure (reduced glomerular filtration rate, histological presence of fibrous crescents or fibrinoid necrosis, or tubular atrophy/interstitial fibrosis), similar regimens may be considered but high-dose intravenous cyclophosphamide can also be used (1b/A).	9.45 (0.80)
3.4.4 For maintenance therapy, mycophenolate (1a/A) or azathioprine (1a/A) should be used.	9.75 (0.62)
3.4.5 In cases with stable/improved renal function but incomplete renal response (persistent proteinuria >0.8–1 g/24 hours after at least 1 year of immunosuppressive treatment), repeat biopsy can distinguish chronic from active kidney lesions (4/C).	9.85 (0.48)
3.4.6 Mycophenolate may be combined with low dose of a calcineurin inhibitor in severe nephrotic syndrome (2b/C) or incomplete renal response (4/C), in the absence of uncontrolled hypertension, high chronicity index at kidney biopsy and/or reduced GFR.	9.50 (0.81)

Rituximab je v doporučení zmíněn jako možnost ke zvážení u refrakterního onemocnění ohrožujícího orgány nebo u intolerance/kontraindikace standardních imunosupresiv.

Co se týče odůvodnění použití rituximabu vědeckým poznáním (k indikaci lupus erythematoses a lupusové nefritidy), odborná společnost neposkytla pro požadovanou indikaci Ústavu náležité podklady dokládající účinnost rituximabu (tj. fulltexty relevantních studií).

Pouze odkazuje na sekundární analýzu studie LUNAR (kterou však formou fulltextu nepředkládá – publikace Gomez Mendez 2018 není volně dostupná, k dispozici má Ústav jenom abstrakt), přičemž z abstraktu pouze vyplývá, že se jedná o charakterizaci variability deplece periferních B buněk u 68 pacientů léčených rituximabem. Publikace tedy neposkytuje relevantní srovnání (rituximab versus placebo či relevantní aktivní terapie u lupusové nefritidy).

Ústav má dále k dispozici volně přístupnou publikaci uvádějící výsledky studie LUNAR (Rovin, 2012¹²⁵) srovnávající kombinaci rituximab + mykofenolát mofetil oproti samotnému mykofenolátu, ve které autoři docházejí k závěru, že add-on rituximab sice přináší vyšší četnost dosažení odpovědi a snížení hladin anti-dsDNA a C3/C4, ale po jednom roce léčby nevede ke zlepšení klinických výsledků („Although rituximab therapy led to more responders and greater reductions in anti-dsDNA and C3/C4 levels, it did not improve clinical outcomes after 1 year of treatment.“).

Klinický přínos rituximabu (a splnění požadavku ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění dostatečného odůvodnění současným vědeckým poznáním) v terapii lupusové nefritidy tedy nelze mít za prokázaný.

K tomu Ústav doplňuje, že i přes to, že dostupné důkazy pro indikaci léčby systémového lupus erythematoses nebyly Ústavem vyhodnoceny jakožto dostatečné pro stanovení trvalé úhrady, jisté důkazy o účinnosti existují (Rovin, 2012)¹²⁵ a jsou reflektovány zahrnutím rituximabu do aktuálních doporučení EULAR (Fanouriakis, 2019¹²⁴). Proto není u této indikace vyloučena možnost schválení úhrady pro konkrétního pacienta po individuálním posouzení žádosti revizním lékařem (ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění). Ústav doporučuje tento stav zachovat a podotýká, že nestanovení úhrady ve správním řízení dle části šesté zákona o veřejném zdravotním pojištění nevyklučuje případnou úhradu rituximabu dle ustanovení § 16 tohoto zákona (tj. je-li poskytnutí léčby rituximabem jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce - konkrétního pacienta). Posouzení splnění těchto podmínek je v kompetenci revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

K dalším odbornou společností odkazovaným podkladům:

- Doporučení České revmatologické společnosti pro léčbu nemocných se systémovým lupus erythematoses. Horák P et al., Čes Revmatol, 21, 2013

V uvedených doporučeních je rituximab vyhrazen refrakterním formám lupusu zejména s lupusovou nefritidou, po selhání cyklofosfamidu a/nebo mykofenolátu. Doporučení však konstatují absenci pozitivních výsledků randomizovaných studií. („Výsledky dvou velkých dvojité slepých randomizovaných studií s rituximabem u lupusu bez nefritidy (EXPLORER) a s lupusovou nefritidou (LUNAR) však v primárních cílech neprokázaly oproti placebo očekávaný efekt.“)

- Doporučení KDIGO

Ústavu je dostupná aktualizace z roku 2018¹²⁶, ve které je konstatován nejistý přínos biologických léčiv (např. rituximabu či abataceptu): „The effectiveness and safety of biologics (for example, rituximab and abatacept), is unclear because of very low certainty of the evidence, as they have only been trialled in a small number of studies with low numbers of events and inconsistent outcome reporting.“

- Eknayan, 2012

Jedná se o starší doporučení, lupusová nefritida je řešena na str. 150-152, kde není rituximab uváděn mezi alternativami standardní terapie, je zmíněn pouze okrajově jako možnost ke zvážení (jako jedna z alternativ: rituximab, i.v. imunoglobulin, inhibitory kalcineurinu) – „Treatment of resistant disease We suggest that nonresponders who have failed more than one of the recommended initial regimens (see Section 12.3) may be considered for treatment with rituximab, i.v. immunoglobulin, or CNIs.“.

- Pepper, 2009

Jedná se o prospektivní kohortovou studii s 18 pacienty s lupusovou nefritidou třídy III-V, kteří byli v indukci léčení rituximabem a mykofenolátem mofetilem v udržovací léčbě – publikace zkoumala možnost vysazování kortikosteroidní léčby. Tato velmi malá nekomparativní studie není relevantním důkazem o účinnosti rituximabu v požadované indikaci.

- Contis, 2016

Ústavu je dostupný pouze abstrakt, nicméně i na jeho základě je nutné konstatovat, že studie s ohledem na velmi malou robustnost (17 pacientů) nemůže být dostatečným důkazem o účinnosti rituximabu.

- Weidenbusch, 2016

Jedná se o analýzu 26 studií (9 prospektivních nerandomizovaných a nezaslepených, 9 retrospektivních analýz, 4 sérií kazuistik a 4 individuální případy). Sami autoři berou zjištěné výsledky („The response rates of 87 % in refractory LN type III, 76 % in type IV and at least 67 % in type V are comparable with what can be achieved with high-dose cyclophosphamide in incident patients“) spíše jako orientační („this kind of meta-analysis is sensitive to a publication bias which favours reports on positive outcomes of RTX-treated patients. Thus, the real-life efficacy of RTX in refractory LN may be lower than our findings would suggest. There is also a considerable heterogeneity in co-medication, steroid use and the history of immunosuppressive drugs used in the patients reported here and the data quality does not allow to dissect this carefully.“) a konstatují potřebu randomizovaných kontrolovaných studií.

- Garcia-Carrasco, 2010

K dispozici Ústavu je pouze abstrakt, ze kterého je zřejmé, že se jedná o analýzu 52 hispánských pacientů se systémovým lupus erythematoses. S ohledem na absenci komparátorového ramene i specifitu a heterogenitu sledované populace (hispánci, 13 pac. s lupusovou nefritidou, 8 s trombocytopenií, 3 s leukopenií, 25 s muskuloskeletálním postižením a 3 s kožním postižením) je zřejmé, že ani po dodání fulltextu publikace by tuto publikaci nebylo možné přijmout jako dostatečný důkaz o účinnosti rituximabu v požadované indikaci.

Další požadovanou indikací jsou „**minimální změny glomerulů/fokálně segmentální glomeruloskleróza u frekventně relabujících či kortikodependentních nemocných s nefrotickým syndromem**“

Zde odborná společnost uvádí, že léčba je indikována u pacientů, u nichž nebyla účinná standardní léčba kortikoidy či jinými imunosupresivy nebo je tato léčba nevhodná (spojená s těžkými nežádoucími účinky). Odborná společnost dále odkazuje na japonskou studii Takura, 2017, dle níž je léčba rituximabem nákladově efektivní.

Stanovisko Ústavu:

V doporučení KDIGO (2012 – viz str. 145)¹²⁷ je u frekventně relabující (FR) a steroid-dependentní (SD) choroby s minimálními změnami glomerulů a nefrotickým syndromem (NS) doporučen:

- perorální cyklofosfamid po dobu 8 týdnů
- inhibitor kalcineurinu (cyklosporin či takrolimus) po dobu 1-2 let

- mykofenolát mofetil

Rituximab na tomto místě zmíněn není.

K odbornou společností odkazované japonské farmakoekonomická analýze (Takura, 2017) Ústav především uvádí, že výsledky zahraničních farmakoekonomických analýz jsou obecně považovány za nepřenositelné na prostředí České republiky (viz platná metodika mezi SP-CAU-028). Již proto nelze uvedený článek přijmout jako doklad o nákladové efektivitě léčby rituximabem.

Pro posouzení, zda je podání rituximabu v požadované indikaci FRNS a SDNS, dostatečně podloženo vědeckým poznáním odborná společnost odkazuje na následující publikace:

- Bruchfeld, 2014

Jedná se o sledování celkem 18 pacientů (9 žen a 7 mužů) se SDNS. Studii nelze považovat za dostatečný doklad o účinnosti rituximabu již pro velmi malou robustnost, absenci komparátorového ramene.

- Guitard, 2014

Jedná se o retrospektivní sledování 41 pacientů – důkaz je nedostatečný s ohledem na retrospektivní charakter, absenci komparátorového ramene.

- Kronbichler, 2014

Jedná se o analýzu dostupných údajů ze studií zahrnujících celkem 86 pacientů, s cílem osvětlit faktory ovlivňující odpověď na rituximab. Podle názoru Ústavu není cíl studie relevantní pro toto správné řízení (neposkytuje srovnání klinických výsledků léčby rituximabem oproti běžným postupům v požadované indikaci).

- Kronbichler, 2014 (systematic review)

Tento přehledný článek není Ústavu dostupný ve formě fulltextu, nicméně dle abstraktu se jedná o analýzu výsledků léčby 86 pacientů s MCD a fokální segmentální glomerulosklerózou (FSGS) léčených rituximabem. Sami autoři v závěru abstraktu konstatují potřebu kontrolovaných prospektivních studií. Ani tento důkaz nelze vyhodnotit jako dostatečný pro stanovení trvalé úhrady rituximabu.

- Ruggenti, 2014

Jedná se o hodnocení účinků léčby rituximabem následované vysazením imunosupresivní léčby na rekurenci onemocnění u 10 dětí a 20 dospělých. Již pro malou robustnost studie a absenci srovnání nelze tuto práci mít za dostatečný doklad o účinnosti rituximabu v požadované indikaci.

Poslední odbornou společností požadovanou indikací je léčba „**idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy**“ – 2. linie po selhání alkylačních cytostatik nebo kalcineurinových inhibitorů či terapie relapsu.

K tomu odborná společnost uvádí, že observační studie ukazují na velkém počtu pacientů, že rituximab vede k poklesu proteinurie u 70 % pacientů a jeho účinek je srovnatelný s alkylačními činidly. Přispívá ke stabilizaci či dokonce zlepšení renální funkce. Jeho efekt je zřejmý v případě iniciální terapie, i jako terapie 2. volby po selhání předchozí terapie (alkylační činidla, kalcineurinové inhibitory) či jako terapie relapsu. V této souvislosti odborná společnost zmiňuje zejména studii MENTOR (Fervenza, 2019¹²⁸), kde rituximab byl stejně účinný v navození remise ve 12. měsíci léčby jako cyklosporin A, ale superiorní v udržení remise po 24 měsících léčby. Rituximab vede k promtnímu poklesu antiPLA2R protilátek s následným rozvojem tzv. imunologické remise, která předchází klinickou remisi, respektive pokles proteinurie. Léčba se zdá být i nákladově efektivní, zejména pokud se její podání řídí monitorací míry deplece CD19+ lymfocytů.

Pro tuto indikaci odhaduje odborná společnost velikost cílové skupiny pacientů na **30 dospělých a 10 pediatrických pacientů**.

Stanovisko Ústavu:

V publikaci věnované léčbě glomerulárních onemocnění (včetně membranozní glomerulonefritidy, viz Floege, 2019¹²⁹, Je léčba membranozní nefropatie / glomerulonefritidy zprvu zaměřena na preservaci renálních funkcí. Při poklesu glomerulární filtrace či vývoji život ohrožujícího nefrotického syndromu je zahajována imunosupresivní léčba.

V imunosupresivní léčbě (na str. č. 276 publikace) jsou uvedeny alkylační látky (např. u nás hrazený parenterální cyklofosfamid) a inhibitory kalcineurinu (např. u nás hrazený cyklosporin A – bez indikačního omezení, indikace „membranozní glomerulonefritida“ uvedena v SPC).

V doporučení je rituximab rovněž zmíněn, výsledky odbornou společností odkazované randomizované kontrolované studie (Fervenza, 2019) však zde uváděny nejsou.

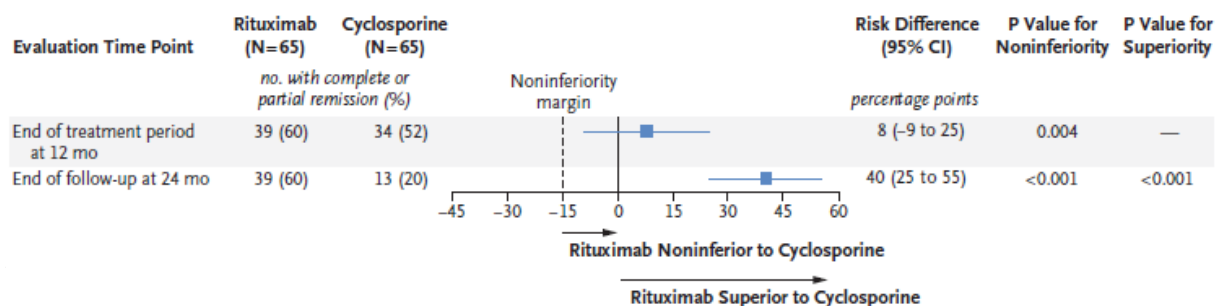
K publikaci Fervenza, 2019¹²⁸:

Do této noninferitní randomizované nezaslepené studie bylo zařazeno celkem 130 pacientů (s membranozní nefropatií / glomerulonefritidou). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k léčbě rituximabem (2 infuze po 1000 mg v odstupu 14 dní, po dosažení částečné odpovědi s opakováním po 6 měsících) nebo perorálním cyklosporinem A (počáteční dávka 3,5 mg/kg, léčba po dobu 12 měsíců). Pacienti byli sledováni po dobu 24 měsíců.

Primárním sledovaným parametrem byl kompozitní parametr dosažení kompletní či částečné remise (CR či PR) proteinurie ve 24 měsících.

Výsledky:

	<i>Rituximab (n = 65)</i>	<i>Cyklosporin A (n = 65)</i>
<i>Dosažení CR / PR ve 12 měs. (% pacientů)</i>	60	52
	<i>p = 0,004 (pro noninferitu)</i>	
<i>Dosažení CR / PR ve 24 měs. (% pacientů)</i>	60	20
	<i>P < 0,001 pro noninferitu i superioritu rituximabu</i>	
<i>- Z toho odíl pacientů s CR ve 24 měs. (%)</i>	35	0
<i>Přítomnost vážných nežádoucích událostí (% pac.)</i>	17	31
<i>Nežádoucí události stupně závažnosti ≥ 3 (%)</i>	52	68
<i>Ukončení léčby pro NU (%)</i>	0	11



K výsledkům autoři studie dodávají, že superiorita rituximabu ve 24 měsících se jeví být důsledkem významně nižší incidence relapsu u pacientů léčených rituximabem.

K uvedené studii Ústav shrnuje, že s ohledem na randomizaci, použití aktivní komparátorové terapie (cyklosporinem A – který lze považovat za relevantní též pro české prostředí) a již dostatečný počet hodnocených pacientů, představuje relevantní podklad dokládající účinnost rituximabu v indikaci membranozní glomerulonefritidy.

K tomu Ústav dodává, že s ohledem na zcela jiný mechanismus účinku rituximabu není důvod přepokládat snížení účinku rituximabu v důsledku předléčení standardní terapií (tj. alkylační látkou cyklofosfamidem nebo inhibitorem kalcineurinu – cyklosporinem A).

Podle podmínky úhrady navržené odbornou společností „u idiopatických forem membranozní glomerulonefritidy jako terapie 2. linie po selhání předchozí 1. linie terapie (alkylační cytostatika či kalcineurinové inhibitory) či jako terapie relapsu“ má Ústav za to, že odborná společnost spatřuje místo rituximabu v klinické praxi zejména v situacích, kdy tyto standardní terapie (tj. hrazený cyklofosfamid či hrazený cyklosporin A) již není vhodné použít. Navrhovanou cílovou skupinu tedy představují pacienti, pro které již není k dispozici alternativa hrazená ze zdravotního pojištění.

Proto došel Ústav k závěru, že pro léčbu rituximabem v indikaci idiopatické membranozní glomerulonefritidy jsou v současné době splněny podmínky ustanovení § 39b odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění (jelikož publikace Ferverza, 2019 dokládá dostatečné odůvodnění léčby rituximabem vědeckým poznáním a zároveň úhrada rituximabu je požadována pro pacienty po vyčerpání standardních postupů, u kterých rituximab představuje jedinou alternativu léčby).

K tomu Ústav doplňuje, že rituximab představuje jedinou alternativu pouze u pacientů, u kterých již nelze použít ani cyklofosfamid, ani cyklosporin A (tj. [1] u předléčených oběma modalitami, [2] u předléčených jednou modalitou ale nevhodných k léčbě druhou alternativou s ohledem na toxicitu, [3] u pacientů nevhodných k léčbě cyklofosfamidem a zároveň cyklosporinem s ohledem na stav pacienta a komorbidity ve ztahu k toxickému profilu léčby).

Aby tedy byla skupina pacientů, pro které bude rituximab jedinou alternativou léčby, jednoznačně vymezena v indikačním omezení, použil Ústav následující formulaci:

„- u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepřijatelná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).“

K očekávanému dopadu na rozpočet Ústav uvádí následující:

Odborná společnost očekává velikost cílové populace jako celkem 40 pacientů (30 dospělých a 10 pediatrických nemocných).

