



VILP VZESTUP A PÁD

SEMINÁŘ NEJENOM CENY A ÚHRADY - AKTUALITY PRÁVNÍ, MEDICÍNSKÉ A EKONOMICKÉ ANEB ČAS JE POUHOPOUHÉ PROZATÍM ...
„PŘETRVÁVAJÍCÍ PROBLÉMY V ŘÍZENÍCH O CENÁCH A ÚHRADÁCH LÉČIV“

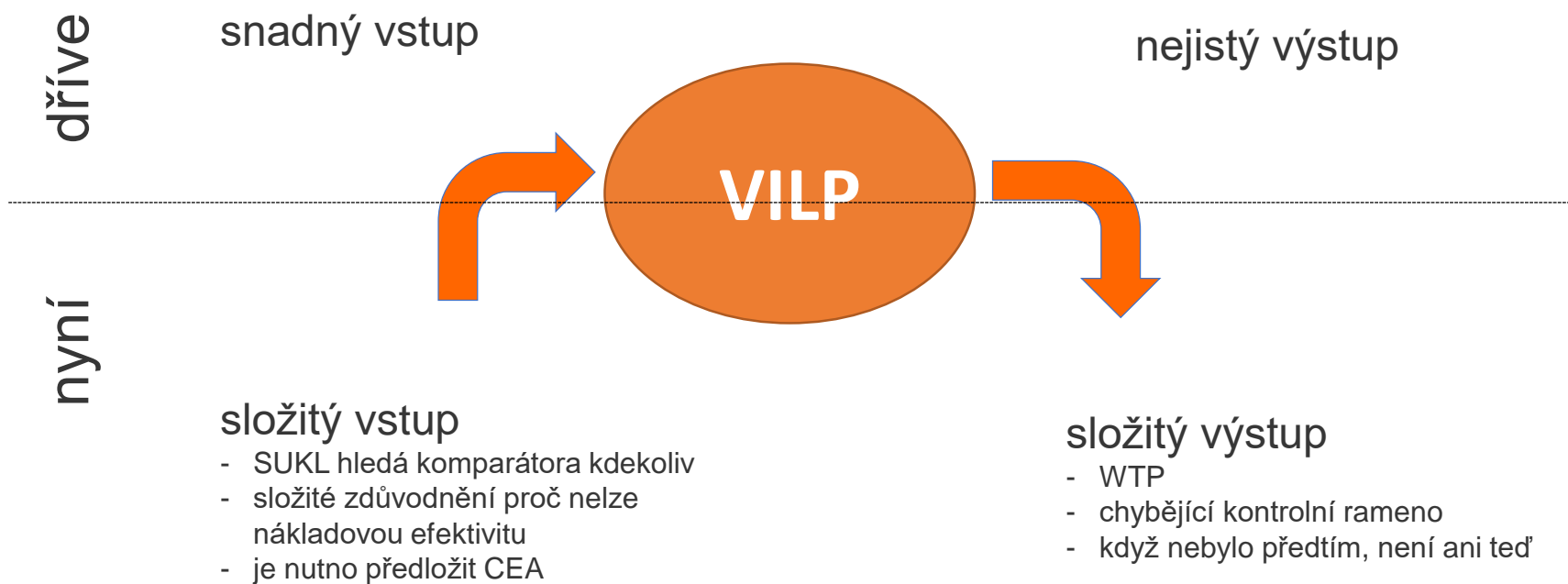
V/O tým
31.10.2017

§ 39d zákona 48/1997 (Zásady pro úhradu vysoce inovativních přípravků)



- (1) Je-li to ve veřejném zájmu (§ 17 odst. 2), Ústav rozhodne o výši a podmínkách dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku, u něhož není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, a to pouze tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu a splňuje-li vysoce inovativní přípravek ostatní podmínky pro stanovení úhrady a je-li hrazen z veřejných prostředků alespoň ve 2 zemích referenčního koše. Při stanovení základní úhrady Ústav postupuje podle § 39c obdobně.
-

životní cyklus VILP



System byl (je) nadužíván (zneužíván)