K dávkování rituximabu – dávkování u dospělých lze převzít ze studie MENTOR (1000 mg v odstupu 14 dní, s možností opakování po 6 měsících v případě částečné odpovědi), pro dávkování u dětí bude třeba použít dávky vztažené na tělesný povrch. Horní hranici nákladů rituximabu na léčbu odhadovaného počtu 40 nemocných lze tedy odvodit následovně:

	Výpočet	Výsledek
<i>První fáze léčby – 2000 mg (celkem 4 vialky po 500 mg)</i>	<i>4 x 23 434,73 Kč (výše úhrady pro konečného spotřebitele dle stanovení Ústavu)</i>	<i>93 738,92 Kč</i>
<i>Druhá fáze léčby (konzervativní předpoklad zopakování léčby u všech léčených)</i>	<i>Dtto (4 x 23 434,73 Kč)</i>	<i>93 738,92 Kč</i>
<i>Maximální spotřeba rituximabu u 1 pac. (dospělý pacient s opakováním léčby po 6 měs. z důvodu dosažené PR)</i>		<i>187 477,84 Kč</i>
<i>Celkem maximální roční náklady na 40 léčených pacientů:</i>		<i>7 499 113,60 Kč</i>

Ústav tedy došel k závěru, že při odhadovaném počtu 40 léčených pacientů lze předpokládat navýšení dopadu na rozpočet zdravotního pojištění ve výši cca 7,5 milionů Kč.

Dne **26. 8. 2019** Ústav pod č. j. sukl228158/2019 vložil do spisu třetí finální hodnotící zprávu (dále též „3. FHZ“) ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení č. j. sukl228159/2019. Současně byli účastníci řízení 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 dne **9. 9. 2019** obdržel pod č. j. sukl240238/2019 vyjádření účastníka řízení Roche k 3. FHZ, ve kterém odkazuje na svá předešlá vyjádření s tím, že Ústav se s těmito námitkami vypořádal zcela nesprávně.

1) Účastník řízení Roche upozorňuje, že Ústav se vůbec nevypořádal se zásadní námitkou, že jediným důvodem, proč je v posuzované skupině zajištěn plně hrazený léčivý přípravek RIXATHON 500MG, na jehož plnou úhradu přitom Ústav odkazuje, je právě to, že tento přípravek má významně vyšší úhradu, než jakou Ústav navrhuje stanovit v předmětném dokumentu léčivým přípravkům, které obsahují tutéž léčivou látku rituximab a jsou terapeuticky zaměnitelné. Tento postup Ústavu nastoluje stav, kdy v důsledku zcela nedůvodných rozdílů dojde nejen k přímému porušení ustanovení § 39c odst. 1 věty třetí zákona o veřejném zdravotním pojištění, ale rovněž ke zcela nedůvodné diskriminaci mezi držiteli registrace jednotlivých terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků obsahujících tutéž léčivou látku.

Dle účastníka Roche je zcela nepřijatelné, aby Ústav postupoval tak, že základní úhradu v revizi stanoví v takové výši, která nezajistí plnou úhradu žádného z terapeuticky zaměnitelných přípravků, a tento postup odůvodní tím, že jeden z přípravků (RIXATHON) má úhradu významně vyšší, než odpovídá této výši základní úhrady, a jen proto je plně hrazen. Pokud by totiž byla léčivému přípravku RIXATHON stanovena úhrada jako jiným přípravkům obsahujícím rituximab, tj. úhrada odpovídající základní úhradě, a tedy by nedošlo ke zcela nedůvodným rozdílům a nedůvodné diskriminaci ostatních přípravků, tj. úhrada byla

stanovena v souladu s § 39c odst. 1 věty třetí zákona o veřejném zdravotním pojištění, nebyl by tento přípravek plně hrazeným, a tím by nebyl splněn požadavek na plnou úhradu některého z přípravků ze skupiny č. 117 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Účastník Roche opětovně odkazuje na nálezy Ústavního soudu ze dne 17. dubna 2018, sp. zn. III. ÚS 2332/16, a ze dne 29. ledna 2019, sp. zn. Pl. ÚS 43/17.

Ústav k této námitce opětovně uvádí, to co již uvedl v reakci na vyjádření účastníka Roche ze dne 2. 7. 2019 v bodě 2) a 3) a sice, že pro stanovení základní úhrady jako referenční přípravek byl vybrán léčivý přípravek RIXATHON 100 MG, přičemž zákon o veřejném zdravotním pojištění pro výběr referenčního přípravku stanovuje kritérium, aby takový přípravek byl v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivými přípravky zařazenými do posuzované referenční skupiny, a nevyžaduje, aby na referenční přípravek bylo zároveň vedeno správní řízení, a že k žádnému tvrzenému rozporu s judikaturou Ústavního soudu tak nedochází, když i ve zmiňovaném nálezu Ústavního soudu III. ÚS 2332/16 je uzavřeno, že „Zákonné pravidlo, že z veřejného pojištění má být plně hrazen nejméně jeden léčivý přípravek z určité skupiny léků, je třeba ústavně konformně interpretovat tak, že musí být zohledňovány pouze léčivé přípravky, které jsou terapeuticky zaměnitelné, takže přitom nedochází k neodůvodněnému rozlišování mezi různými skupinami pacientů. Jiný postup je v rozporu s čl. 4 odst. 3 a 4 Listiny.“

2) Účastník Roche v tomto bodě uvádí totožný argument jako v předchozím bodě 1) tj. pokud by byla léčivému přípravku RIXATHON stanovena stejná úhrada jako jiným přípravkům obsahujícím rituximab, nebyl by tento přípravek plně hrazeným, a tím by nebyl splněn požadavek na plnou úhradu některého z terapeuticky zaměnitelných přípravků ze skupiny č. 117 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Účastník Roche zde pouze dodává, že argumentace Ústavu je o to více nelogická ve světle skutečnosti, že léčivý přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML není nejméně nákladný.

Ústav odkazuje na vypořádání k předchozímu bodu č. 1. Skutečnost, že léčivý přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML není nejméně nákladným přípravkem, je bezpředmětná, neboť uvedený léčivý přípravek je plně hrazený (a slouží k léčbě stejného onemocnění jako léčivé přípravky s obsahem rituximabu, které jsou předmětem tohoto správního řízení, sp. zn. SUKLS209318/2013). Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění („V případě, že by při stanovení úhrady podle § 39b až 39e nebyl v některé ze skupin léčivých látek uvedených v příloze č. 2 tohoto zákona bez ohledu na terapeutickou zaměnitelnost alespoň 1 léčivý přípravek plně hrazen, Ústav upraví rozhodnutím úhrady tak, aby nejméně nákladný léčivý přípravek ze skupiny posuzovaných léčivých přípravků byl plně hrazen.“).

3) V tomto bodě účastník řízení Roche upozorňuje, že Ústav se vůbec nevypořádal ani s dalšími požadavky uvedenými Ústavním soudem v nálezu ze dne 29. ledna 2019, sp. zn. Pl. ÚS 43/17, když neověřil žádnou ze skutečností, týkajících se toho, aby do skupiny léčivých přípravků, z nichž se vybírá plně hrazený přípravek, nespádaly léčivé přípravky, u nichž je reálný předpoklad, že nebudou fakticky dostupné na trhu v České republice.

K tomuto se Ústav vyjádřil ve vypořádání uvedeném výše, bod 4 vyjádření účastníka Roche ze dne 2. 7. 2019. Například, že dikce ustanovení § 39c odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění ohledně

dostupnosti referenčního přípravku byla zcela naplněna a dále poznamenává, že případná budoucí nedostupnost přípravku by byla řešena v rámci zahájení řízení ex offio v souladu se zákonem o veřejném zdravotním pojištění. A také, že nález Ústavního soudu sp. zn. Pl. ÚS 43/17 se týkal primárně presumpce dostupnosti v případě léčivých přípravků, o jejichž nejvyšší ceně výrobce nebo úhradě bylo uzavřeno písemné ujednání, kdy takové léčivé přípravky se vždy považují za dostupné na trhu v České republice.

4) Účastník řízení Roche dále upozorňuje, že nelogičnost a absurdita tvrzení Ústavu je zřejmá i z toho, že Ústav odkazuje na zdroj „Elektronická komunikace s Danish Medicines Agency“, resp. „Sdělení dánské agentury pro léčiva“, ačkoliv oficiální dopis Dánské agentury pro léčiva z 23. ledna 2019, který je Ústavu znám z jeho úřední činnosti, výslovně (mimo jiné) uvádí: „The Danish Medicines Agency has no impact on the companies' price formation and has no knowledge about a 6.5% wholesale margin. Furthermore, The Danish Medicines Agency has no information on the actual manufacturer's price on the product and has no way to calculate it.“. Je zřejmé, že pokud Dánská agentura pro léčiva výslovně uvádí, že nemá žádné informace o obchodních přírážkách a rovněž nemá žádné informace o přírážce ve výši 6,5 %, je zcela vyloučeno, aby vydala jakékoli „sdělení“ o přírážce ve výši 6,5 %. Také je zřejmé, že v současnosti ani v minulosti nemohl dát jakýkoliv pracovník Dánské agentury pro léčiva Ústavu oficiální sdělení o výši přírážky 6,5 %. Ačkoliv tedy je nepochybné, že žádné oficiální „Sdělení dánské agentury pro léčiva“ nemůže existovat (což dokládá přímo oficiální dopis této agentury), přesto tímto sdělením Ústav odůvodňuje své výpočty. Dle účastníka řízení Roche je zřejmé, že pokud Dánská agentura pro léčiva výslovně uvádí, že nemá žádné informace o obchodních přírážkách a rovněž nemá žádné informace o přírážce ve výši 6,5 %, je celý postup Ústavu při přepočtu zjištěných cen na ceny výrobce po celou dobu řízení zjevně nepodložený a založený na nepravdivých „důkazech“ a pokud Dánská agentura pro léčiva výslovně uvádí, že nemá žádné informace o obchodních přírážkách a rovněž nemá žádné informace o přírážce ve výši 6,5 %, je zcela vyloučeno, aby vydala jakékoli „sdělení“ o přírážce ve výši 6,5 %.

K této námitce Ústav uvádí, že vzhledem k tomu, že účastník řízení Roche neuvedl žádné nové skutečnosti nebo nedoložil důkazy, které by měly vliv na správní řízení, Ústav trvá na svém vyjádření z 3. FHZ ze dne 26. 8. 2019.

Ústav dne **12. 9. 2019**, pod č. j. sukl243956/2019, založil do spisu dohodu o úhradě léčivého přípravku RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML uzavřenou mezi společnostmi Sandoz GmbH a Svazem.

Ústav při rozhodování vycházel zejména z následujících podkladů:

1. Davis TA, Cyerwinski DK, Levy R. Therapy of B-Cell lymphoma with anti-CD antibodies can result in the loss of CD20 Antigen Expression. Clinical Cancer Research. Vol. 5, 611–615, March 1999. Dostupné na: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/5/3/611.full.pdf+html>
2. Léčebné postupy v hematologii, 2016, Doporučení České hematologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (tzv. „Červená kniha“), dostupné z: http://www.hematology.cz/doporuceni/klinika-files/Doporuceni_CHS_CLS_JEP-Cervena_kniha.pdf
3. Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies. Blood. 2015 Jan 1;125(1):48-55. doi: 10.1182/blood-2014-05-521898. Epub 2014 Dec 11. Review. PubMed PMID: 25499451

4. Gao G, Liang X, Jiang J, Zhou X, Huang R, Chu Z, Zhan Q. A systematic review and meta-analysis of immunochemotherapy with rituximab for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol.* 2010;49(1):3-12. doi: 10.3109/02841860903150502. Review. PubMed PMID: 19714523.
5. Lenz G, Dreyling M, Hoster E, Wörmann B, Dührsen U, Metzner B, Eimermacher H, Neubauer A, Wandt H, Steinhauer H, Martin S, Heidemann E, Aldaoud A, Parwaresch R, Hasford J, Unterhalt M, Hiddemann W. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *J Clin Oncol.* 2005 Mar 20;23(9):1984-92. Epub 2005 Jan 24. PubMed PMID: 1566846
6. Tsimberidou AM, Catovsky D, Schlette E, O'Brien S, Wierda WG, Kantarjian H, Garcia-Manero G, Wen S, Do KA, Lerner S, Keating MJ. Outcomes in patients with splenic marginal zone lymphoma and marginal zone lymphoma treated with rituximab with or without chemotherapy or chemotherapy alone. *Cancer.* 2006 Jul 1;107(1):125-35. PubMed PMID: 16700034. Dostupné na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21931/pdf>
7. Zucca E, Conconi A, Laszlo D, López-Guillermo A, Bouabdallah R, Coiffier B, Sebban C, Jardin F, Vitolo U, Morschhauser F, Pileri SA, Copie-Bergman C, Campo E, Jack A, Floriani I, Johnson P, Martelli M, Cavalli F, Martinelli G, Thieblemont C. Addition of rituximab to chlorambucil produces superior event-free survival in the treatment of patients with extranodal marginal-zone B-cell lymphoma: 5-year analysis of the IELSG-19 Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2013; „7a“: Zucca E, Conconi A, Martinelli G, Bouabdallah R, Tucci A, Vitolo U, Martelli M, Pettengell R, Salles G, Sebban C, Guillermo AL, Pinotti G, Devizzi L, Morschhauser F, Tilly H, Torri V, Hohaus S, Ferreri AJM, Zachée P, Bosly A, Haioun C, Stelitano C, Bellei M, Ponzoni M, Moreau A, Jack A, Campo E, Mazzucchelli L, Cavalli F, Johnson P, Thieblemont C. Final Results of the IELSG-19 Randomized Trial of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Improved Event-Free and Progression-Free Survival With Rituximab Plus Chlorambucil Versus Either Chlorambucil or Rituximab Monotherapy. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 10;35(17):1905-1912. doi: 10.1200/JCO.2016.70.6994. Epub 2017 Mar 29. PubMed PMID: 28355112.
8. Thomas DA, Faderl S, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Cortes J, Garcia-Manero G, Giles FJ, Verstovsek S, Wierda WG, Pierce SA, Shan J, Brandt M, Hagemester FB, Keating MJ, Cabanillas F, Kantarjian H. Chemoimmunotherapy with hyper-CVAD plus rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006 Apr 1;106(7):1569-80. PubMed PMID: 16502413.
9. Ribrag V, Koscielny S, Bouabdallah K, et al. Addition of Rituximab Improves Outcome of HIV Negative Patients with Burkitt Lymphoma Treated with the Lmba Protocol: Results of the Randomized Intergroup (GRAALL-Lysa) LMBA02 Protocol. (IGR sponsored LMBA02, NCT00180882).
10. Hoelzer D, Walewski J, Dohner H et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial. *Blood* 2014 124:3870-3879; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-03-563627>. Dostupné na: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/685?sso-checked=true>
<http://www.bloodjournal.org/content/124/26/3870?sso-checked=true>
11. Fernández-Guarino M, Ortiz-Romero PL, Fernández-Misa R, Montalbán C. Rituximab in the treatment of primary cutaneous B-cell lymphoma: a review. *Actas Dermosifiliogr.* 2014

- Jun;105(5):438-45. doi: 10.1016/j.ad.2012.10.021. Epub 2013 Mar 26. Review. English, Spanish. PubMed PMID: 23540593.
12. Thomas DA, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Wierda W, Ravandi F, Verstovsek S, Jorgensen JL, Bueso-Ramos C, Andreeff M, Pierce S, Garris R, Keating MJ, Cortes J, Kantarjian HM. Chemoimmunotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3880-9. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9456. Epub 2010 Jul 26. PubMed PMID: 20660823; PubMed Central PMCID: PMC2940403.
 13. Dearden C. B- and T-cell prolymphocytic leukemia: antibody approaches. *Hematology*, 2012: 645-651. Dostupné na: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2012/1/645.full.pdf+html>
 14. Thomas DA, O'Brien S, Bueso-Ramos C, Faderl S, Keating MJ, Giles FJ, Cortes J, Kantarjian HM. Rituximab in relapsed or refractory hairy cell leukemia. *Blood*. 2003 Dec 1;102(12):3906-11. Epub 2003 Jun 19. PubMed PMID: 12816862.
 15. Buske C, Hoster E, Dreyling M, Eimermacher H, Wandt H, Metzner B, Fuchs R, Bittenbring J, Woermann B, Hohloch K, Hess G, Ludwig WD, Schimke J, Schmitz S, Kneba M, Reiser M, Graeven U, Klapper W, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group.. The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):153-61. doi: 10.1038/leu.2008.261. Epub 2008 Sep 25. PubMed PMID: 18818699.
 16. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Celigny P, Bouabdallah R, Fermé C, Christian B, Lepage E, Tilly H, Morschhauser F, Gaulard P, Salles G, Bosly A, Gisselbrecht C, Reyes F, Coiffier B. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*. 2005 Jun 20;23(18):4117-26. Epub 2005 May 2. PubMed PMID: 15867204.
 17. Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, Silva RS, Rusconi C, Trneny M, Offner F, Caballero D, Joao C, Witzens-Harig M, Hess G, Bence-Bruckler I, Cho SG, Bothos J, Goldberg JD, Enny C, Traina S, Balasubramanian S, Bandyopadhyay N, Sun S, Vermeulen J, Rizo A, Rule S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):770-8. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4. Epub 2015 Dec 7. Erratum in: *Lancet*. 2016 Feb 20;387(10020):750
 18. Weide R. Bendamustine HCL for the treatment of relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008;4(4) 727–732
 19. Czuczman MS, Goy A, Lamonica D, Graf DA, Munteanu MC, van der Jagt RH. Phase II study of bendamustine combined with rituximab in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: efficacy, tolerability, and safety findings. *Ann Hematol*. 2015 Dec;94(12):2025-32. doi: 10.1007/s00277-015-2478-9. Epub 2015 Sep 28. PubMed PMID: 26411584.
 20. Rummel M, Kaiser U, Balser C, Stauch M, Brugger W, Welslau M, Niederle N, Losem C, Boeck HP, Weidmann E, von Gruenhagen U, Mueller L, Sandherr M, Hahn L, Vereshchagina J, Kauff F, Blau W, Hinke A, Barth J; Study Group Indolent Lymphomas. Bendamustine plus rituximab versus fludarabine plus rituximab for patients with relapsed indolent and mantle-cell lymphomas: a multicentre, randomised, open-label, non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jan;17(1):57-

66. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00447-7. Epub 2015 Dec 5. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):e6. PubMed PMID: 26655425.
21. Klener P, Trněný M. Lymfom z pláštěvých buněk – současný stav poznání a možnosti léčby. Klin Onkol 2015; 28 (Suppl 3): 3S80–3S86. Dostupné na: <http://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/198/4817.pdf>
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. B-cell Lymphomas. Version 3.2019. Dostupné na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
23. Rodrigo JA, Hicks LK, Cheung MC, Song KW, Ezzat H, Leger CS, Boro J, Montaner JS, Harris M, Leitch HA. HIV-Associated Burkitt Lymphoma: Good Efficacy and Tolerance of Intensive Chemotherapy Including CODOX-M/IVAC with or without Rituximab in the HAART Era. Adv Hematol. 2012; 2012 : 735392.
24. Barnes JA, LaCasce AS, Feng Y et al. Evaluation of the addition of rituximab to CODOX-M/ IVAC for Burkitt's lymphoma: a retrospective analysis. Annals of Oncology 2011 doi:10.1093/annonc/mdq677
25. OrphaNet. Waldenstrom macroglobulinemia ORPHA:33226
26. ASCO 2011 Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). Dostupné na: http://www.google.cz/url?url=http://www.hematology.org/Clinicians/Guidelines-Quality/Quick-Ref/526.aspx&rct=j&frm=1&q=&esrc=s&sa=U&ved=0CB4QFjABahUKEwjf1dmQsL_IAhWjSXIKHS9VAEs&sig2=zC5FJKysnhfmA2eNG_E66Q&usg=AFQjCNFJCMbs5yEvcFjNslSPY36FQYrvXgh
27. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Crowther M. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. BLOOD, 21 APRIL 2011 _ VOLUME 117, NUMBER 16. Dostupné na: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/117/16/4190.full.pdf>
28. Neunert CE. Current management of immune thrombocytopenia. ASH Education Book December 6, 2013 vol. 2013 no. 1 276-282. Dostupné na: <http://asheducationbook.hematologylibrary.org/content/2013/1/276.full.pdf+htmlj>
29. NICE advice k léčbě ITP. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom35/resources/immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-rituximab-54116459063721925>
30. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, Romdhan NB, Kahrs J, Darne B, Holme PA; RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015 Apr 25;385(9978):1653-61. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61495-1. Epub 2015 Feb 5. PubMed PMID: 25662413.
31. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica | 2014; 99(10) 1547-1554. Dostupné na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181250/pdf/0991547.pdf>
32. Reynaud Q, Durieu I, Dutertre M, Ledochowski S, Durupt S, Michallet AS, Vital-Durand D, Lega JC. Efficacy and safety of rituximab in auto-immune hemolytic anemia: A meta-analysis of 21 studies. Autoimmun Rev. 2015 Apr;14(4):304-13. doi: 10.1016/j.autrev.2014.11.014. Epub 2014 Dec 9.

33. Yilmaz F, Katip I. Autoimmune Hemolytic Anemia:Focusing on Therapy According to Classification.SOJ Immunology. 2017. Dostupné na: <https://symbiosisonlinepublishing.com/immunology/immunology56.pdf>
34. Hluší A, Indrák K. Imunitní trombocytopenická purpura a moderní léčebné přístupy u dospělých. Postgraduální medicína. 06/2010 Dostupné na: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/imunitni-trombocytopenicka-purpura-a-moderni-lecebne-pristupy-u-dospelych-452355>
35. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, Cheung B, Machin SJ; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. Br J Haematol. 2012 Aug;158(3):323-35. doi: 10.1111/j.1365-2141.2012.09167.x. Epub 2012 May 25. Dostupné na: http://www.bcsghguidelines.com/documents/BJH_TTP_Guideline_0512.pdf
36. Scully M, Cohen H, Cavenagh J, Benjamin S, Starke R, Killick S, Mackie I, Machin SJ. Remission in acute refractory and relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura following rituximab is associated with a reduction in IgG antibodies to ADAMTS-13. Br J Haematol. 2007 Feb;136(3):451-61.
37. ORPHA54057. Thrombocytic thrombocytopenic purpura.
38. Nomura S. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. Clinical Medicine Insights: Blood Disorders 2016;9. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4948655/pdf/cmbd-9-2016-015.pdf>
39. Hoelzer D, Bassan R, Dombret H, Fielding A, Ribera JM, Buske C. Acute Lymphoblastic Leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol (2016) 27 (suppl 5): v69-v82
40. SPC léčivých přípravků, www.sukl.cz
41. Belada D, Trněný M. a kol. Diagnostické a léčebné postupy u nemocných s maligními lymfomy. IX. vydání. Duben 2018. Dostupné na: https://www.lymphoma.cz/assets/pdf/KLS_guidelines_10_2018.pdf
42. McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, et al. Guidelines for the investigation and management of nodularlymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. British Journal of Haematology, 2016, 172, 32–43. Dostupné na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.13842/epdf>
43. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Dimopoulou MN, Moschogiannis M, Korkolopoulou P, Kyrtsionis MC, Siakantaris MP, Papadaki T, Tsaftaridis P, Plata E, Papadaki HE, Vassilakopoulos TP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. Oncologist. 2013;18(2):190-7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0251. Epub 2013 Jan 23. PubMed PMID: 23345547; PubMed Central PMCID: PMC3579603. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3579603/pdf/onc190.pdf>
44. Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, Catovsky D, Matutes E. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. Br J Haematol. 2012 Nov;159(3):322-8. doi: 10.1111/bjh.12036. Epub 2012 Sep 27. PubMed PMID: 23016878.
45. Olszewski AJ, Castillo JJ. Comparative outcomes of oncologic therapy in gastric extranodal marginal zone (MALT) lymphoma: analysis of the SEER-Medicare database. Ann Oncol. 2013 May;24(5):1352-9. doi: 10.1093/annonc/mds644. Epub 2013 Jan 24. PubMed PMID: 23348804; PubMed Central PMCID: PMC3629899.

46. Annibaldi O, Chiodi F, Sarlo C, Cortes M, Quaranta-Leoni FM, Quattrocchi C, Bianchi A, Bonini S, Avvisati G. Rituximab as Single Agent in Primary MALT Lymphoma of the Ocular Adnexa. *Biomed Res Int.* 2015;2015:895105. doi: 10.1155/2015/895105. Epub 2015 Sep 6. PubMed PMID: 26425558; PubMed Central PMCID: PMC4575717. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4575717/pdf/BMRI2015-895105.pdf>
47. Williams ME, Hong F, Gascoyne RD, Wagner LI, Krauss JC, Habermann TM, Swinnen LJ, Schuster SJ, Peterson CG, Sborov MD, Martin SE, Weiss M, Ehmann WC, Horning SJ, Kahl BS. Rituximab extended schedule or retreatment trial for low tumour burden non-follicular indolent B-cell non-Hodgkin lymphomas: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402. *Br J Haematol.* 2016 Jun;173(6):867-75. doi: 10.1111/bjh.14007. Epub 2016 Mar 11. PubMed PMID: 26970533; PubMed Central PMCID: PMC4900920.
48. Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský J. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017
49. National Institute for Clinical Excellence. Drug treatment for rheumatoid arthritis. Pathway last updated: 30 May 2017
50. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;0:1–18.
51. Rozhodnutí ze dne 31. 12. 2010 vydané pod sp. zn. SUKLS216784/2010, které nabylo právní moci dne 26. 5. 2011
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics methodology; ATC DDD index; www.whocc.no
53. vyjádření odborné společnosti ze dne 5. 2. 2015 ke správnému řízení sp. zn. SUKLS79443/2014
54. Davies A, Merli F, Mihaljevic B, Siritanaratkul N, Solal-Céligny P, Barrett M, Berge C, Bittner B, Boehnke A, McIntyre C, Macdonald D. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous rituximab in follicular lymphoma (SABRINA): stage 1 analysis of a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):343-52. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70005-1. Epub 2014 Feb 10.
55. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivému přípravku MABTHERA (s. c.) ze dne 16. 3. 2015, které nebylo právní moci dnem 8. 4. 2015
56. Reagan PM, Friedberg JW. Reassessment of Anti-CD20 Therapy in Lymphoid Malignancies: Impact, Limitations, and New Directions. May 15, 2017. Published on Cancer Network (<http://www.cancernetwork.com>)
57. WHO Model List of Essential Medicines. 20th List (March 2017). Dostupné na: http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/20th_EML2017.pdf?ua=1
58. Šenolt L, Mann H, Závada J, Pavelka K, Vencovský K. et al. Doporučení České revmatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy 2017
59. Kastiris E, Gavriatopoulou M, Kyrtsolis MS et al. Dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide as primary treatment of Waldenström macroglobulinemia: final analysis of a phase 2 study. *Blood* 2015 126:1392-1394; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2015-05-647420>
60. Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, Shreders A, Ailawadhi S, Gertz MA, Kourelis T, King RL, Reeder CB, Leung N, Kyle RA, Buadi FK, Habermann TM, Dingli D, Witzig TE, Dispenzieri A, Lacy MQ, Go RS, Lin Y, Gonsalves WI, Warsame R, Lust JA, Rajkumar SV, Ansell SM, Kapoor P. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with

- Waldenstrom macroglobulinemia. Br J Haematol. 2017 Aug 8. doi: 10.1111/bjh.14826. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28786474.
61. Pojištěnci jednotlivých zdravotních pojišťoven po krajích k1. 1. 2016. Dostupné na: https://www.mzcr.cz/obsah/zdravotni-pojisteni_997_3.html
 62. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemia. Blood. 2017 Jun 1;129(22):2971-2979. doi: 10.1182/blood-2016-11-693689. Epub 2017 Mar 30. Review. PubMed PMID: 28360039.
 63. Lukášová M, Procházková J, Hluší A. Autoimunitní hemolytická anémie – diagnostika a léčba, včetně transfuze erytrocytů. Transfuzie Hematol. dnes, 23, 2017, No. 1, p. 41–51
 64. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, Keystone EC, Loveless JE, Burmester GR, Cravets MW, Hessey EW, Shaw T, Totoritis MC; REFLEX Trial Group. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2793-806. PubMed PMID: 16947627.
 65. Bair A, Hess G, Boni J, Offner F. Lymfom a poruchy plazmatických buněk. Journal of Clinical Oncology speciální číslo červen 2011. Dostupné na: <https://www.tribune.cz/clanek/25830-lymfom-a-poruchy-plazmatickych-bunek>
 66. Červinek L, Hluší A, Kozák T. Imunitní trombocytopenie. Transfuzie Hematol. dnes, 16, 2010, str. 52-59
 67. Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B, Pott C, Hartmann F, Rothmann F, Rohrberg R, Böck HP, Wandt H, Unterhalt M, Hiddemann W; German Low-Grade Lymphoma Study Group. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. Blood. 2004 Nov 15;104(10):3064-71. Epub 2004 Jul 29. PubMed PMID: 15284112.
 68. Borgerding A, Hasenkamp J, Glass B, Wulf G, Trümper L. Rituximab retherapy in patients with relapsed aggressive B cell and mantle cell lymphoma. Ann Hematol. 2010 Mar;89(3):283-9. doi: 10.1007/s00277-009-0820-9. Epub 2009 Sep 2. PubMed PMID: 19727725; PubMed Central PMCID: PMC2808532.
 69. Dreyling M, Campo E, Hermine O, Jerkeman M, Le Gouill S, Rule S, Shpilberg O, Walewski J, Ladetto M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv62–iv71, 2017. Dostupné na: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Mantle-Cell-Lymphoma>
 70. Rozhodnutí v individuálním správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek první dočasné úhrady LP Imbruvica, sp. zn. SUKLS127785/2015 vydané dne 5. 3. 2019, které nabylo právní moci dnem 26. 3. 2019
 71. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Dostupné na: <https://www.lymphoma.org/aboutlymphoma/cll/>
 72. Bryan J, Borthakur G. Role of rituximab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia. Ther Clin Risk Manag. 2010 Dec 22;7:1-11. doi: 10.2147/TCRM.S5855. PubMed PMID: 21339937; PubMed

Central PMID: PMC3039008. Dostupné na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3039008/pdf/tcrm-7-001.pdf>

73. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Version 4.2019. Dostupné na:
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf
74. Dozzo M, Carobolante F, Donisi PM, Scattolin A, Maino E, Sancetta R, Viero P, Bassan R. Burkitt lymphoma in adolescents and young adults: management challenges. *Adolesc Health Med Ther*. 2016 Dec 23;8:11-29. doi: 10.2147/AHMT.S94170. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 28096698; PubMed Central PMCID: PMC5207020.
75. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, Puglisi S, Isola M, Buttignol S, Fanin R. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012 Sep;87(9):886-9. doi: 10.1002/ajh.23272. Epub 2012 Jun 20.
76. Scully M, McDonald V, Cavenagh J, Hunt BJ, Longair I, Cohen H, Machin SJ. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2011 Aug 18;118(7):1746-53. doi: 10.1182/blood-2011-03-341131. Epub 2011 Jun 2. PubMed PMID: 21636861.
77. Lim W, Vesely SK, George JN. The role of rituximab in the management of patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2015 Mar 5;125(10):1526-31. doi: 10.1182/blood-2014-10-559211. Epub 2015 Jan 8. Review. PubMed PMID: 25573992; PubMed Central PMCID: PMC4351502.
78. Colombat P, Brousse N, Salles G, Morschhauser F, Brice P, Soubeyran P, Delwail V, Deconinck E, Haioun C, Foussard C, Sebban C, Tilly H, Thieblemont C, Bergougnoux L, Lazreg F, Solal-Celigny P. Rituximab induction immunotherapy for first-line low-tumor-burden follicular lymphoma: survival analyses with 7-year follow-up. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23(9):2380-5. doi: 10.1093/annonc/mds177. Epub 2012 Jul 10. PubMed PMID: 22782332.Colombat 2012
79. Martinelli G, Schmitz SF, Utiger U, Cerny T, Hess U, Bassi S, Okkinga E, Stupp R, Stahel R, Heizmann M, Vorobiof D, Lohri A, Dietrich PY, Zucca E, Ghilmini M. Long-term follow-up of patients with follicular lymphoma receiving single-agent rituximab at two different schedules in trial SAKK 35/98. *J Clin Oncol*. 2010 Oct 10;28(29):4480-4. doi: 10.1200/JCO.2010.28.4786. Epub 2010 Aug 9. PubMed PMID: 20697092.
80. van Oers MH, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, Gascoyne RD, Jack A, Van't Veer M, Vranovsky A, Holte H, van Glabbeke M, Teodorovic I, Rozewicz C, Hagenbeek A. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3295-301. Epub 2006 Jul 27. PubMed PMID: 16873669.
81. van Oers MH, Van Glabbeke M, Giurgea L, Klasa R, Marcus RE, Wolf M, Kimby E, van t Veer M, Vranovsky A, Holte H, Hagenbeek A. Rituximab maintenance treatment of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome of the EORTC 20981 phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 10;28(17):2853-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.5827. Epub 2010 May 3. PubMed PMID: 20439641; PubMed Central PMCID: PMC2903319.
82. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladeto M, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis,treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v83–v90, 2016.

Dostupné na: <https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Newly-Diagnosed-and-Relapsed-Follicular-Lymphoma>

83. Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, Deconinck E, Haïoun C, Foussard C, Sebban C, Stamatoullas A, Milpied N, Boué F, Taillan B, Lederlin P, Najman A, Thièblemont C, Montestruc F, Mathieu-Boué A, Benzohra A, Solal-Céligny P. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood*. 2001 Jan 1;97(1):101-6. PubMed PMID: 11133748..
84. Ferreri AJ, Cwynarski K, Pulczynski E, Ponzoni M, Deckert M, Politi LS, Torri V, Fox CP, Rosée PL, Schorb E, Ambrosetti A, Roth A, Hemmaway C, Ferrari A, Linton KM, Rudà R, Binder M, Pukrop T, Balzarotti M, Fabbri A, Johnson P, Gørlov JS, Hess G, Panse J, Pisani F, Tucci A, Stilgenbauer S, Hertenstein B, Keller U, Krause SW, Levis A, Schmoll HJ, Cavalli F, Finke J, Reni M, Zucca E, Illerhaus G; International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol*. 2016 May;3(5):e217-27. doi: 10.1016/S2352-3026(16)00036-3. Epub 2016 Apr 6. PubMed PMID: 27132696.
85. Houillier C, Ghesquières H, Chabrot C, Soussain C, Ahle G, Choquet S, Nicolas-Virelizier E, Bay JO, Vargaftig J, Gaultier C, Touitou V, Martin-Duverneuil N, Cassoux N, Le Garff-Tavernier M, Costopoulos M, Faurie P, Hoang-Xuan K. Rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine and intensified cytarabine consolidation for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in the elderly: a LOC network study. *J Neurooncol*. 2017 Jun;133(2):315-320. doi: 10.1007/s11060-017-2435-7. Epub 2017 Apr 21. PubMed PMID: 28432587.
86. Vellenga E, van Putten WL, van 't Veer MB, Zijlstra JM, Fibbe WE, van Oers MH, Verdonck LF, Wijermans PW, van Imhoff GW, Lugtenburg PJ, Huijgens PC. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20+ NHL: a prospective randomized HOVON trial. *Blood*. 2008 Jan 15;111(2):537-43. Epub 2007 Oct 30. PubMed PMID: 17971487.
87. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, Singh Gill D, Linch DC, Trneny M, Bosly A, Ketterer N, Shpilberg O, Hagberg H, Ma D, Brière J, Moskowitz CH, Schmitz N. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28(27):4184-90. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1618. Epub 2010 Jul 26. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1896. PubMed PMID: 20660832; PubMed Central PMCID: PMC3664033.
88. Crump M, Kuruvilla J, Couban S, MacDonald DA, Kukreti V, Kouroukis CT, Rubinger M, Buckstein R, Imrie KR, Federico M, Di Renzo N, Howson-Jan K, Baetz T, Kaizer L, Voralia M, Olney HJ, Turner AR, Sussman J, Hay AE, Djurfeldt MS, Meyer RM, Chen BE, Shepherd LE. Randomized comparison of gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin versus dexamethasone, cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY.12. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3490-6. doi: 10.1200/JCO.2013.53.9593. Epub 2014 Sep 29. PubMed PMID: 25267740
89. Kluin-Nelemans HC, Hoster E, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thièblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Coiffier B, Forstpointner R, Tilly H, Kanz L, Feugier P, Szymczyk M, Hallek M, Kremers S, Lepeu G, Sanhes L, Zijlstra JM, Bouabdallah R, Lugtenburg PJ,