- Neřeší jen takové případy, kde existuje nejistota a potřeba dat z reálné praxe, ale také:
 - Léky, kde nelze spočítat kvalitní farmakoekonomiku (CUA/QALY) pro nedostatek validních dat (= zejm. orphany)
 - Léky, u kterých se ICER nedostane (ani po 3 letech) pod hranici ochoty platit
 - Získávám čas na kvalitnější FE hodnocení
 - V mnoha (možná většin) případech je VILP status jen odkladem problému, které se opět objeví....
-

Výsledky analýzy z roku 2015

| New drugs/Indications | N | Average ICER (cost/QALY) |
|--------------------------|----|--------------------------|
| Entire sample analysed | 66 | 1 365 480 CZK/QALY |
| Oncology drugs | 32 | 1 783 478 CZK/QALY |
| Temporary reimbursements | 29 | 2 236 135 CZK/QALY |

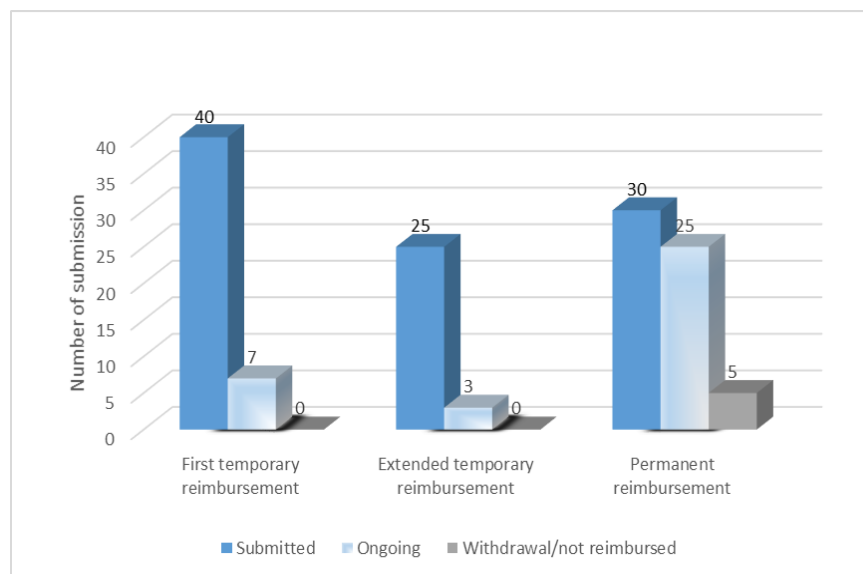
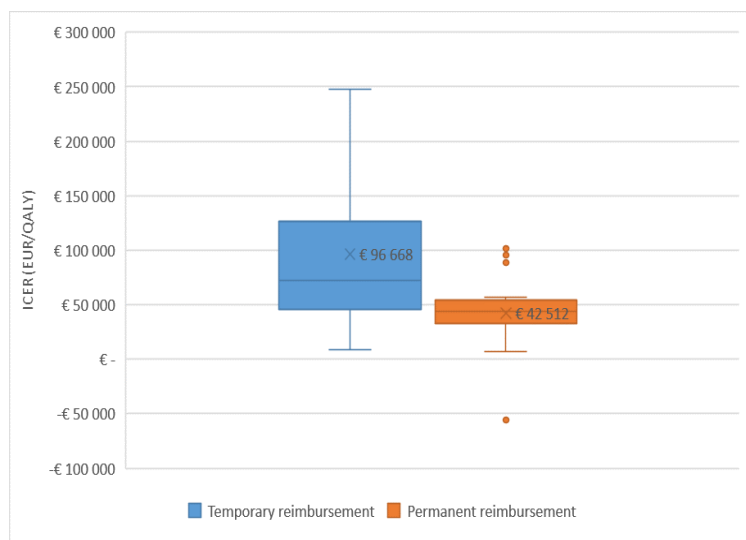
- CUA is a critical factor for market access – cots/QALY required
 - Lower ICER = better starting position for negotiations with payer
 - **No example of drug with high budget impact (>50 mil/year) with ICER over 2 mil/QALY (above acceptable threshold) with permanent reimbursement**
-