- Macro M, Pfreundschuh M, Procházka V, Di Raimondo F, Ribrag V, Uppenkamp M, André M, Klapper W, Hiddemann W, Unterhalt M, Dreyling MH. Treatment of older patients with mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):520-31. doi: 10.1056/NEJMoa1200920. PubMed PMID: 22873532.
90. Hoster E, Kluin-Nelemans H, Hermine O, Walewski J, Trneny M, Geisler CH, Stilgenbauer S, Thieblemont C, Vehling-Kaiser U, Doorduijn JK, Karlin L, et al. Rituximab Maintenance after First-Line Immunochemotherapy in Mantle Cell Lymphoma: Long-Term Follow-up of the Randomized European MCL Elderly Trial. *Blood*, Vol. 130 (2017), Suppl 1. Dostupné na: http://www.bloodjournal.org/content/130/Suppl_1/153
 91. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, Moreau A, Bouabdallah K, Dartigeas C, Damaj G, Gastinne T, Ribrag V, Feugier P, Casasnovas O, Zerazhi H, Haioun C, Maisonneuve H, Houot R, Jardin F, Van Den Neste E, Tournilhac O, Le Dû K, Morschhauser F, Cartron G, Fornecker LM, Canioni D, Callanan M, Béné MC, Salles G, Tilly H, Lamy T, Gressin R, Hermine O; LYSA Group. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 28;377(13):1250-1260. doi: 10.1056/NEJMoa1701769. PubMed PMID: 28953447.
 92. Kalpadakis C, Pangalis GA, Angelopoulou MK, Sachanas S, Kontopidou FN, Yiakoumis X, Kokoris SI, Dimitriadou EM, Dimopoulou MN, Moschogiannis M, Korkolopoulou P, Kyrtsonis MC, Siakantaris MP, Papadaki T, Tsaftaridis P, Plata E, Papadaki HE, Vassilakopoulos TP. Treatment of splenic marginal zone lymphoma with rituximab monotherapy: progress report and comparison with splenectomy. *Oncologist*. 2013;18(2):190-7. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0251. Epub 2013 Jan 23. PubMed PMID: 23345547; PubMed Central PMCID: PMC3579603.
 93. Else M, Marín-Niebla A, de la Cruz F, Batty P, Ríos E, Dearden CE, Catovsky D, Matutes E. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma. *Br J Haematol*. 2012 Nov;159(3):322-8. doi: 10.1111/bjh.12036. Epub 2012 Sep 27. PubMed PMID: 23016878.
 94. Starr AG, Caimi PF, Fu P, Massoud MR, Meyerson H, Hsi ED, Mansur DB, Cherian S, Cooper BW, De Lima MJG, Lazarus HM, Gerson SL, Jagadeesh D, Smith MR, Dean RM, Pohlman BL, Hill BT, William BM. Splenic marginal zone lymphoma: excellent outcomes in 64 patients treated in the rituximab era. *Hematology*. 2017 Aug;22(7):405-411. doi: 10.1080/10245332.2017.1279842. Epub 2017 Jan 20. PubMed PMID: 28105889.
 95. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, Recher C, Ghesquieres H, Morschhauser F, Girault S, Le Gouill S, Ojeda-Urbe M, Mariette C, Cornillon J, Cartron G, Verge V, Chassagne-Clément C, Dombret H, Coiffier B, Lamy T, Tilly H, Salles G. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Jun 11;387(10036):2402-11. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01317-3. Epub 2016 Apr 11. PubMed PMID: 27080498.
 96. Nie M, Wang Y, Bi XW, Xia Y, Sun P, Liu PP, Li ZM, Jiang WQ. Effect of rituximab on adult Burkitt's lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2016 Jan;95(1):19-26. doi: 10.1007/s00277-015-2501-1. Epub 2015 Oct 1. Review. PubMed PMID: 26423805.
 97. Maury S, Chevret S, Thomas X, Heim D, Leguay T, Hugué F, Chevallier P, Hunault M, Boissel N, Escoffre-Barbe M, Hess U, Vey N, Pignon JM, Braun T, Marolleau JP, Cahn JY, Chalandon Y, Lhéritier V, Beldjord K, Béné MC, Ifrah N, Dombret H; for GRAALL. Rituximab in B-Lineage Adult Acute

- Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15;375(11):1044-53. doi: 10.1056/NEJMoa1605085. PubMed PMID: 27626518.
98. Chihara D, Kantarjian H, O'Brien S, Jorgensen J, Pierce S, Faderl S, Ferrajoli A, Poku R, Jain P, Thompson P, Brandt M, Luthra R, Burger J, Keating M, Ravandi F. Long-term durable remission by cladribine followed by rituximab in patients with hairy cell leukaemia: update of a phase II trial. *Br J Haematol.* 2016 Sep;174(5):760-6. doi: 10.1111/bjh.14129. Epub 2016 Jun 15. PubMed PMID: 27301277; PubMed Central PMCID: PMC5396841.
99. NICE guidance esuom35. Immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: rituximab. Published: 21 October 2014. Dostupné na: <https://www.nice.org.uk/advice/esuom35/resources/immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura-rituximab-54116459063721925>
100. Kikuchi K, Miyakawa Y, Ikeda S, Sato Y, Takebayashi T. Cost-effectiveness of adding rituximab to splenectomy and romiplostim for treating steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *BMC Health Services Research* (2015) 15:2 Dostupné na: <http://www.biomedcentral.com/1472-6963/15/2>
101. Tanhehco YC, Arepally G, Metjian A. Novel therapeutic approaches for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Curr Opin Hematol.* 2017 Nov;24(6):521-528. doi: 10.1097/MOH.0000000000000375. Review. PubMed PMID: 28759473.
102. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169. PubMed PMID: 20647198.
103. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzenkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905. PubMed PMID: 20647199; PubMed Central PMCID: PMC3137658.
104. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771-80. doi: 10.1056/NEJMoa1404231. PubMed PMID: 25372085.
105. Kolek V, Kašák V, Vašáková M a kol. *Pneumologie*, 3. rozšíření vydání. Maxdorf 2017
106. Guidelines for the Management of ANCA vasculitis NHS, dostupné na: <https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jijm4n538.pdf&ver=5376>
107. Geetha D, Jin Q, Scott J, Hruskova Z, Hanouneh M, Little MA, Tesar V, Seo P, Jayne D, Pagnoux C. Comparisons of Guidelines and Recommendations on Managing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* (2018) 3, 1039–1049. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127414/pdf/main.pdf>
108. Castellino A, Santambrogio E, Nicolosi M, Botto B, Boccomini C, Vitolo U. Follicular Lymphoma: The Management of Elderly Patient. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2017; 9(1): e2017009. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5224805/>

109. Ardeschna KM, Qian W, Smith P, Braganca N, Lowry L, Patrick P, Warden J, Stevens L, Pocock CF, Miall F, Cunningham D, Davies J, Jack A, Stephens R, Walewski J, Ferhanoglu B, Bradstock K, Linch DC. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Apr;15(4):424-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0. Epub 2014 Mar 4. PubMed PMID: 24602760.
110. Advani RH, Hoppe RT. How I treat nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *BLOOD*, 19 DECEMBER 2013 x VOLUME 122, NUMBER 26, 4182–4188. Dostupné na: <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/122/26/4182.full.pdf>.
111. Fanale MA, Cheah CY, Rich A, Medeiros LJ, Lai CM, Oki Y, Romaguera JE, Fayad LE, Hagemester FB, Samaniego F, Rodriguez MA, Neelapu SS, Lee HJ, Nastoupil L, Fowler NH, Turturro F, Westin JR, Wang ML, McLaughlin P, Pinnix CC, Milgrom SA, Dabaja B, Horowitz SB, Younes A. Encouraging activity for R-CHOP in advanced stage nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2017 Jul 27;130(4):472-477. doi: 10.1182/blood-2017-02-766121. Epub 2017 May 18. PubMed PMID: 28522441; PubMed Central PMCID: PMC5578726.
112. Szturz P. Léčebné možnosti u multicentrické Castlemanovy choroby. *Onkologie* 2013; 7(3): 144–147
113. van Rhee, F., Voorhees, P., Dispenzieri, A., Fosså, A., Srkalovic, G., Ide, M., ... Fajgenbaum, D. C. (2018). International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*, 132(20), 2115–2124. doi:10.1182/blood-2018-07-862334. Dostupné na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6238190/#B64>
114. Rozhodnutí v individuálním právním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivému přípravku IMBRUVICA, SUKLS43768/2017, vydané dne 27. 6. 2018, které nabylo právní moci dnem 4. 7. 2018.
115. Rozhodnutí v individuálním právním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivému přípravku ZYDELIG, SUKLS5006/2015, vydané dne 29. 6. 2018, které nabylo právní moci dnem 5. 7. 2018.
116. Taha R, El-Haddad H, Almuallim A, Alshaiki F, Obaid E, Almoallim H. Systematic review of the role of rituximab in treatment of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis, hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, ankylosing spondylitis, and Raynaud's phenomenon. *Open Access Rheumatol.* 2017 Dec 15;9:201-214. doi: 10.2147/OARRR.S149373. eCollection 2017. Review. PubMed PMID: 29290695; PubMed Central PMCID: PMC5735990.
117. Jones RB. Rituximab in the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2014;128:243–249. Dostupné na: <https://www.karger.com/Article/Pdf/368580>
118. Šenolt L, Nová doporučení pro léčbu revmatoidní artritidy 2018
119. (a, b) Vyjádření České revmatologické společnosti ČLS JEP k individuálním správním řízením s LP Xeljanz a Olumiant vedeným pod sp. zn. SUKLS277551/2018 a SUKLS153667/2017
120. Nijland ML, Kersten MJ, Pals ST, Bemelman FJ, Ten Berge IJ. Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease After Solid Organ Transplantation: Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Management. *Transplant Direct.* 2015 Dec 15;2(1):e48. doi: 10.1097/TXD.0000000000000557. eCollection 2016 Jan. PubMed PMID: 27500242; PubMed Central PMCID: PMC4946499

121. Guideline Central. Evidence based clinical practice guideline for management of EBV-associated post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD) in solid organ transplant. Dostupné na: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/evidence-based-clinical-practice-guideline-for-management-of-ebv-associated-post-transplant-lymphoproliferative-disease-ptld-in-solid-organ-transplant/#>
122. Jiang L, Liu Y, Zhang L, Santoro C, Rodriguez A. Rituximab for treating inhibitors in people with inherited severe hemophilia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 7;7:CD010810. doi: 10.1002/14651858.CD010810.pub3. Review. PubMed PMID: 28685500; PubMed Central PMCID: PMC6483299.
123. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol.* 2017 Jul;92(7):695-705. doi: 10.1002/ajh.24777. Epub 2017 Jun 5. Review. PubMed PMID: 28470674.
124. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215089. Dostupné na: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/78/6/736.full.pdf>
125. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G; LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012 Apr;64(4):1215-26. doi: 10.1002/art.34359. Epub 2012 Jan 9. PubMed PMID: 22231479.
126. KDIGO GN Guideline update – Evidence summary. Lupus nephritis. Dostupné na: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2018/08/Chap-12-Lupus-nephritis-evidence-summary-final-profiles.pdf>
127. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Vol 2 Issue 2 June 2012
128. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, Jefferson JA, Gipson PE, Rizk DV, Sedor JR, Simon JF, McCarthy ET, Brenchley P, Sethi S, Avila-Casado C, Beanlands H, Lieske JC, Philibert D, Li T, Thomas LF, Green DF, Juncos LA, Beara-Lasic L, Blumenthal SS, Sussman AN, Erickson SB, Hladunewich M, Canetta PA, Hebert LA, Leung N, Radhakrishnan J, Reich HN, Parikh SV, Gipson DS, Lee DK, da Costa BR, Jüni P, Cattran DC; MENTOR Investigators. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jul 4;381(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa1814427. PubMed PMID: 31269364.
129. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* (2019) 95, 268–280. Dostupné na: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(18\)30809-3/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(18)30809-3/pdf)
130. Trucco M, O’Riordan M, Berman BW. Rituximab Treatment In Pediatric Patients with Immunohematologic Diseases Refractory to Conventional Therapy. *Blood* 2010 116:2764. Dostupné na: <http://www.bloodjournal.org/content/116/21/2764>
131. Dale RC, Brilot F, Duffy LV, Twilt M, Waldman AT, Narula S, Muscal E, Deiva K, Andersen E, Eyre MR, Eleftheriou D, Brogan PA, Kneen R, Alper G, Anlar B, Wassmer E, Heineman K, Hemingway C, Riney CJ, Kornberg A, Tardieu M, Stocco A, Banwell B, Gorman MP, Benseler SM, Lim M. Utility and safety of rituximab in pediatric autoimmune and inflammatory CNS disease. *Neurology.* 2014 Jul

- 8;83(2):142-50. doi: 10.1212/WNL.0000000000000570. Epub 2014 Jun 11. PubMed PMID: 24920861; PubMed Central PMCID: PMC4117174.
132. Ravani P, Rossi R, Bonanni A, Quinn RR, Sica F, Bodria M, Pasini A, Montini G, Edefonti A, Belingeri M, De Giovanni D, Barbano G, Degl'Innocenti L, Scolari F, Murer L, Reiser J, Fornoni A, Ghiggeri GM. Rituximab in Children with Steroid-Dependent Nephrotic Syndrome: A Multicenter, Open-Label, Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2015 Sep;26(9):2259-66. doi: 10.1681/ASN.2014080799. Epub 2015 Jan 15. PubMed PMID: 25592855; PubMed Central PMCID: PMC4552120.
133. Barth MJ, Goldman S, Smith L, Perkins S, Shiramizu B, Gross TG, Harrison L, Sanger W, Geyer MB, Giulino-Roth L, Cairo MS. Rituximab pharmacokinetics in children and adolescents with de novo intermediate and advanced mature B-cell lymphoma/leukaemia: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol*. 2013 Sep;162(5):678-83. doi: 10.1111/bjh.12434. Epub 2013 Jun 27. PubMed PMID: 23802659; PubMed Central PMCID: PMC3745786.
134. Fiorentino M, Tondolo F, Bruno F, Infante B, Grandaliano G, Gesualdo L, Manno C. Treatment with rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *Clin Kidney J*. 2016 Dec;9(6):788-793. Epub 2016 Oct 13. PubMed PMID: 27994855; PubMed Central PMCID: PMC5162414.
135. Cenové reference pro stanovení základní úhrady a odhad úspor vložené do spisu dne 6. 5. 2019 pod č. j. sukl110145/2019, aktualizace odhadu úspor vložená do spisu dne 20. 6. 2019 pod č. j. sukl149025/2019 a aktualizace formuláře úhrady vložená do spisu dne 26. 8. 2019 pod č. j. sukl228106/2019

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

Charakteristiku léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků

Léčivá látka rituximab (L01XC02) není uvedena ve vyhlášce č. 384/2007 Sb. a není terapeuticky zaměnitelná se žádnou referenční skupinou uvedenou v této vyhlášce.

Rituximab je genetickým inženýrstvím získaná chimérická myší/lidská monoklonální protilátka.

Rituximab se svým Fab fragmentem naváže na CD20 antigen na povrchu B-lymfocytů (pre-B a zralých B-lymfocytů) a prostřednictvím Fc domény může být zahájena efektorová imunitní reakce, která vede k lýze B lymfocytů. Možné mechanismy, kterými je lýza B-lymfocytů zprostředkována, zahrnují jednak cytotoxickou reakci vyvolanou účinkem komplementu (CDC), jejímž prvním krokem je vazba C1q a jednak protilátkami zprostředkovanou buněčnou cytotoxicitu (ADCC), která závisí na aktivaci jednoho či více Fc γ receptorů na povrchu granulocytů, makrofágů a NK buněk. Rovněž bylo prokázáno, že vazba rituximabu na antigen CD 20 přítomný na B lymfocytech vyvolává buněčnou smrt navozením apoptózy.

Počet B-lymfocytů v periferní krvi se snižuje pod normu po podání první dávky přípravku MabThera.

U pacientů léčených z důvodu hematologických malignit se objevila nová populace B buněk během 6 měsíců po léčbě a obvykle byl jejich normální počet obnoven během 12 měsíců po ukončení terapie, ačkoli u některých pacientů to může trvat déle (se střední dobou do znovuobjevení lymfocytů až 23 měsíců po indukční léčbě). U pacientů s revmatoidní artritidou byla po podání dvou infuzí 1000 mg přípravku MabThera v odstupu 14 dní pozorována bezprostřední deplece B lymfocytů v periferní krvi.

Počet B lymfocytů v periferní krvi začal stoupat od 24. týdne a u většiny pacientů bylo pozorováno obnovení populace do 40. týdne, ať byl přípravek MabThera podáván jako monoterapie nebo v kombinaci s metotrexátem. U malého procenta pacientů došlo po poslední dávce přípravku MabThera k prolongované depleci periferních B-buněk trvající 2 roky nebo déle.

Podle platného SPC⁴⁰ léčivých přípravků s obsahem rituximabu o síle 100 mg a 500 mg (intravenózní podání) jsou posuzované léčivé přípravky registrovány v následujících indikacích:

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem MabThera je indikována k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

Přípravek MabThera v monoterapii je indikován k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem III. - IV. klinického stádia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní.

Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Chronická lymfatická leukémie (CLL)

Přípravek MabThera je indikován v kombinaci s chemoterapií k léčbě pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní chronickou lymfatickou leukémií. K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se účinnosti a bezpečnosti u pacientů dříve léčených monoklonálními protilátkami včetně přípravku MabThera nebo u pacientů nereagujících na předchozí léčbu přípravkem MabThera a chemoterapií.

Revmatoidní artritida

Přípravek MabThera je v kombinaci s metotrexátem indikován k léčbě dospělých pacientů s těžkou aktivní revmatoidní artritidou, kteří na léčbu dalšími nemoc modifikujícími protirevmatickými léčivými přípravky (DMARD, disease-modifying anti-rheumatic drugs), včetně jedné či více terapií inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF, tumour necrosis factor), odpovídali nedostatečně nebo léčbu netolerovali. Bylo prokázáno, že přípravek MabThera, pokud se podává v kombinaci s metotrexátem, snižuje rychlost progresu kloubního poškození, měřeného pomocí RTG vyšetření, a zlepšuje fyzické funkce.

Granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida

Přípravek MabThera je v kombinaci s glukokortikoidy indikován k indukci remise u dospělých pacientů se závažnou aktivní granulomatózou s polyangiitidou (Wegenerova granulomatóza) (GPA) a mikroskopickou polyangiitidou (MPA).

Pemphigus vulgaris

Přípravek MabThera je indikován k léčbě pacientů se středně těžkým až těžkým pemphigus vulgaris.

Podle platného SPC⁴⁰ léčivých přípravků s obsahem rituximabu o síle 1400 mg (subkutánní podání) jsou uvedené léčivé přípravky registrovány v následujících indikacích:

Nehodgkinské lymfomy (NHL)

Přípravek MabThera je indikován k léčbě dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stádia v kombinaci s chemoterapií.

Udržovací léčba přípravkem MabThera je indikována k léčbě pacientů s folikulárním lymfomem, kteří odpovídají na indukční léčbu.

Přípravek MabThera je v kombinaci s chemoterapií CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon) indikován k léčbě nemocných s CD20 pozitivním difúzním velkobuněčným nehodgkinským maligním lymfomem z B buněk.

Postavení dle terapeutických doporučení:

I) Hematologické indikace:

V aktuálních doporučeních je rituximab uveden jak v následujících registrovaných indikacích:

Indikace uvedená v SPC	
<ul style="list-style-type: none"> v indikaci dosud neléčeného folikulárního lymfomu v kombinaci s chemoterapií a následně v udržovací fázi léčby u pacientů odpovídajících na indukční terapii 	Belada, 2018 ⁴¹ : Klinické stádium II (vysoké riziko*) – IV, léčba 1. linie: <ul style="list-style-type: none"> - u nemocných s malou nádorovou masou sledování, alternativou je rituximab - u nemocných s velkou nádorovou masou dle GELF kombinační režim chemoterapie + rituximab, při dosažení kompletní či parciální remise (CR, PR) udržovací léčba rituximabem - při nedosažení CR, PR – kombinační imunochemoterapie s rituximabem (a bendamustinem či ChT na bázi fludarabinu), případně radioterapie, ibritumomab tiuxetan či monoterapie rituximabem - paliativní léčba
<ul style="list-style-type: none"> v indikaci relabujícího folikulárního lymfomu v monoterapii 	Belada, 2018 ⁴¹ : Léčba relapsu folikulárního lymfomu <ul style="list-style-type: none"> - v doporučení jsou uvedeny režimy imunochemoterapie s rituximabem, kombinace bendamustin + obinutuzumab (nehrazená), idelalisib (v této indikaci nehrazený), ibritumomab tiuxetan (pouze jednotlivé případy) - v doporučení je uvedena též navazující udržovací terapie rituximabem...
<ul style="list-style-type: none"> v indikaci DLBCL (CD20 pozitivního difúzního velkobuněčného lymfomu z B buněk), v kombinaci s chemoterapií 	Belada, 2018 ⁴¹ : Principy léčby 1. linie Standardní léčbou je rituximab v kombinaci s chemoterapií (zejména antracyklinovými režimy, jako CHOP: cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin + prednison)

<ul style="list-style-type: none"> v indikaci CLL (chronické lymfocytární leukémie), v kombinaci s chemoterapií 	<p>Červená kniha, 2016²:</p> <p>CLL</p> <p><u>Léčba 1. linie</u> u nemocných bez významných komorbidit: Režim FCR (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab) - hlavní léčebná možnost. V případě delece 17p/mutace TP53 a nevhodnosti chemoimunoterapie je možno použít ibrutinib či kombinaci idelalisib + rituximab, případně alemtuzumab nebo režim s kortikoidy. Další možnosti: Bendamustin+rituximab (alternativa FCR u nemocných ≥ 65 let věku, zejména v případě vysokého rizika infekcí) Rituximab, cyklofosfamid, dexametazon (RCD) či obdobné režimy s vysokodávkovanými kortikoidy.</p> <p><u>Léčba 1. linie</u> u nemocných s komorbiditami: Obinutuzumab/ofatumumab/rituximab + chlorambucil Bendamustin + rituximab Další možnosti: Alemtuzumab Bendamustin + ofatumumab (BO) FCR se sníženými dávkami chemoterapie RCD či obdobné režimy s vysoko-dávkovanými kortikoidy.</p> <p><u>Léčba relapsu/refrakterní CLL</u> Hlavní léčebné možnosti: ibrutinib a idelalisib. Ve výčtu dalších možností jsou uvedeny též režimy bendamustin + rituximab, FCR, RCD, kombinace rituximabu s intenzivními platinovými režimy</p>
---	---

tak i v neregistrovaných indikacích:

Indikace <u>neuvedené</u> v SPC (viz doporučení ^{2,41})
<ul style="list-style-type: none"> Lymfom z plášťových buněk (Mantle cell lymphoma, MCL)*
<ul style="list-style-type: none"> Lymfomy marginální zóny - MALT lymfom GIT*
<ul style="list-style-type: none"> Lymfom z malých lymfocytů (jedná se pouze o jinou formu CLL, se kterou tvoří jednu nosologickou jednotku)
<ul style="list-style-type: none"> Burkittův lymfom*
<ul style="list-style-type: none"> Primární kožní B lymfomy
<ul style="list-style-type: none"> CD20 pozitivní B-ALL*
<ul style="list-style-type: none"> Vlasatobuněčná leukémie
<ul style="list-style-type: none"> Waldenstromova makroglobulinemie*

* v tomto dokumentu Ústav provedl rozšíření podmínek úhrady o tuto indikaci

II) Revmatoidní artritida:

Podle platných doporučení České reumatologické společnosti pro farmakologickou léčbu revmatoidní artritidy (Šenolt, 2017)⁴⁸ (pro shrnutí viz též Šenolt, 2018)¹¹⁸ je základní podmínkou úspěšné léčby včasná diagnostika onemocnění a okamžité zahájení účinné terapie.

Léčba revmatoidní artritidy je vedena principem „treat-to-target“, kdy cílem léčby je dosažení remise, nebo alespoň nízké aktivity onemocnění.

Při stanovení diagnózy RA je doporučeno neprodleně zahájit léčbu konvenčními syntetickými DMARD. Preferenčně se podává metotrexát, přednost se nově dává monoterapii nad kombinovanou léčbou více konvenčních léků.

V případě aktivního onemocnění se jako součást iniciální léčebné strategie k metotrexátu doporučuje zvážit přidání glukokortikoidů, obvykle v perorální, nebo intraartikulární formě.

Pokud intenzivně vedená léčba nevede po 3 měsících k žádnému zlepšení a přetrvává vysoká aktivita nebo není dosaženo remise (případně nízké aktivity) po 6 měsících, je nutno léčbu upravit. Další postup je závislý na přítomnosti nepříznivých prognostických faktorů (vysoká aktivita nemoci, pozitivní autoprotilátky a erozivní poškození kloubů). Při jejich nepřítomnosti je možné zvážit změnu za jiný konvenční syntetický DMARD, a to obvykle v monoterapii, nebo přidání více léků do kombinace.

U nemocných s nepříznivými prognostickými faktory je na místě zvážit přidání biologické léčby (inhibitory TNF, abatacept, tocilizumab nebo sarilumab, rituximab) nebo nasazení cíleného syntetického léku (inhibitory janus kináz). V minulosti byly v první linii biologické léčby doporučovány anti-TNF α preparáty, ev. tocilizumab, a to zejména s ohledem na delší zkušenosti s používáním anti-TNF α přípravků. V současných doporučeních⁴⁸ jsou na stejnou úroveň postaveny všechny dostupné biologické přípravky s dodatkem, že rituximab je v první linii doporučovaný pouze ve zvláštních situacích (např. lymfom v anamnéze, latentní tuberkulóza, vaskulitida).

V případě primární či sekundární neúčinnosti první linie biologické léčby je třeba změna za jiný preparát. V případě, kdy prvním podaným lékem byl inhibitor TNF α , je možné podat druhý anti TNF α lék (tzv. switch), nebo biologický lék s jiným mechanismem účinku (abatacept, rituximab a tocilizumab, ev. JAK inhibitor).

Ústav k tomu doplňuje, že postavení jednotlivých léčiv v reálné klinické praxi v ČR je vymezeno také jejich platnými podmínkami úhrady.

Rituximab a léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny č. 70/3 (tocilizumab, abatacept), a jsou dle platných podmínek úhrady hrazeny pouze ve druhé linii biologické léčby, tedy po selhání alespoň jednoho inhibitoru TNF alfa. Již v 1. linii biologické léčby jsou aktuálně hrazeny pouze inhibitory TNF α , zařazené do referenční skupiny 70/2 a inhibitory janus kináz baricitinibu a tofacitinibu,

Komentář Ústavu: rituximab určen pro cílovou skupinu pacientů, u kterých selhala terapie syntetickým chorobu-modifikujícím antirevmatikem a následně TNF inhibitorem.

Shrnutí:

Ze znění výše uvedených terapeutických doporučení vyplývá, že rituximab je užíván v léčbě řady hematologických indikací (viz Červená kniha)², zejména non-hodgkinských lymfomů (v první linii i v léčbě

relapsu onemocnění, hrazen je v indikacích folikulárního lymfomu a difuzního velkobuněčného lymfomu z B buněk), kde je jeho postavení v klinické praxi nezastupitelné. S ohledem na uvedené Ústav volí i referenční indikaci.

Referenční indikací je léčba non-Hodgkinských lymfomů.

V této indikaci jsou posuzované léčivé přípravky s obsahem rituximabu v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

Referenční indikace byla v uvedeném znění již formulována v předchozím revizním správním řízení sp. zn. SUKLS216784/2010⁵¹.

K terapeutické zaměnitelnosti Ústav dále považuje za vhodné doplnit následující:

V současné době jsou registrovány i hrazeny léčivé přípravky s obsahem rituximabu v i.v. a s.c. formě (o síle 1400 mg a 1600 mg). Obě lékové formy se liší spektrem registrovaných indikací.

Rituximab v i.v. lékové formě je podle platného SPC⁴⁰ registrován v následujících indikacích: nehodgkinské lymfomy (folikulární lymfom v primoterapii, udržovací léčbě i léčbě relapsu, difuzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk), chronická lymfocytární leukémie, revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida.

Rituximab v s. c. lékové formě o síle 1400 mg je podle platného SPC⁴⁰ registrován pouze v indikaci nehodgkinských lymfomů (folikulární lymfom v primoterapii, udržovací léčbě i léčbě relapsu, difuzní velkobuněčný nehodgkinský lymfom z B buněk).

Obdobná účinnost a bezpečnost s. c. a i.v. rituximabu v indikaci nehodgkinského (folikulárního) lymfomu byla prokázána studií SABRINA (Davies, 2014)⁵⁴. Proto je možné i. v. a s. c. formy v uvedené indikaci a potažmo v obecně formulované referenční indikaci léčby nehodgkinských lymfomů považovat za vzájemně terapeuticky zaměnitelné.

Ústav dále dodává, že v současné době je dostupný také s.c. rituximab o síle 1600 mg, který je registrován a hrazen ze zdravotního pojištění výhradně v indikaci *léčba dospělých pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL v kombinaci chemoterapií*. Uvedený léčivý přípravek není určen k použití v léčbě non-Hodgkinských lymfomů a s ohledem na odlišné klinické použití (ve vztahu k referenční indikaci léčba non-Hodgkinských lymfomů) není posuzován jako terapeuticky zaměnitelný s přípravky s obsahem i.v. rituximabu a s.c. rituximabu o síle 1400 mg.

Úprava úhrady oproti základní úhradě včetně stanovení další zvýšené úhrady

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena.

Na základě hodnocení posuzovaných přípravků nebyla nalezena specifická indikace ani/nebo určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. Další zvýšená úhrada stanovena ani v předchozím revizním správním řízení (sp. zn. SUKLS216784/2010⁵¹).

Charakteristiku léčivých látek nezařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků

Nebyla nalezena terapie v zásadě zaměnitelná, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím.

Podle aktuálních doporučení Červené knihy² a aktuálních doporučení NCCN (B-cell lymphomas, v 3-2019)²² je rituximab standardně užívanou monoklonální protilátkou doporučovanou v kombinaci s chemoterapií nebo v monoterapii v hrazených indikacích folikulárního lymfomu a difuzního velkobuněčného lymfomu z B buněk. K tomu Ústav doplňuje, že v indikaci folikulárního lymfomu je nově^{22,41} uváděn rovněž obinutuzumab (Gazyvaro). Obinutuzumab však nepředstavuje alternativu rituximabu, jelikož jeho úhrada je omezena pouze v následné linii u pacientů refrakterních k rituximabu („Obinutuzumab je hrazen ... v kombinaci s bendamustinem (až 6 cyklů terapie) a v udržovací monoterapii (po dobu až 2 let léčby) u pacientů s folikulárním lymfomem (FL), kteří nedosáhli alespoň částečné odpovědi na léčbu zahrnující rituximab nebo zprogredovali do 6 měsíců po jejím ukončení“).

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (dále jen „ODTD“)/ obvyklé terapeutické dávky (dále jen „OTD“)

Léčivá látka	ATC	OTD (mg)	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ⁵²	Doporučené dávkování dle SPC ⁴⁰	Dávkování v klinické praxi (dle vyjádření odborné společnosti ze dne 5. 2. 2015 ⁵³)*	Dávkování se srovnatelnou účinností (studie SABRINA ⁵⁴)
rituximab i.v.	L01XC02	<u>700,0000</u>	cyklické	nestanovena	375 mg/m ² tělesného povrchu ... <u>v kombinaci s chemoterapií:</u> v každém cyklu / jednou za 2 měsíce / jednou za 3 měsíce <u>v monoterapii:</u> jednou týdně po dobu čtyř týdnů	700 mg	375 mg/m ² ve 3-týdenních intervalech
rituximab s.c.	L01XC02	<u>1400,0000</u>	cyklické	nestanovena	1400 mg bez ohledu na velikost tělesného povrchu pacienta	1 400 mg	1400 mg ve 3-týdenních intervalech

** V klinické praxi je možné považovat za srovnatelnou ve smyslu účinnosti a bezpečnosti realizovanou aplikaci dávky 700 mg i.v. rituximabu a 1400 mg s.c. rituximabu.*

V poslední revizi systému úhrad předcházející tomuto správnímu řízení v dané skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků, sp. zn. SUKLS216784/2010⁵¹, byla OTD léčivé látky rituximab pro intravenózní podání stanovena podle vhodné jednotky hmotnosti přípravku (tj. dle deklarované hmotnosti účinné látky rituximab obsažené v přípravku) ve výši 500 mg, s frekvencí podávání cyklické.

V předchozí revizi úhrad, sp. zn. SUKLS216784/2010⁵¹, byla stanovena referenční indikace ve znění léčba nonhodgkinských lymfomů. Na základě posouzení shromážděných důkazů uvedeném v části „Charakteristika léčivých látek v rámci skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků“ Ústav tuto referenční indikaci zachoval.

Dle ustanovení § 15 odst. 8 vyhlášky č. 376/2011 Sb. se ODTD v rámci revize úhrad změní, je-li ve správním řízení prokázáno, že obvyklé dávkování v běžné klinické praxi je odlišné od ODTD stanovené v předchozí revizi úhrad. Ústav posoudil dávkování v běžné klinické praxi v referenční indikaci s těmito závěry:

Léčivé přípravky s obsahem subkutánního rituximabu nebyly předmětem předchozí revize, sp. zn. SUKLS216784/2010⁵¹ (a nejsou ani předmětem této hloubkové revize, sp. zn. SUKLS209318/2013). Předmětné léčivé přípravky vstoupily do systému úhrad v individuálním správním řízení, sp. zn. SUKLS79443/2014⁵⁵.

Definovaná denní dávka (dále jen „DDD“) s.c. ani i.v. rituximabu nebyly WHO⁵² stanoveny.

Doporučené dávkování uvedené v SPC⁴⁰ je pro i.v. rituximab: 375 mg/m² tělesného povrchu

- v kombinaci s chemoterapií: v každém cyklu podaném jednou za 2 měsíce nebo jednou za 3 měsíce;
- v monoterapii: jednou týdně po dobu čtyř týdnů, a pro s.c. rituximab 1400 mg bez ohledu na velikost tělesného povrchu pacienta.

Dávkování dle doporučených postupů^{2,22} je v souladu s dávkováním dle SPC⁴⁰.

V indikaci terapie non-Hodgkinských lymfomů (folikulární lymfom) byla v klinické studii SABRINA⁵⁴ prokázána non-inferiorita s.c. rituximabu ve fixní dávce 1400 mg podané každé 3 týdny s i.v. rituximabem v dávce 375 mg/m² podané každé 3 týdny (odpovídá zaokrouhleně dávce 700 mg podané ve formě jedné 500 mg a dvou 100 mg injekčních lahviček rituximabu).

S ohledem na nutnost rovného přístupu ke stanovení dávek i.v. a s.c. rituximabu, stanovuje Ústav OTD obou lékových forem rituximabu v souladu s ustanovením § 15 odst. 4 vyhlášky č. 376/2011 Sb., jakožto vhodnou jednotku hmotnosti přípravku, a to ve výši 700,0000 mg pro i.v. formu a 1400,0000 mg pro s.c. formu, v obou případech frekvence dávkování cyklicky.

Stanovená výše OTD je v souladu s výsledky non-inferioritní studie SABRINA (Davies, 2014)⁵⁴, která je uvedena výše, a rovněž v souladu se stanoviskem odborné společnosti⁵³.

Podle stanoviska České hematologické společnosti JEP ze dne 5. 2. 2015: „V klinické praxi je možné považovat za srovnatelné ve smyslu účinnosti a bezpečnosti a realizovanou aplikaci dávky 700 mg i.v. rituximabu a 1400 mg s.c. rituximabu.“⁵³

Zařazení léčivých látek do skupin podle přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka rituximab je zařazena do skupiny č. 117 (cytostatika - monoklonální protilátky) přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Jelikož uvedená léčivá látka svou charakteristikou a klinickým použitím odpovídá názvu skupiny č. 117 přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění, Ústav ji do této skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění zařazuje.

Skupina dle přílohy č. 2		ATC	léčivá látka
č. 117	cytostatika - monoklonální protilátky	L01XC02	rituximab, i.v.
		L01XC02	rituximab, s.c.
		L01XC03	trastuzumab
		L01XC05	gemtuzumab ozogamicin*
		L01XC06	cetuximab
		L01XC07	bevacizumab
		L01XC08	panitumumab
		L01XC10	ofatumumab*
		L01XC11	ipilimumab
		L01XC12	brentuximab vedotin
		L01XC13	pertuzumab
		L01XC14	trastuzumab emtansin
		L01XC15	obinutuzumab
		L01XC17	nivolumab
		L01XC18	pembrolizumab
		L01XC19	blinatumomab
		L01XC21	ramucirumab
		L01XC23	elotuzumab
		L01XC24	daratumumab
		L01XC26	inotuzumab ozogamicin*
L01XC31	avelumab		
L01XC32	atezolizumab*		

* léčivé přípravky s obsahem těchto léčivých látek nejsou dosud hrazeny ze zdravotního pojištění

Maximální cenu

Ústav v tomto řízení neposuzuje změnu maximální ceny.

Stanovení podmínek úhrady

a) Stávající podmínky úhrady (pro i. v. rituximab)

S

P: Rituximab předepisuje onkolog, hematolog, revmatolog:

- 1) u dosud neléčených nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stadia v kombinaci s chemoterapií
- 2) u difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20 pozitivní v kombinaci s režimem CHOP (cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednizolon)
- 3) u nemocných s folikulárním lymfomem III. a IV. klinického stadia, kteří se nacházejí ve druhém či dalším relapsu po chemoterapii nebo jejichž nádor je chemorezistentní
- 4) jako udržovací léčba u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční chemoterapeutickou léčbu, jednou za 2 měsíce, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let
- 5) jako udržovací léčba u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční chemoterapeutickou léčbu, jednou za 3 měsíce, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let
- 6) pro léčbu pacientů s dříve neléčenou a relabující/refrakterní chronickou lymfatickou leukémií v kombinaci s chemoterapií
- 7) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metothrexátem u dospělých pacientů, kteří vykazovali nepřiměřenou reakci nebo nesnášenlivost na terapii nemoc modifikujícími protirevmatickými léky (DMARD), včetně jedné nebo více terapií inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)

b) Stanovené podmínky úhrady

V průběhu řízení byla Ústavu předložena řada podnětů na rozšíření podmínek úhrady rituximabu.