PHARMACOECONOMIC RESULTS OF HIGHLY INNOVATIVE DRUGS APPROVED FOR TEMPORARY REIMBURSEMENT IN THE CZECH REPUBLIC

Eva Ornstova¹, Monika Sebastianova¹, Tomas Mlcoch¹, Klara Lamblova¹, Tomas Dolezal¹



- n=40; jen 13 orfan status



Cesta z režimu VILP



Data z reálné praxe umožňují kvalitní FE analýzu a výsledek je pod WTP (1,2 mil. Kč/QALY)



RWE nezralá, ale je možné učinit “most” k datům z klinických studií a FE založit na RCT



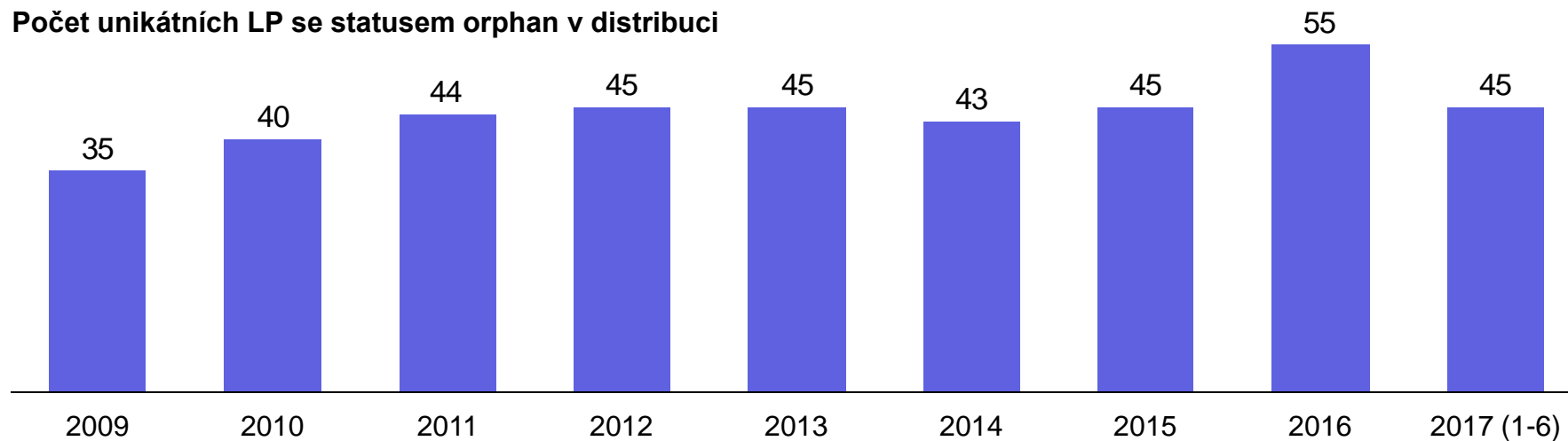
RWE je nezralá/nekvalitní a/nebo neumožňuje FE pod WTP



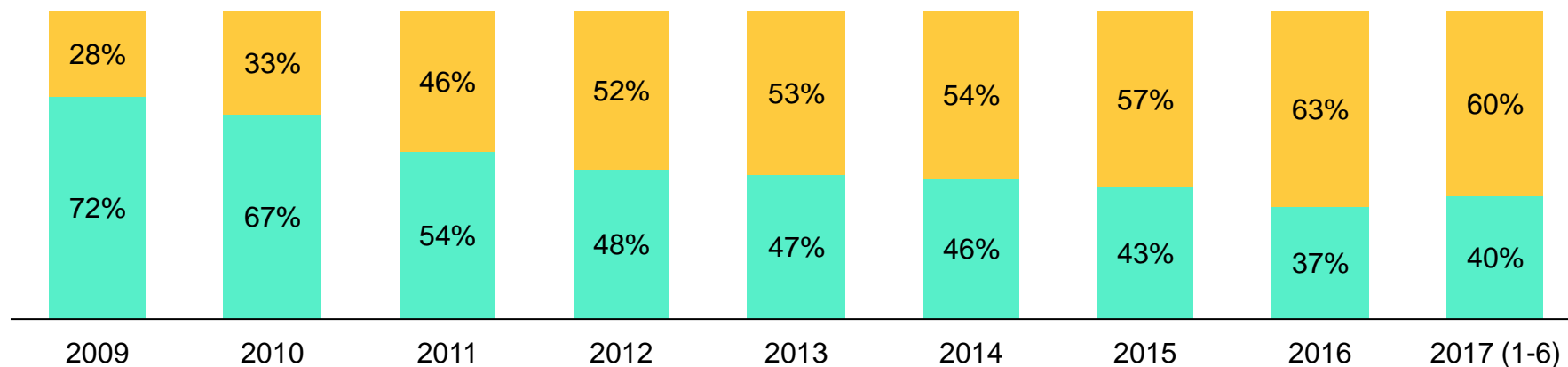
Do trvalé úhrady se již dostal LP, který je terapeuticky zaměnitelný (efekt prvního VILPu)

Vývoj počtu léčivých přípravků se statutem orphan

Počet unikátních LP se statutem orphan v distribuci



Podíl LP se statutem orphan s úhradou ve SCAU



ab ovo usque ad mala



- **Nález Ústavního soudu („NALUS“) č. 57/2007 Sb.** k návrhu senátorů na zrušení § 15 odst. 10 48-čky
 - Ministerstvo zdravotnictví stanoví vyhláškou
 - a) léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely plně hrazené ze zdravotního pojištění,
 - b) výši úhrady jednotlivých léčivých látek náležejících do skupin léčivých látek podle přílohy č. 2,
 - c) výši úhrad potravin pro zvláštní lékařské účely, obsahující léčivé látky ze skupin léčivých látek podle přílohy č. 2,
 - d) výši úhrad individuálně připravovaných léčivých přípravků, radiofarmak a transfúzních přípravků ze zdravotního pojištění,
 - e) omezení a symboly stanovující podmínky předepisování léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely hrazených ze zdravotního pojištění, včetně omezení a symbolů pro používání léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely při poskytování zdravotní péče na specializovaných pracovištích.

- **Z NALUS**

*54. Náprava stávajícího stavu vyžaduje změnit samotnou podstatu platné právní úpravy. **Zákonodárce bude muset propracovat zcela nový režim úhrad léčiv z prostředků veřejného zdravotního pojištění, který bude odpovídat též principům nastíněným v odůvodnění tohoto nálezu. Ústavní soud si je vědom skutečnosti, že zákonodárci je proto potřeba poskytnout dostatečný časový prostor pro vytvoření a přijetí nové právní úpravy. Rozhodl se proto odložit vykonatelnost zrušujícího výroku nálezu do 31. 12. 2007.***

Předseda Ústavního soudu: JUDr. Rychetský v. r.

- „VILP ustanovující“ novela 48-čky č. 261/2007 Sb. s přílohou vyhl. č. 92/2008 Sb.
 - „VILP rozšiřující“ novela 48-čky č. 298/2011 Sb. s § 40 vyhl. č. 376/2011 Sb.
 - „VILP zeštíhlující“ MZ návrh novely vyhl. č. 376/2011 Sb. v 10/2017
-

VILP metamorfózy 48-čky



§ 39d 48-čky od 1.1.2008

Zásady pro úhradu vysoce inovativních přípravků

(1)

Je-li to ve veřejném zájmu (§ 17 odst. 3), Ústav rozhodne o výši a podmínkách dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku, u něhož není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, a to pouze tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu a splňuje-li vysoce inovativní přípravek ostatní podmínky pro stanovení úhrady a je-li hrazen z veřejných prostředků alespoň v 1 zemi referenčního koše. Při stanovení základní úhrady Ústav postupuje podle § 39c obdobně.

(2)

Výše a podmínky dočasné úhrady se stanoví na dobu 12 měsíců a lze je stanovit i opakovaně, nejvýše však třikrát.