Jednalo se o požadavky na posouzení možnosti rozšíření podmínek trvalé úhrady o následující indikace:

- požadavek účastníka VZP (č. j. sukl557/2014)
 - CD20-pozitivních lymfoproliferace,
 - AIHA (autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby),
 - ITP (idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby)
- požadavek ČHS (č. j. sukl4708/2014):
 - AIHA (autoimunitní hemolytická anémie po selhání předchozí léčby),
 - ITP (idiopatická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby)
 - TTP (trombotická trombocytopenická purpura po selhání předchozí léčby)
- požadavek ČHS (č. j. sukl141003/2017):
 - DLBCL (difúzní velkobuněčný lymfom z B buněk): třetí a vyšší linie
 - MCL (lymfom z pláštěvých buněk)
 - MZL (lymfomy z marginální zóny)
 - NLPHL (Nodular Lymphocytic Predominant Hodgkin Lymphoma)
 - ALL (akutní lymfoblastická leukémie)
 - CLL (chronická lymfatická leukémie), rituximab v kombinaci s kortikoidy u pacientů nevhodných k chemoterapii
 - Waldenströмова makroglobulinémie
 - ITP
 - AIHA (s tepelnými a chladovými protilátkami)
 - Castlemanova nemoc (iniciální léčba)

- TTP
- požadavek ČHS (č. j. sukl19530/2018):
 - FL (folikulární lymfom) – rozšíření hrazených indikací na léčbu I. a II. klinického stádia, o relapsu obecně (dosud je úhrada omezena na 2. či vyšší relaps), v první linii bez nutnosti kombinací léčby s chemoterapií
 - DLBCL – odstranění specifikace režimu CHOP z podmínek úhrady
 - primární lymfom CNS typu DLBCL
 - SLL (lymfom z malých lymfocytů) (s ohledem na to, že se jedná o onemocnění totožné s CLL, pouze se specifickou manifestací)
 - MCL - terapie první linie v kombinaci s chemoterapií, terapie relapsu (bez dalších specifikací), udržovací terapie
 - splenický MZL
 - ostatní typy MZL a MZL typu MALT
 - Burkittův lymfom
 - ALL nebo lymfoblastový lymfom (v kombinaci s chemoterapií)
 - Vlasatobuněčná leukémie
 - Prolymfocytární leukémie z B-buněk
 - ITP (jako alternativní lék k podání ve II. linii léčby nemocných s imunitní trombocytopenickou purpurou neodpovídajících na I. linii léčby)
 - TTP (ve II. linii léčby nemocných s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídajících na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby)
- požadavek České pneumologické a ftizeologické společnosti (ČPFS) (č. j. sukl978/2018 a sukl37415/2018):
 - ANCA asociované vaskulitidy – indukční léčba onemocnění relabujícího na kombinaci kortikosteroidů s cyklofosfamidem nebo nevhodnosti cyklofosfamidu s ohledem na nežádoucí účinky
 - udržovací léčba onemocnění relabujícího na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy)
- požadavek ČHS (č. j. sukl184760/2019):
 - DLBCL – odstranění specifikace režimů z podmínek úhrady, nahrazení obecnou formulací „v kombinaci s chemoterapií“
 - primární difúzní B-velkobuněčný lymfom CNS – použití formulace „... v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu“, namísto formulace „... v kombinaci s imunochemoterapií s režimy založenými na metotrexátu“ navrhované Ústavem ve 2. hodnotící zprávě
 - B-prolymfocytární leukémie (v kombinaci s chemoterapií)
 - vlasatobuněčná leukémie (relaps po léčbě kladribinem), kombinace s chemoterapií
 - CD20+ Hodgkinův lymfom typu nodulární lymfocytární predominance, kombinace s chemoterapií
 - Castlemanova choroba
 - potransplantační lymfoproliferativní onemocnění
 - léčba (stavu s přítomností) inhibitorů krevního srážení rezistentního na léčbu kortikoidy a cyklofosfamidem

- požadavek České nefrologické společnosti ČNS (č. j. sukl184770/2019):
 - systémový lupus erythematoses a lupusová nefritida – relaps, udržovací léčba
 - minimální změny glomerulů / fokálně segmentální glomeruloskleróza u frekventně relabujících či kortikodependentních pacientů s nefrotickým syndromem
 - idiopatická membranozní glomerulonefritida (po selhání předchozí léčby či v relapsu)

Na základě dostupných důkazů týkajících se požadovaných indikací Ústav svá zjištění shrnuje do následující tabulky:

Indikace (upřesnění)	Dostatečně vědecky podloženo?	Jediná možnost léčby?	Předpokládaný počet pacientů / rok	Návrh rozšíření podmínek „P“
Skupina CD20+ lymfoproliferací				
FL (I. a II. klinické stádium u rizikových nemocných, již od I. relapsu, v první linii bez nutnosti kombinace s chemoterapií)	ANO (pro pacienty s FL od stádia II s vysokým rizikem) <i>Monoterapie: Colombat, 2001⁸³; Martinelli, 2010⁷⁹; Castellino, 2017¹⁰⁸</i> <i>I. relaps: Van Oers (2006)⁸⁰</i> <i>Udržovací léčba: Van Oers, 2010⁸¹</i> <i>Stádium II: Ardeshna, 2014¹⁰⁹ (kombin. léčba), Colombat, 2001⁸³</i>	ANO - u pacientů bez refraktivity k rituximabu (u těch je hrozena kombinace obinutuzumab + bendamustin) (Belada, 2018) ⁴¹	Monoterapie (napříč liniemi léčby): 40 pac. / rok 2. linie (I. relaps): 50 pac. / rok (č. j. sukl414356/2018)	<i>v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stádia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:</i> <i>a) v první linii</i> <i>b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.</i> <i>(dále beze změn- úhrada v udržovací léčbě zachována)</i>
DLBCL (odstranění specifikace režimu CHOP z podmínek úhrady)	ANO – pro specifické režimy v relapsu onemocnění: <i>Vellenga, 2008⁸⁶ -DHAP</i> <i>Gisselbrecht, 2010⁸⁷ -ICE</i> <i>Crump, 2014⁸⁸ – GDP</i> <i>Z režimů uvedených v doporučení⁴¹ má Ústav k dispozici <u>dostatečné důkazy pouze pro některé režimy</u> (viz výše). Proto je nutné tyto režimy jmenovat ve stanoveném indikačním omezení a nelze přistoupit</i>	ANO (Belada, 2018) ⁴¹ <i>Doporučení uvádí rituximab v kombinaci s režimy:</i> <i>R-ICE</i> <i>R-ESHAP</i> <i>R-DHAP</i> <i>R-GDP</i> <i>R-GEMOX</i> <i>R-gemcitabin</i> <i>R-bendamustin</i>	70-100 pac. / rok (č. j. sukl414356/2018)	<i>v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).</i>

	<i>k obecné formulaci („v kombinaci s chemoterapií“)</i>			
Primární lymfom CNS typu DLBCL	ANO <i>Ferreri, 2016⁸⁴</i> <i>Houillier, 2017⁸⁵</i>	ANO (Belada, 2018) ⁴¹	40 pac. / rok (č. j. sukl414356/2018)	<i>v léčbě primárního difuzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu</i>
SLL	<i>Hodnoceno v rámci diagnózy CLL: CLL a SLL představují jediné onemocnění se dvěma formami klinické manifestace, viz např. Bryan, 2010⁷²</i>	N.A.		<i>v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií</i>
MCL	ANO <i>Campo, 2015³</i> (review) <i>Gao, 2010⁴</i> (metaanalýza) <u>1. linie (Rtx+ChT):</u> <i>Lenz, 2005⁵</i> <u>Relaps (Rtx+ChT):</u> <i>Forstpointner, 2004⁶⁷</i> <i>Czuczman, 2015¹⁹</i> <i>Rummel, 2016²⁰</i> <i>Borgerding, 2010⁶⁸</i> (výsledky z klinické praxe) <u>udržovací monoterapie:</u> <i>Kluin-Nelemans, 2012⁸⁹,</i> <i>Hoster, 2017⁹⁰,</i> <i>Le Gouill, 2017⁹¹</i>	ANO (Belada, 2018) ⁴¹ V 1. linii bez výhrad, v relapsu jsou režimy s Rtx uvedeny u pacientů bez předpokladu chemorezistence (u časně relabujících / rezistentních je doporučován a dočasně hrazen ibrutinib)	<i>celkem 300 pacientů ročně (viz č. j. sukl141003/2017)</i>	<i>v léčbě lymfomu z plášťových buněk a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve)</i>
Splenický MZL	NE			
MZL lymfom typu MALT (GIT a non-gastrické)	ANO <i>Zucca, 2013⁷</i> <i>Zucca, 2017^{7a}</i> (GIT a další lokalizace, pacienti nevhodní k / relabující po lokální terapii)	ANO V případě CD20 pozitivity (Belada, 2018) ⁴¹	MALT GIT: 20 pac. / rok MALT – další lokalizace: 40 pac. / rok (č. j. sukl414356/2018)	<i>v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii</i>
Burkittův lymfom	ANO, <u>1. linie (Rtx+ChT):</u> <i>Thomas, 2006⁸</i> <i>Ribrag, 2012⁹ a zejména aktualizace Ribrag, 2016⁹⁵</i> <i>Hoelzer, 2014¹⁰</i>	ANO (Belada, 2018) ⁴¹	20-25 pacientů ročně (dle Dozzo, 2016: incidence v Evropě:	<i>v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií</i>

	Dále: review a metaanaláza Nie, 2016 ⁹⁶		(cca 2,2 případů / 1 milion obyvatel ročně) ⁷⁴	
Primární kožní B lymfomy	NE			
CD20+ AL leukémie/AL lymfom z B-buněk	ANO <i>Thomas, 2010¹² (děti od 13 let a dospělí, první linie)</i> <i>Maury, 2016⁹⁷ (první linie, dospělí)</i>	ANO Dle stanoviska odborné společnosti (listopad 2018)	celkem 90 pacientů ročně (viz č. j. suk195350/2018)	<i>v první linii léčby ICD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií</i>
CD20+ prolymfocytární leukémie	NE			
Vlasatobuněčná leukémie	ANO (hraničně) <i>Thomas, 2003¹⁴</i> <i>Chihara, 2016⁹⁸</i>	NE (Červená kniha, 2016) ²		
NLPHL	NE Existují důkazy o účinnosti rituximabu (viz Fanale, 2017 ¹¹¹), nelze je vyhodnotit jako dostatečné (retrospektivní studie z klinické praxe) pro stanovení trvalé úhrady	N.A.		
CLL (v kombinaci s kortikoidy u pac. nevhodných k chemoterapii)	NE (důkazy pouze pro kombinaci rituximab + kortikoidy nebyly předloženy)	NE ² (pro pacienty nechopné podstoupit chemoterapii je hrazen ibrutinib)		<u>Poznámka/doplnění Ústavu:</u> Nutno zohlednit výsledek správního řízení SUKLS5006/2015¹¹⁵ , kterým byla přiznána trvalá úhrada kombinaci idelalisib + rituximab
CD20+ Hodgkinův lymfom typu nodulární lymfocytární predominance	NE Dostupné jsou pouze publikace Advani, 2013 ¹¹⁰ (review, k rituximabu konstatuje nedostatečnost důkazů: „ <i>Rituximab may be included as a component of systemic therapy, although evidence for an improved outcome is lacking.</i> “			

	a Fanale, 2017 ¹¹ : retrospektivní analýza 59 pacientů – <i>s ohledem na absenci srovnání nelze mít za dostatečný důkaz.</i>			
Waldenströ- mova makro- globulinemie	ANO <i>Buske, 2009¹⁵</i> <i>(první linie)</i> <i>Kaštritis, 2015⁵⁹</i> <i>(první linie)</i> <i>Paludo, 2017⁶⁰</i> <i>(první linie i relaps)</i>	ANO (Červená kniha, 2016) ²	Kolem 40 pacientů (dle podání Svazu ze dne 10. 5. 2016, č. j. sukl139206/ 2016)	<i>v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií</i>
Další hematologické indikace				
AIHA	ANO <i>(Reynaud, 2015)³²</i> <i>(metaanalýza, chlad. i tepel. protilátky)</i> <i>Zanella, 2014³¹</i> <i>(teplné protilátky, nevhodnost splenektomie)</i>	ANO (Review k léčbě AIHA: Lukášová, 2017 ⁶³)	25 pacientů (dle podání ČHS, č. j. sukl141003/ 2017)	<i>v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:</i> <i>a) AIHA s chladými vými protilátkami</i> <i>b) AIHA s teplými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii</i>
ITP (dle upřesnění odborné společnosti je žádáno pro pacienty, u kterých selhala terapie kortikoidy – jako možnost oddálení podávání trombo- mimetik)	ANO, Pacienti s relabující/refrakterní ITP: <i>Zaja, 2012⁷⁵</i> <i>Jako alternativa trombomimetik po selhání kortikoidů a splenektomie:</i> <i>Kikuchi, 2015¹⁰⁰</i>	NE, nicméně dle publikace Zaja, 2012 dojde k oddálení kontinuální léčby trom- bomimetiky v mediánu o 1 rok, a tedy k úspoře (v 1. roce se vynaloží cca 132 tis. Kč na rituximab místo 665 tis. Kč na el- trombopag / 790 tis. Kč na romiplostim)	30 pac. / rok (č. j. sukl141003/ 2017)	<i>ve léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni</i>
TTP <i>(je žádáno pro pacienty s TTP neodpovídající na kombinaci</i>	ANO Relabující/refrakterní TTP: <i>Lim, 2015⁷⁷</i> <i>Scully, 2011⁷⁶</i>	ANO <i>Tanhehco,</i> <i>2017¹⁰¹</i>	30 pac. / rok (č. j. sukl1414356/ 2018)	<i>v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním</i>

plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby)				kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby
Castlemanova choroba (iniciální léčba)	NE (viz např. Rhee, 2018 ¹¹³ : „Because of the rarity of the disease, there are <u>no clinical studies available comparing treatment modalities such as chemotherapy, rituximab, and anti-IL-6 mAbs.</u> “			
Potransplantační lymfoproliferace	NE (není prokázáno – nebyly předloženy důkazy o účinnosti rituximabu ve srovnání s alternativami léčby)			
Přítomnost inhibitorů krevního srážení	NE Jiang, 2017 ¹²² „Randomized controlled trials are needed to evaluate the efficacy and safety of rituximab for this condition.“			
Vaskulitidy				
ANCA asociované vaskulitidy (požadováno pouze pro cílovou skupinu pacientů zohledněnou ve stanoveném indikačním omezení)	ANO Indukce: Jones, 2010 ¹⁰² Stone, 2010 ¹⁰³ Maintenance: Guillevin, 2014 ¹⁰⁴	ANO, Kolek, 2017 ¹⁰⁵ : Rituximab je doporučován jako jedna z možností v případě absence odpovědi na standardní indukční i udržovací léčbu, ostatní alternativy nemají stanovenou úhradu	50 pac. / rok (č. j. suk137415/2018)	u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (s generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány): a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbiditu případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamid v indukční léčbě použít b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít

				<i>reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou</i>
Další indikace				
Systémový lupus erythematosus a lupusová nefritida	NE Rovin, 2012 ¹²⁵ (LUNAR srovnání Rituximab + mykofenolát mofetil versus mykofenolát mofetil, po roce bez významného klinického přínosu rituximabu).	ANO EULAR (Fanouriakis, 2019) ¹²⁴ – refrakterní onemocnění, alternativa cyklofosfamidu		
minimální změny glomerulů / fokálně segmentální glomeruloskleróza	NE <i>Předložené odkazy zahrnují pouze publikace popisující výsledky dosažené s malými počty pacientů, nejedná se o komparativní studie (viz vyjádření Ústavu k podání České nefrologické společnosti ze dne 8. 7. 2019, č. j. sukls184770/2019)</i>			
idiopatická membranozní glomerulonefritida	ANO Fervenza, 2019 ¹²⁸ (randomizovaná kontrolovaná studie, srovnání s cyklosporinem A) <i>Pozn.: podmínka úhrady formulována s cílem vyloučit pochybnost o absenci alternativy u definované cílové skupiny pacientů</i>	ANO Floege, 2019 ¹²⁹ (doporučení je sice dosud nejednoznačné, nicméně podmínky úhrady specifikují cílovou skupinu pacientů tak, aby rituximab pro tuto skupinu představoval jedinou alternativu léčby.		<i>u idiopatických forem membranozní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta</i>

Nové vyhodnocení možnosti stanovení úhrady rituximabu ve výše uvedených indikacích Ústav zohledňuje v indikačním omezení, které je specifikováno níže.

K tomu Ústav doplňuje, že i přes to, že v některých indikacích nebyly dostupné důkazy Ústavem vyhodnoceny jakožto dostatečné pro stanovení trvalé úhrady (pro obecnou cílovou populaci pacientů) u těchto indikací (jedná se zejména o indikace, pro které je v aktuálních doporučeních rituximab uváděn) jisté důkazy o účinnosti existují a jsou navíc podpořeny důkazy o obecné účinnosti rituximabu v případě CD20 pozitivity. U těchto indikací nelze vyloučit možnost schválení úhrady pro konkrétního pacienta po individuálním posouzení žádosti revizním lékařem (ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění). Ústav doporučuje tento stav zachovat a podotýká, že nestanovení úhrady ve správním řízení dle části šesté zákona o veřejném zdravotním pojištění nevyklučuje případnou úhradu rituximabu dle ustanovení § 16 tohoto zákona (tj. je-li poskytnutí léčby rituximabem jedinou možností z hlediska zdravotního stavu pojištěnce - konkrétního pacienta). Posouzení splnění těchto podmínek je v kompetenci revizního lékaře zdravotní pojišťovny.

Ústav dále uvádí, že mu jsou k dispozici vyjádření České reumatologické společnosti (ke správním řízením s léčivými přípravky Xeljanz a Olumiant (SUKLS136737/2017 a SUKLS153667/2017)^{119a,119b} ve kterých odborná společnost mimo jiné uvádí, že „Cílem léčby není pokles o 1,2, ale dosažení stavu remise (DAS 28 méně než 2,6) nebo alespoň stavu nízké aktivity (DAS 28 méně než 3,2). V případě nedosažení tohoto cíle je indikována změna léčby.“ Z vyjádření odborné společnosti je tedy zřejmé, že léčba následné linie revmatoidní artritidy (kterou představuje též kombinace rituximabem + metotrexát) je zahájena při nedosažení výše specifikovaného cíle předchozí terapie a (obdobně) že léčba rituximabem (+metotrexátem) je rovněž indikována do té doby, než je zřejmé, že nelze dosáhnout výše definovaného cíle. Proto Ústav zohlednil citované stanovisko odborné společnosti rovněž v podmínkách úhrady rituximabu.

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

Farmakologické vlastnosti léčivých přípravků vyžadují aplikaci ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., a proto jim Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Rituximab je hrazen:

- 1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:
 - a) v první linii,
 - b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- 2) jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu:
 - a) u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce,
 - b) u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce.Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.

- 3) v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- 4) v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- 5) v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- 6) v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
 - a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu,
 - b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- 7) v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- 8) v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- 9) v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- 10) v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- 11) v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:
 - a) AIHA s chladovými protilátkami,
 - b) AIHA s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.
- 12) v léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni.
- 13) v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby.
- 14) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):
 - a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosfamid v indukční léčbě použít,
 - b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.
- 15) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu metotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo tuto léčbu netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba rituximabem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.