§ 39d 48-čky od 1.12.2011

Zásady pro úhradu vysoce inovativních přípravků

(1) Je-li to ve veřejném zájmu (§ 17 odst. 3), Ústav rozhodne o výši a podmínkách dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku, u něhož není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, a to pouze tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu a splňuje-li vysoce inovativní přípravek ostatní podmínky pro stanovení úhrady a je-li hrazen z veřejných prostředků alespoň ve 3 zemích referenčního koše. Při stanovení základní úhrady Ústav postupuje podle § 39c obdobně, není-li dále stanoveno jinak.

(2) Výše a podmínky dočasné úhrady se stanoví na dobu 24 měsíců a lze ji znovu stanovit, nejvýše však na dalších 12 měsíců. Pro takové druhé stanovení dočasné úhrady je nutné předložit výsledky hodnocení stanovených v odstavci 3, přičemž žádost je nutno podat nejpozději 6 měsíců před uplynutím doby, na kterou byla první dočasná úhrada stanovena. Druhá dočasná úhrada se stanoví podle § 39c odst. 2 až 5, ustanovení § 39c odst. 8 se nepoužije. Mezi podmínkami úhrady vysoce inovativního přípravku je vždy podání na specializovaném pracovišti.

(3) Na náležitosti žádosti o dočasnou úhradu se použije § 39f odst. 1, 5 až 11 přiměřeně. Žadatel je dále povinen prokázat, jakým způsobem zajistí

a) průběžné hodnocení terapie posuzovaným vysoce inovativním přípravkem,

b) limitaci dopadu dočasné úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění,

c) hodnocení nákladové efektivity,

d) hrazení nákladů na doléčení pacienta vysoce inovativním přípravkem po uplynutí doby, na kterou byla stanovena dočasná úhrada, až do převedení pacienta na jinou terapii.

(4) V řízení o stanovení dočasné úhrady a v řízení o stanovení výše a podmínek úhrady po uplynutí dočasné úhrady se § 39c odst. 8 nepoužije a Ústav stanoví úhradu podle § 39c odst. 2 až 5.

(5) V případě porušení závazku podle odstavce 3 Ústav nepřízná posuzovanému vysoce inovativnímu přípravku druhou dočasnou úhradu.

(6) Ministerstvo zdravotnictví stanoví prováděcím právním předpisem náležitosti závazku podle odstavce 3, podmínky, za kterých specializovaná pracoviště mohou podávat vysoce inovativní přípravek, a **odborná kritéria a postupy pro posuzování, zda léčivý přípravek je vysoce inovativní** s tím, že vysoce inovativní přípravek musí být vždy určen pro léčbu vysoce závažných onemocnění.

(7) Specializované pracoviště, které může podat vysoce inovativní přípravek na základě zvláštní smlouvy podle § 15 odst. 10, je povinno zajistit na žádost předání údajů souvisejících s hodnocením účinnosti a postavení vysoce inovativního přípravku v klinické praxi zdravotní pojišťovně a v anonymizované podobě držitelů rozhodnutí o registraci tohoto léčivého přípravku. Rozsah údajů předávaných zdravotní pojišťovně a držitelů rozhodnutí o registraci vysoce inovativního přípravku stanoví Ministerstvo zdravotnictví prováděcím právním předpisem.

VILP metamorfózy megavyhlášky



Vysoce inovativní léčivé přípravky v příloze vyhl. č. 92/2008 Sb.

A. Za vysoce inovativní léčivé přípravky se považují:

1. **přípravky, které lze jako první využít k léčbě vysoce závažného onemocnění, jež dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, a které mají klinicky významnou účinnost při terapii tohoto onemocnění, nebo**

2. **přípravky, které lze se srovnatelným účinkem využít k léčbě vysoce závažného onemocnění, jež je léčitelné jinou terapií, jde-li o terapii**

a) doprovázenou u většiny pacientů závažnými nežádoucími účinky, jestliže je při užití přípravku výskyt nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 %,

b) která vede vzhledem k rozvoji nežádoucích účinků u většiny pacientů k ukončení terapie, s tím, že přípravek jako jediný snižuje podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 %,

c) charakterizovanou vznikem závažných lékových interakcí u většiny pacientů, s tím, že s užitím přípravku jako jediného se závažné lékové interakce snižují alespoň o 40 % ve srovnání s dosavadní užívanou terapií,

d) kdy s užitím přípravku na rozdíl od jiné terapie dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití menší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně o 6 měsíců, nebo

e) kdy onemocnění je charakterizováno častým rozvojem závažných komplikací u většiny pacientů a užití přípravku snižuje rozvoj komplikací o více než 40 %.