16) u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).

Odůvodnění:

- Vykazovací limit

Symbol „S“ stanovuje, že předmětné léčivé přípravky mohou být předepisovány pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nestanovuje předmětným léčivým přípravkům preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedené přípravky jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění. Z tohoto důvodu Ústav odstraňuje výčet odborností „onkolog, hematolog, revmatolog“ také z textu indikačního omezení uvedených přípravků.

- Indikační omezení:

K formálním úpravám (použití formulace „rituximab je hrazen“ a ke sjednocení/seskupení podmínek úhrady folikulárního lymfomu a CLL) se Ústav podrobněji vyjadřuje takto:

<i>Původní znění</i>	<i>Ústavem stanovené sjednocení/zjednodušení</i>
<i>Udržovací léčba:</i>	
<i>jako udržovací léčba u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční chemoterapeutickou léčbu, jednou za 2 měsíce, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let</i>	<i>jako udržovací léčba v případě odpovědi na indukční léčbu: a) u pacientů s <u>dosud neléčeným folikulárním lymfomem</u>, aplikace <u>jednou za 2 měsíce</u> b) u pacientů s <u>relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem</u>, aplikace <u>jednou za 3 měsíce</u>. Udržovací léčba je hrazena do progresi onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.</i>
<i>jako udržovací léčba u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, kteří odpověděli na indukční chemoterapeutickou léčbu, <u>jednou za 3 měsíce</u>, dokud nedojde k progresi onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let</i>	

Uvedené sjednocení/zestručnění podmínek úhrady je pouze formální změnou a nepovede ke změně počtu rituximabem léčených pacientů v indikaci folikulárního lymfomu.

Ústav dále vypouští z podmínky týkající se léčby chronické lymfocytární leukémie upřesnění, že se jedná o „dříve neléčenou a relabující/refrakterní CLL“ – jelikož jsou tímto specifikovány veškeré linie léčby CLL, je výslovná specifikace nadbytečná, obecná formulace „v léčbě chronické lymfatické leukémie“ již zahrnuje terapii v libovolné linii.

Na tomto místě se Ústav bude dále zabývat zejména zdůvodněním faktických změn ve smyslu rozšíření podmínek úhrady o další indikace či linie léčby.

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu následujících onemocnění:

I. Hematologické malignity

➤ Folikulární lymfom (FL):

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu

- pacientů s FL stádia II s vysokým rizikem, jelikož v klinických studiích byl benefit léčby rituximabem prokázán též pro pacienty s FL stádia II (zejména Ardesna, 2014¹⁰⁹ pro kombinovanou terapii a Colombat, 2001⁸³ pro monoterapii)

- 1. relapsu onemocnění (tj. v následných indikacích léčby obecně), jelikož rovněž v léčbě prvního relapsu je použití rituximabu dostatečně podpořeno vědeckým poznáním (Van Oers, 2006⁸⁰ a Van Oers, 2010⁸¹)

- rovněž v monoterapii (napříč liniemi léčby) je přínos rituximabu možné vyhodnotit jako dostatečně podložený klinickým poznáním (Colombat, 2001⁸³; Martinelli, 2010⁷⁹; Castellino, 2017¹⁰⁸).

V těchto indikacích je použití rituximabu podloženo rovněž zněním terapeutických doporučení⁴¹ jakožto standard terapie.

➤ Difúzní velkobuněčný lymfom z B-buněk (DLBCL):

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu

- pacientů s relabujícím DLBCL v kombinaci s chemoterapeutickými režimy, pro které je možné použití rituximabu vyhodnotit jako dostatečně podložené vědeckým poznáním (z režimů uvedených v aktuálních doporučeních⁴¹ se jedná o režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP doporučované v léčbě relabujícího onemocnění)

- u pacientů léčených v první linii, kteří s ohledem na toxicitu kombinovaného režimu R-CHOP musí být léčeni snížením dávek nebo vynecháním některé ze složek režimu (*zde se podle názoru Ústavu pouze jedná o upřesnění formulace bez dopadu do reálné klinické praxe, jelikož v praxi musí být dávky/složení terapie v případě neúnosné toxicity či vysokého rizika takové toxicity v individuálních případech upravovány*)

- pacientů s primárním difúzním velkobuněčným lymfomem CNS, jelikož použití rituximabu v primoléčbě tohoto onemocnění v kombinaci s režimy založenými na metotrexátu podávaného ve vysokých dávkách je dostatečně podloženo vědeckým poznáním (Ferreri, 2016⁸⁴; Houillier, 2017⁸⁵).

➤ Chronická lymfatická leukémie:

Ústav zohledňuje skutečnost, že indikace CLL a SLL (malobuněčného lymfomu), jsou považovány za jednu nosologickou jednotku⁷², v této indikaci je tedy úprava indikačního omezení pouze zohledněním zavedené klinické praxe. Dále Ústav zohledňuje stanovení trvalé úhrady kombinace idelalisib + rituximab ve správním řízení sp. zn. SUKLS5006/2015¹¹⁵ (s tím, že charakteristiky relevantní cílové skupiny pacientů jsou podrobně specifikovány v podmínkách úhrady idelalisibu), tímto zohledněním nedojde k navýšení počtu léčených pacientů (kterým je kombinační terapie idelalisib+rituximab hrazena již v současné době).

➤ Lymfom z plášťových buněk (MCL)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na indukční léčbu první linie i pozdního relapsu (protože v léčbě časného relapsu je doporučován⁴¹ i hrazen ibrutinib) a dále na udržovací léčbu, jelikož v těchto indikacích je možné léčbu rituximabem považovat za dostatečně podloženou vědeckým poznáním (pro kombinační imuno-chemoterapii viz Lenz, 2005⁵ (1. linie), Forstpointner, 2004⁶⁷, Czuczman, 2015¹⁹ Rummel, 2016²⁰ Borgerding, 2010⁶⁸ (relaps), viz též review Gao, 2010⁴; pro udržovací terapii viz Kluin-Nelemans, 2012⁸⁹, Hoster, 2017⁹⁰, Le Gouill, 2017⁹¹). Ústav považuje za vhodné v udržovací léčbě na základě studií^{89,90,91} i aktuálních doporučení⁴¹ upřesnit frekvenci a dobu podávání rituximabu na jednou za 2-3 měsíce po dobu nejvýše 3 let.

➤ Lymfom marginální zóny z extranodální slizniční lymfatické tkáně typu MALT (MALT lymfom GIT i non-gastrické lymfomy)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu MALT lymfomu u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii, jelikož právě u těchto pacientů je dostatečně odůvodněn přínos rituximabu randomizovanou studií (viz Zucca 2013 a 2017^{7,7a}).

➤ Burkittův lymfom

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu Burkittova lymfomu v 1. linii, jelikož v této indikaci jsou k dispozici dostatečné důkazy o přínosu rituximabu (viz Thomas, 2006⁸, Ribrag, 2016⁹⁵ a Hoelzer, 2014¹⁰).

➤ CD20-pozitivní akutní lymfoblastová leukémie (lymfom)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií, jelikož pro tuto indikaci jsou k dispozici dostatečné důkazy o přínosu rituximabu (viz Thomas, 2010¹²).

U výše uvedených indikací platí, že režimy s rituximabem představují jedinou terapeutickou alternativu dle aktuálních doporučení⁴¹ či dle vyjádření odborné společnosti (č. j. sukl414356/2018).

K výše uvedenému Ústav dodává, že v ostatních požadovaných indikacích, které lze shrnout pod názvem CD20+ lymfoproliferace, sice Ústav nevyhodnotil dostupné důkazy jako dostatečné ke stanovení trvalé úhrady, nicméně s ohledem na rozsáhlé penzum důkazů, které jsou k dispozici pro CD20+ hematologické malignity obecně, je Ústav toho názoru, že v těchto indikacích (NLPHL, splenický MZL, vlasatobuněčná leukémie, atd.) je žádoucí, aby terapie rituximabem byla i nadále schvalována na individuální žádost revizními lékaři pojišťoven.

Jako alternativní řešení a pouze za podmínky souhlasu zdravotních pojišťoven, by Ústav navrhoval pro skupinu hematologických malignit stanovit jeden z bodů indikačního omezení v obecném znění „rituximab je hrazen v terapii CD20-pozitivních lymfoproliferací“.

II. Další hematologická onemocnění

➤ Waldenströmova makroglobulinémie

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu Waldenströmovy makroglobulinémie, jelikož v této indikaci je možné použití rituximabu již vyhodnotit jako dostatečně podložené vědeckým poznáním (Buske, 2009¹⁵; Kastiris, 2015⁵⁹ - pro první linii léčby; Paludo, 2017⁶⁰ - pro

první linii i relaps onemocnění) a jelikož jedinou možností *lege artis* terapie v léčbě WM (v primoléčbě i v terapii relapsu) je podle aktuálních doporučení Červené knihy² kombinační režim „rituximab + chemoterapie“.

➤ Autoimunitní hemolytická anémie (AIHA)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu

- AIHA s chladovými protilátkami, jelikož pro tuto indikaci je popsána neúčinnost kortikoidů i splenektomie a terapie s rituximabem představuje doporučovanou terapii v této indikaci (viz review Yilmaz, 2017³³, české doporučení pro léčbu AIHA Lukášová, 2017⁶³)

- AIHA s tepelnými protilátkami, refrakterní na (prvoliniovou terapii) kortikoidy, u cílové skupiny pacientů nevhodných k provedení splenektomie představuje rituximab jedinou možnost léčby (viz review Yilmaz, 2017³³, české doporučení pro léčbu AIHA Lukášová, 2017⁶³). V obou uvedených indikacích je možné použití rituximabu vyhodnotit jako dostatečně podložené vědeckým poznáním (metaanalýza Reynaud, 2015³²).

➤ Imunitní trombocytopenická purpura (ITP)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na následnou linii léčby ITP pacientů neodpovídajících na standardní terapii (kortikoidy, imunoglobuliny) a nevhodných ke splenektomii či splenektomovaných, jelikož u takto charakterizované cílové skupiny pacientů jsou k dispozici dostatečné důkazy o účinnosti rituximabu (viz Zaja, 2012⁷⁵) a jelikož rituximab vede k oddálení kontinuální terapie antitrombotiky v mediánu o 1 rok, lze předpokládat úsporu 500-650 tis. Kč na jednoho pacienta a rok. To při odhadovaném maximálním počtu 30 pacientů ročně znamená předpokládanou úsporu 15-19 mil. Kč ročně.

➤ Trombotická trombocytopenická purpura (TTP)

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu pacientů s TTP neodpovídajících na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby, jelikož u teakto charakterizované cílové skupiny je podání rituximabu dostatečně podloženo vědeckým poznáním (viz Lim, 2015⁷⁷ a Scully, 2011⁷⁶) a zároveň se jedná o jedinou možnost léčby (viz Tanhehco, 2017¹⁰¹).

III. Nehematologická onemocnění

➤ ANCA-asociované vaskulitidy

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami, kteří relabují na standardní indukční léčbě (nebo nemohou být s ohledem na toxicitu standardní léčbou [cyklofosfamidem] léčeni) a u pacientů relabujících na udržovací léčbě azathioprinem, jelikož použití rituximabu je dostatečně podloženo vědeckým poznáním jak pro indukci (viz Jones, 2010¹⁰² a Stone, 2010¹⁰³), tak i pro udržovací terapii (viz Guillevin, 2014¹⁰⁴), přičemž Česká pneumologická společnost navrhla znění podmínek úhrady tak, že úhrada je požadována pro ty pacienty, kteří skutečně nemají k dispozici jinou hrazenou alternativu léčby (viz Kolek, 2017¹⁰⁵). K uvedenému Ústav doplňuje, že úhrada rituximabu v této indikaci není formulována výlučně pro plicní formy ANCA vaskulitid ale též pro diagnózy spadající dalším specializacím (např. nefrologie).

➤ Revmatoidní artritida

Ústav do textu indikačního omezení doplňnil hodnocení účinnosti léčby a ukončující kritéria, a to v návaznosti na vyjádření České reumatologické společnosti (ČRS) v jiných správních řízeních s biologickými léčivými přípravky k terapii revmatoidní artritidy^{119a,119b}.

Dle ČRS by podmínky úhrady měly respektovat skutečnost, že koncept treat-to-target zavádí „povinnost“ dosáhnout cíle (v intervalu 3-6 měsíců), nikoli jen možnost léčit k cílové hodnotě („*Cílem léčby není pokles o 1,2, ale dosažení stavu remise (DAS 28 méně než 2,6) nebo alespoň stavu nízké aktivity (DAS 28 méně než 3,2). V případě nedosažení tohoto cíle je indikována změna léčby.*“)^{119a,b}. K požadovanému poklesu aktivity onemocnění je v doporučeních ČRS (2017)⁴⁸ dále uvedeno „*Pokud není žádné zlepšení po 3 měsících intenzivní léčby a přetrvává vysoká aktivita nemoci nebo není dosaženo léčebného cíle (remise, případně nízká aktivita) po 6 měsících, je nutné léčbu upravit.*“

Úpravu, resp. doplnění indikačního omezení dle výše uvedeného požadavku ČRS Ústav provedl rovněž v dalších správních řízeních s léčivými přípravky používanými v léčbě revmatoidní artritidy – z již ukončených řízení se jedná např. o ENBREL (etanerept), CIMZIA (certolizumab), XELJANZ (tofacitinib), OLUMIANT (baricitinib), KEVZARA (sarilumab), kdy jako kritérium úspěšnosti léčby je nově uvedeno dosažení remise nebo alespoň stavu nízké aktivity.

➤ Idiopatická membranózní glomerulonefritida

Ústav rozšiřuje indikační omezení podmínek úhrady rituximabu na léčbu pacientů s idiopatickými formami membranózní glomerulonefritidy (jelikož pro tuto indikaci je k dispozici dostatečný důkaz o noninferioritě a ve 24 měsících dokonce superioritě léčby rituximabem ve srovnání s terapií cyklosporinem A (Fervenza, 2019)¹²⁸. Jelikož pro stanovení úhrady v off-label indikaci je kromě dostatečných vědeckých důkazů nutné splnění další podmínky (nákladové efektivity či absence dalších možností léčby – farmakoekonomická analýza relevantní pro českou klinickou praxi předložena nebyla), specifikoval Ústav v indikačním omezení cílovou skupinu pacientů tak, aby u těchto pacientů rituximab představoval jedinou možnost léčby, tj. aby u nich bylo vyloučeno podání hrazených terapií (cyklofosfamid, cyklosporin A) buď pro jejich selhání či vyčerpání v předchozí léčbě, pro výskyt nepřijatelné toxicity či nevhodnost použití s ohledem na stav pacienta.

K výroku 1.

Ústav stanovil pro skupinu léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab (L01XC02) základní úhradu ve výši 26 464,4395 Kč za OTD na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. f) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění, v návaznosti na ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Léčivé přípravky s obsahem léčivé látky rituximab jsou v zásadě terapeuticky zaměnitelné s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a obdobným klinickým využitím.

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 rituximab, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v těchto případech obsažené.

Základní úhrada ve výši 26 464,4395 Kč za OTD vychází průměru druhé a třetí nejnížší ceny výrobce v přepočtu na OTD referenčního přípravku RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X10ML (průměr druhé a třetí nejnížší ceny výrobce 7 561,26852938 Kč). Druhá nejnížší cena referenčního přípravku byla zjištěna na Slovensku, třetí nejnížší cena referenčního přípravku byla zjištěna ve Slovinsku.

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 se silou v rámci intervalu nebo v níže specifikovaných případech i mimo interval. Dostupné přípravky jsou takové, jejichž podíl na celkovém objemu prodeje na trhu v České republice dosáhl v rozhodném období dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. ve 1. čtvrtletí 2019, alespoň 3 % denních dávek přípravků s obsahem stejné léčivé látky. Údaje o prodeji přípravků získává Ústav z pravidelného hlášení distributorů podle ustanovení § 77 odst. 1 písm. f) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších právních předpisů.

Posouzení dostupnosti se provádí přepočtem podle DDD. Vzhledem k tomu, že je přepočet proveden v rámci jedné léčivé látky, je výsledek stejný jako při použití přepočtu přes ODTD (OTD). Nejsou-li DDD stanoveny nebo jsou-li pro tutéž léčivou látku stanoveny různé ODTD (OTD), např. v závislosti na lékové formě, jsou pro posouzení dostupnosti použity ODTD (OTD). Za dostupné jsou bez ohledu na jejich tržní podíl považovány i přípravky s platnou dohodnutou nejvyšší cenou (dále jen „DNC“), s dohodou o úhradě a první až třetí podobný přípravek k léčivé látce.

Rozhodné období je vztaženo k datu po uplynutí každých 3 kalendářních čtvrtletí po zahájení správního řízení, tedy ke dni 1. 4. 2019.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu. Pro léčivou látku rituximab i.v. 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. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné čtvrtletí jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

ODTD (OTD) byly stanoveny způsobem popsáním v části „stanovení ODTD“.

Od velkoobchodní ceny nalezené v Lotyšsku (EUR) byla odečtena degresivní obchodní přírážka distributora.

Na Slovensku (EUR) byla nalezena cena výrobce.

Od velkoobchodní ceny nalezené ve Slovinsku (EUR) byla odečtena degresivní obchodní přírážka distributora.

Výsledné ceny výrobce (EUR) byly přepočteny na Kč čtvrtletním průměrem kurzu devizového trhu vyhlášeným Českou národní bankou za rozhodné období podle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za stejné období jako pro vyhodnocení dostupnosti výše.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem OTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za OTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek. Referenčním přípravkem je RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X10ML zjištěný v Lotyšsku.

Léčivá látka	OTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet OTD/balení
rituximab i.v.	700 mg	RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X10ML	100 mg	2 lahvičky	4 709,53025243 Kč	0,28571429

* cena výrobce v Kč očištěná o národní daně a obchodní přírázky přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byla zjištěna, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **rituximab i.v.** (OTD 700 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 350 mg do 1400 mg

700 mg (OTD) 16 483,3556 Kč (4709,53025243 Kč/0,28571429)

500 mg 11 773,8254 Kč (16483,3556 Kč/700*500)

100 mg 2 354,7651 Kč (16483,3556 Kč/700*100)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **rituximab s.c.** (OTD 1400 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 700 mg do 2800 mg

1400 mg (OTD) 16 483,3556 Kč

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, jelikož se jedná o přípravky dávkované podle tělesných parametrů.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Jelikož Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu, Ústav základní úhradu podle ustanovení § 16 odst. 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb. nenavýšil.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav porovnal nejnižší cenu v přepočtu za OTD zjištěnou v kterékoli zemi EU oproti průměru druhé a třetí nejnižší ceny téhož přípravku (referenčního přípravku). Nejnižší cena výrobce zjištěná v Lotyšsku je o 37,72 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v ostatních zemích EU. Podmínka odchylky pro navýšení úhrady uvedená v ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. byla splněna.

Vzhledem k výše uvedenému navyšuje Ústav základní úhradu posuzované skupiny. Druhá cena referenčního přípravku byla zjištěna na Slovensku. Třetí cena referenčního přípravku byla zjištěna ve Slovinsku. Cena výrobce referenčního přípravku z průměru druhé a třetí nejnižší ceny je 7561,26852938 Kč. Základní úhrada vypočtená z této ceny je 26464,4395 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena výrobce za OTD dostupných přípravků v České republice se silou v rámci intervalu náležejících do posuzované skupiny. Dostupným přípravkem s nejnižší cenou výrobce za OTD v České republice je TRUXIMA 500MG INF CNC SOL 1X50ML, jeho cena za OTD je ve výši 34162,0022 Kč. Úhrada za OTD na základě průměru je nižší než cena za OTD dostupného přípravku s nejnižší cenou za OTD v České republice v posuzované skupině.

Období hodnocení dostupnosti je identické jako v případě výpočtu základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění uvedeného výše.

Ústav upravil úhradu podle ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. do výše ceny za OTD referenčního přípravku vypočtené z průměru jeho druhé a třetí nejnižší ceny za ODTD.

Léčivá látka	ODTD	LP	Síla	Velikost balení	Cena výrobce*	Počet ODTD/balení
rituximab i.v.	700 mg	RIXATHON 100MG INF CNC SOL 2X10ML	100 mg	2 lahvičky	7 561,26852938 Kč	0,28571429

* cena výrobce v Kč z průměru druhé a třetí ceny referenčního přípravku očištěná o daně a obchodní přírážky a přepočtená směnným kurzem mezi státem, kde byly ceny zjištěny, a Českou republikou

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **rituximab i.v.** (OTD 700 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 350 mg do 1400 mg

700 mg (OTD) 26 464,4395 Kč (7561,26852938 Kč/0,28571429)

500 mg 18 903,1711 Kč (26464,4395 Kč/700*500)

100 mg 3 780,6342 Kč (26464,4395 Kč/700*100)

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **rituximab s.c.** (OTD 1400 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 700 mg do 2800 mg

1400 mg (OTD) 26 464,4395 Kč

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

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), nebo b) téhož zákona.

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

Ústav neuplatnil postup stanovení základní úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění, protože nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny předložená nejpozději ve lhůtě k vyjádření se k podkladům pro rozhodnutí, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) téhož zákona.

Snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Ústav neshledal důvody pro snížení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

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

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

V této skupině přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění je zajištěn alespoň jeden plně hrazený dostupný přípravek se silou v rámci intervalu nenáležící do posuzované skupiny. Jedná se např. o VECTIBIX 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML. Proto Ústav nepostupoval podle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Ústav ke dni vydání tohoto dokumentu ověřil, že léčivý přípravek VECTIBIX 20MG/ML INF CNC SOL 1X5ML je nadále plně hrazen (v Seznamu cen a úhrad platnému ke dni 1. 9. 2019 činí maximální cena pro konečného spotřebitele (MFC) 10 240,14 Kč a maximální úhrada ze zdravotního pojištění (UHR1) 11 498,17 Kč). V posuzované skupině je dále zajištěn plně hrazený léčivý přípravek RIXATHON 500MG INF CNC SOL 1X50ML (MFC 30 616,55 Kč, UHR1 30 953,40 Kč), který není součástí předmětného správního řízení.

Období hodnocení dostupnosti je identické jako v případě výpočtu základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění výše.

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

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv:

Kód LP	Název LP	Doplněk	Výše úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad (Kč)
0026543	MABTHERA	100MG INF CNC SOL 2X10ML	9 373,89
0026544	MABTHERA	500MG INF CNC SOL 1X50ML	23 434,73

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

Odhad dopadu na prostředky veřejného zdravotního pojištění

Na základě výše úhrady předmětné skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora úhrady o cca 235 mil. Kč ročně. Odhad byl zpracován na základě spotřeb přípravků za rok 2012 a porovnání s úhradou platnou k 5. 1. 2013.

Vzhledem k tomu, že revize úhrad Ústav zahájil v roce 2013, je jako srovnávací úhrada před začátkem revize brána úhrada uvedená v Seznamu cen a úhrad k 5. 1. 2013. Tento postup Ústav uplatňuje konzistentně na všechna správní řízení a tím je zajištěna vzájemná porovnatelnost výstupů Ústavu.

S ohledem na dlouhodobý průběh tohoto revizního správního řízení Ústav dále považuje za vhodné seznámit účastníky řízení s odhadem Úspor reflektujícím současně výše úhrad a maximálních cen léčivých přípravků s obsahem rituximabu. Na základě spotřeb přípravků za rok 2018 a porovnání s úhradou platnou k 1. 5. 2019 odhaduje Ústav dopad na prostředky veřejného zdravotního pojištění následovně: úspora cca 116 mil. Kč ročně.

Ústav při posouzení dopadu změny úhrady na prostředky veřejného zdravotního pojištění zohledňuje situaci, kdy je cena pro konečného spotřebitele (MFC) nižší než úhrada. Pro situaci, kdy je přípravek reálně obchodován za cenu nižší, než je jeho úhrada, počítá Ústav s tím, že pojišťovna takový přípravek reálně uhradí pouze do výše jeho reálné ceny pro konečného spotřebitele.

V rámci tohoto řízení Ústav přistoupil rovněž k rozšíření podmínek úhrady (viz část Stanovení podmínek úhrady). Jelikož podle vyjádření účastníků řízení (viz podání VZP č. j. sukl154261/2016 a Svazu č. j. sukl139206/2016) je u pacientů s požadovanými diagnózami folikulárního lymfomu, difuzního velkobuněčného lymfomu (též v lokalizaci CNS), lymfomu z plášťových buněk, lymfomu marginální zóny typu MALT, Burkittova lymfomu, akutní lymfoblastové leukémie, Waldenströmovy makroglobulinemie a autoimunitní hemolytické anémie, imunitní trombocytopenické purpury (ITP), trombotické

trombocytopenické purpury schvalováno 100 % podaných žádostí na revizního lékaře, má Ústav za to, že při stanovení úhrady v předmětných indikacích nedojde k reálnému navýšení počtu léčených pacientů.

Co se týče rozšíření úhrady o indikaci léčby pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami, zde je odhadovaný maximální počet léčených pacientů dle stanoviska ČPFS cca 50 pac. ročně. V této indikaci se podává rituximab v indukční léčbě v dávce 375 mg/m² /týden po dobu 4 týdnů nebo alternativně ve dvou 1 g dávkách s podaných s odstupem 2 týdnů (tj. 4 x 700 mg nebo 2 x 1000 mg – s náklady 131 234,48 Kč nebo alternativně 93 738,92 Kč pro indukční léčbu)^{106,107}. V udržovací léčbě se rituximab podává v dávce 1 g opakovaně po 6 měsících, maximálně po dobu 2 let (tj. 2 x 1000 mg ročně – s náklady 93 738,92 Kč ročně)^{106,107}.

Na maximální počet 50 léčených pacientů bude tedy vynaloženo cca 4,7 mil. Kč až 6,6 mil. Kč pro případ, že by všichni pacienti obdrželi rituximab v indukci a 4,7 mil. Kč pro případ, že by všichni pacienti byli rituximabem léčeni v udržovací léčbě. Maximální výsledný dopad se tedy bude pohybovat mezi hodnotami 4,7 – 6,6 mil. Kč.

Tento maximální dopad však nebere v úvahu skutečnost, že pacientům se závažnou ANCA-asociovanou vaskulitidou nereagujícím na standardní léčbu (či kontraindikovaným k této léčbě ohledem na toxicitu) je nutné poskytnout jinou léčbu, v rámci které se též vynakládají náklady ze zdravotního pojištění. Údaje o nákladech na takovéto pacienty (zejména s ohledem na hospitalizaci při orgánovém selhání, případně na jinou terapii bez stanovené úhrady) však Ústavu poskytnuty nebyly, a proto je Ústav nemůže do kalkulace zahrnout.

Ústav uvádí, že pro účely posouzení výše uvedené hodnoty dopadu na rozpočet v požadované indikaci, v souladu s dosavadní rozhodovací praxí Ústavu, nedohledal správní řízení vedená s léčivými přípravky určenými k terapii ANCA asociovaných vaskulitid.

Ústav proto dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných (systémových autoimunitních) onemocnění a tímto postupem identifikoval 5 správních řízení.

Tabulka: Správní řízení vedená s léčivými přípravky k terapii systémových autoimunitních onemocnění

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS145728/2014	BENLYSTA	systémový lupus erytematodes	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS165409/2015	ENBREL	revmatoidní artritida	<i>dohoda s plátcí</i>
SUKLS288604/2016	CIMZIA	revmatoidní artritida	7,5 – 16,0 milionů Kč
SUKLS136737/2017	XELIANZ	revmatoidní artritida	neutrální až náklady šetřící
SUKLS153667/2017	OLUMIANT	revmatoidní artritida	neutrální až náklady šetřící

Ústav konstatuje, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS288604/2016 (LP CIMZIA) akceptoval dopad na rozpočet vyšší než v předmětném správním řízení.

Předpokládaný dopad na rozpočet v maximální výši 4,7 – 6,6 milionů Kč v indikaci ANCA lze v kontextu dosavadní rozhodovací praxe Ústavu považovat za akceptovatelný.

Co se týče rozšíření úhrady o indikaci léčby pacientů s idiopatickou membranozní glomerulonefritidou, zde je odhadovaný maximální počet léčených pacientů dle stanoviska ČNS cca 40 pac. ročně. V této indikaci se rituximab dle studie Fervenza, 2019¹²⁸ podával ve 2 dávkách po 1000 mg (v odstupu 14 dnů), s možností opakování po 6 měsících u pacientů, kteří dosáhli parciální remise. Alternativně je možné podat 4 infuze rituximabu v dávce 375mg/m², viz. Fiorentino, 2016¹³⁴. Ve výpočtu maximálního odhadovaného dopadu na rozpočet Ústav konzervativně vychází z maximální spotřeby léčiva (tj. 4 dávky po 1000 mg). U pacienta léčeného úvodním podáním i následně opakovanou aplikací rituximabu tedy náklady na rituximab činí 187 477,84 Kč ročně.

Na odbornou společnost udávaný počet 40 léčených pacientů bude tedy vynaloženo cca 7,5 mil. Kč ročně v případě, že by všichni pacienti dosáhli právě částečné odpovědi a byli rituximabem přeléčeni i po 6 měsících léčby. Maximální výsledný dopad tedy činí 7,5 mil. Kč.

Ústav uvádí, že pro účely posouzení výše uvedené hodnoty dopadu na rozpočet v posuzované indikaci, v souladu s dosavadní rozhodovací praxí Ústavu, nedohledal správní řízení vedená s léčivými přípravky určenými k terapii idiopatické membranozní glomerulonefritidy.

Ústav proto dále provedl rešerši za účelem identifikace správních řízení vedených s léčivými přípravky určenými k terapii obdobných nefrologických onemocnění a tímto postupem identifikoval 2 správní řízení.

Tabulka: Správní řízení vedená s léčivými přípravky k terapii onemocnění ledvin

spisová značka	léčivý přípravek	indikace	dopad na rozpočet
SUKLS106578/2012	ZEMPLAR	chronické onemocnění ledvin	3 – 8 mil. Kč
SUKLS25055/2013	ZEMPLAR	selhání ledvin	10 – 21,5 mil. Kč

Ústav konstatuje, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS25055/2013 (LP ZEMPLAR) akceptoval dopad na rozpočet vyšší než v předmětném správním řízení.

Předpokládaný dopad na rozpočet v maximální výši 7,5 mil. Kč v indikaci idiopatické membranozní glomerulonefritidy lze v kontextu dosavadní rozhodovací praxe Ústavu považovat za akceptovatelný.

K výroku 2.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplněk názvu
0026543	MABTHERA	100MG INF CNC SOL 2X10ML

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky rituximab

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 a konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku **tak, že nově činí 7 561,27 Kč.**

Jak je uvedeno ve výroku 1. tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto výroku, byla změněna 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.

Ústav **mění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **tak, že je nově stanovuje takto:**

S

P: Rituximab je hrazen:

- 1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:
 - a) v první linii,
 - b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- 2) jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu:
 - a) u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce,
 - b) u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce.
Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- 3) v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- 4) v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- 5) v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- 6) v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
 - a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu,
 - b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- 7) v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.

- 8) v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- 9) v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- 10) v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- 11) v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:
 - a) AIHA s chladovými protilátkami,
 - b) AIHA s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.
- 12) v léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni.
- 13) v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby.
- 14) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):
 - a) na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosamid v indukční léčbě použít,
 - b) na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.
- 15) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu metotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo tuto léčbu netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba rituximabem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.
- 16) u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).

Odůvodnění:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Stanovení podmínek úhrady“.

K výroku 3.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 v návaznosti na ustanovení § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje léčivý přípravek**

Kód SUKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
0026544	MABTHERA	500MG INF CNC SOL 1X50ML

do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky rituximab

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 a konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s léčivými přípravky s obsahem léčivé látky rituximab, s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím, a proto uvedený přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků zařazuje.

Ústav na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění **mění dosavadní výši úhrady** ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku **tak, že nově činí 18 903,17 Kč.**

Jak je uvedeno ve výroku 1. tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených v odůvodnění tohoto výroku, byla změněna 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.

Ústav **mění dosavadní podmínky úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku** na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. a) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 a 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **tak, že je nově stanovuje takto:**

S

P: Rituximab je hrazen:

- 1) v léčbě folikulárního lymfomu III. a IV. klinického stadia nebo u rizikových nemocných II. klinického stadia (dle GELF kritérií), kde je indikována protinádorová terapie:
 - a) v první linii,
 - b) v relapsu po předchozí protinádorové terapii.
- 2) jako udržovací léčba folikulárního lymfomu v případě odpovědi na indukční léčbu:
 - a) u pacientů s dosud neléčeným folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 2 měsíce,
 - b) u pacientů s relabovaným/refrakterním folikulárním lymfomem, aplikace jednou za 3 měsíce.Udržovací léčba je hrazena do progresu onemocnění nebo nejdéle po dobu dvou let.
- 3) v léčbě difúzního velkobuněčného ne Hodgkinského maligního lymfomu B řady CD 20+ v kombinaci s režimem typu CHOP (z důvodu toxicity je možné snížení dávek či vynechání některé složky kombinovaného režimu), u relabujícího onemocnění též v kombinaci s dalšími chemoterapeutickými režimy (konkrétně s režimy R-DHAP, R-ICE, R-GDP).
- 4) v léčbě primárního difúzního B-velkobuněčného lymfomu CNS v kombinaci s chemoterapií, jež ve svém schématu obsahuje vysoké dávky metotrexátu.
- 5) v léčbě chronické lymfatické leukémie a lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) v kombinaci s chemoterapií, v časném relapsu onemocnění též v kombinaci s idelalisibem.
- 6) v léčbě lymfomu z pláštěvých buněk
 - a) v indukční terapii v kombinaci s chemoterapií v první linii i v léčbě pozdního relapsu,

- b) v udržovací terapii po předchozím dosažení parciální či kompletní remise jednou za 2-3 měsíce po dobu 3 let či do progresu onemocnění (co nastane dříve).
- 7) v léčbě lymfomu marginální zóny typu MALT u pacientů relabujících po (nebo nevhodných pro) lokální terapii.
- 8) v první linii léčby Burkittova lymfomu v kombinaci s chemoterapií.
- 9) v první linii léčby CD20+ akutní lymfoblastové leukémie/lymfoblastového lymfomu z B buněk v kombinaci s chemoterapií.
- 10) v léčbě Waldenströmovy makroglobulinémie v kombinaci s chemoterapií.
- 11) v léčbě AIHA (autoimunitní hemolytické anémie), a to:
- AIHA s chladovými protilátkami,
 - AIHA s tepelnými protilátkami refrakterní na terapii kortikoidy u pacientů nevhodných ke splenektomii.
- 12) v léčbě pacientů s imunitní trombocytopenickou purpurou, kteří neodpovídají na 1. linii léčby (kortikosteroidy, imunoglobuliny) a absolvovali splenektomii nebo jsou k ní kontraindikováni.
- 13) v léčbě pacientů s trombotickou trombocytopenickou purpurou neodpovídající na kombinaci plazmaferézy s podáváním kortikosteroidů při iniciální léčbě či léčbě relapsu choroby.
- 14) u dospělých pacientů s ANCA asociovanými vaskulitidami (generalizovaným onemocněním ohrožujícím orgány):
- na indukční léčbě: s relapsem na léčbě systémovými kortikosteroidy s cyklofosfamidem, případně u pacientů, kde nelze pro komorbidity případně neakceptovatelné nežádoucí účinky cyklofosamid v indukční léčbě použít,
 - na udržovací léčbě: s relapsem na léčbě azathioprinem a systémovými kortikosteroidy, kdy nelze vzhledem k toxicitě či předchozímu dysefektu použít reindukci cyklofosfamidem, případně je udržovací léčba azathioprinem spojena s nepříjemnými nežádoucími účinky či toxicitou.
- 15) u těžké aktivní revmatoidní artritidy v kombinaci s metotrexátem u dospělých pacientů, kteří neměli dostačující léčebnou odpověď na léčbu metotrexátem, leflunomidem nebo sulfasalazinem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF, nebo tuto léčbu netolerovali. Terapie by měla vést k poklesu aktivity onemocnění během 3 měsíců léčby a k dosažení remise (DAS28 méně než 2,6), nebo alespoň stavu nízké aktivity onemocnění (DAS28 méně než 3,2) během 6 měsíců léčby. Jestliže remise nebo nízké aktivity onemocnění není během 6 měsíců dosaženo, nebo dojde-li k poklesu účinnosti zavedené terapie při následných kontrolách v intervalu 3 měsíců, léčba rituximabem je ukončena a při přetrvávající aktivitě onemocnění je pacient přímo převeden na jiný přípravek biologické léčby.
- 16) u idiopatických forem membranózní glomerulonefritidy po vyčerpání léčby cyklofosfamidem a cyklosporinem A (selhání terapie či relaps, nepříjemná toxicita, nevhodnost podání z hlediska stavu pacienta).

Odůvodnění:

Ústav s ohledem na účinnost a bezpečnost terapie stanovil uvedenému léčivému přípravku podmínky úhrady, jak je podrobněji zdůvodněno v části „Stanovení podmínek úhrady“.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výroku 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 rozhodnutí resp. jeho část bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním. Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

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

Poučení o odvolání

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

Otisk úředního razítka

Mgr. Dana Vosáhlová
vedoucí oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

v z. Mgr. Eva Forgáčová
zástupce vedoucí Oddělení koordinace správních řízení
Státního ústavu pro kontrolu léčiv