B. Za vysoce inovativní léčivé přípravky pro účely stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady dle § 39a odst. 5 a § 39d odst. 1 a 2 zákona se dále považují přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos přípravku pro léčbu, jestliže

1. přípravek nemá alternativu,

2. přípravek lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti,

3. přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo

4. přípravek je klinicky významně účinný i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

§ 40 vyhl. č. 376/2011 Sb.

Odborná kritéria a postupy pro posuzování vysoce inovativního přípravku (2)

Za vysoce inovativní lze označit přípravek, jestliže

a)

ve srovnání s jinou terapií k léčbě vysoce závažného onemocnění

1.

je při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 %,

2.

jako jediný snižuje podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 %,

3.

jako jediný snižuje závažné lékové interakce alespoň o 40 %,

4.

dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo

5.

snižuje rozvoj závažných komplikací o více než 40 %,

b)

má při terapii vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle § 27 odst. 2 obdobně, nebo

c)

dostupné údaje odůvodňují dostatečně průkazně přínos přípravku pro léčbu vysoce závažného onemocnění, u něhož dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, pokud

1.

nemá alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění,

2.

jej lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje vedou k závěru, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností určenou podle § 27 odst. 2 obdobně,

3.

představuje zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností a bezpečností určenou podle § 27 odst. 2 a § 28 odst. 2 obdobně, nebo

4.

je přípravek klinicky výše účinný podle § 27 odst. 2 obdobně i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

RWE nebo-li Revlimid Worth Example 1/2

- Až od 1.11.2012 spolu napořád...

| KOD | NAZ | DOP | UHR1 | JUHR1 | LEG_JUHR1 | ODKAZ_JUHR1 |
|---------|----------------|---------------------|-----------|------------------|-----------|-----------------|
| 0028937 | REVLIMID 10 MG | POR CPS DUR 21X10MG | 133106,23 | 111540,24 | S | SUKLS71998/2012 |
| 0028938 | REVLIMID 15 MG | POR CPS DUR 21X15MG | 139718,33 | 117117,25 | S | SUKLS71998/2012 |
| 0028939 | REVLIMID 25 MG | POR CPS DUR 21X25MG | 151833,61 | 127335,94 | S | SUKLS88805/2010 |
| 0028936 | REVLIMID 5 MG | POR CPS DUR 21X5MG | 125759,44 | 105343,56 | S | SUKLS71998/2012 |

- ... a to díky § 44 vyhl. č. 376/2011 Sb. v návaznosti na § 39b odst. 14 48-čky, byť VILPem od prvopočátku

§ 44 vyhl. č. 376/2011 Sb.

Způsob výpočtu úhrady vysoce inovativního přípravku

(1) Úhrada za balení vysoce inovativního přípravku se stanoví ve výši nejnižší zahraniční nebo české ceny výrobce tohoto přípravku v odpovídající síle a velikosti balení s možnou odchylkou podle § 8.

(2) Pokud vysoce inovativní přípravek není hrazen podle § 39d zákona a nemá v zásadě terapeuticky zaměnitelnou terapii podle § 39c odst. 2 písm. a) zákona nebo srovnatelnou terapii podle § 39c odst. 2 písm. b) zákona, postupuje se podle odstavce 1 obdobně.

(3) Pokud vysoce inovativní přípravek není hrazen podle § 39d zákona a má v zásadě terapeuticky zaměnitelnou terapii podle § 39c odst. 2 písm. a) zákona nebo srovnatelnou terapii podle § 39c odst. 2 písm. b) zákona, použijí se pro výpočet úhrady tohoto vysoce inovativního přípravku ustanovení částí třetí a čtvrté obdobně.

RWE nebo-li Revlimid Worth Example 2/2



Závěrem lze uvést, že i když se všechny výše uvedené přípravky používají při léčbě mnohočetného myelomu, mechanismus účinku je odlišný. Navíc již samotný fakt, že předmětný léčivý přípravek je registrovaný jako orphan drug naznačuje jeho unikátní postavení v terapii. Dále také bezpečnostní profil jednotlivých látek se značně liší a každá z těchto látek je proto vhodná pro jinou skupinu pacientů. (2,3,10). V tomto smyslu bylo také již o přípravku Revlimid pravomocně rozhodnuto např. ve správním řízení suksls 4024/2008, suksls4023/2008 a suksls4024/2008, kde byl léčivý přípravek Revlimid vyhodnocen jako terapeuticky nezaměnitelný s ostatními léčivy k léčbě mnohočetného myelomu, jelikož každé z nich je dle doporučených postupů (5) vymezeno pro specifický stav pacienta a průběh onemocnění, přípravek proto nemá alternativu v léčbě pacientů s MM v druhé a dalších liniích terapie a splnil tedy podmínky pro přiznání statutu vysoce

F-CAU-003-06N/13.04.2012

Strana 12 (celkem 21)



inovativního léčivého přípravku. **Spĺňuje tedy ustanovení §40 odst. 2 písm. c) bod 1 vyhlášky č. 376/2011 Sb.**

Dle stanoviska ministerstva zdravotnictví ze dne 2.4.2012 je VILP definován skrze jeho kvalitativní vlastnosti bez ohledu na režim úhrady, v rámci kterého je podáván. Samotným vyčerpáním dočasného období, kterým je úhrada podmíněna, jeho kvalitativní vlastnosti nemizí. Z toho vyplývá, že definičně vzato daný přípravek zůstává vysoce inovativním bez ohledu na to, zda je takto označen v rozhodnutí o stanovení dočasné úhrady. Ministerstvo zdravotnictví dále k tomuto uvádí, že léčivému přípravku, který lze označit jako VILP, se jak dočasná, tak i trvalá úhrada stanoví podle nejnižší ceny z vnější cenové reference pro každou silu samostatně, a to až do doby, kdy do systému veřejného zdravotního pojištění vstoupí jiný léčivý přípravek, který je s ním v zásadě terapeuticky zaměnitelný, nebo představuje srovnatelnou terapii.

Vzhledem k tomu, že v předchozích správních řízeních bylo prokázáno, že léčivý přípravek REVLIMID odpovídá požadavkům pro vysoce inovativní léčivý přípravek a tento stav i nadále trvá, a vzhledem k tomu, že Ústav nenalezl další zaměnitelnou terapii, považuje léčivý přípravek REVLIMID nadále za vysoce inovativní.

Jelikož dočasná úhrada byla léčivému přípravku REVLIMID 25 MG POR CPS DUR 21X25MG MG, kód SUKL 0028939 na kumulativní dobu 3 let již stanovena a léčivý přípravek přešel do systému trvalé úhrady, není možné předmětným léčivým přípravkům v odlišné síle při žádosti o stanovení stejných podmínek úhrady stanovit dočasnou úhradu. Ústav proto v souladu se žádostí držitele rozhodnutí o registraci navrhuje předmětným léčivým přípravkům REVLIMID 15MG, 10MG a 5MG stanovit trvalou úhradu, vypočítanou dle ustanovení § 44 odst.2 vyhlášky č. 376/2011 Sb..

Vzestup 2011 1/2



- Důvodová zpráva k novele 48-čky č. 298/2011 Sb.:

K bodu 42

Ministerstvo přichází se zásadní úpravou dočasné úhrady tzv. vysoce inovativních léčiv určených k léčbě vysoce závažných onemocnění. Tato léčiva, jež zatím nemají dostatečné důkazy o nákladové efektivitě a jež jsou z povahy věci dražší než alternativní terapie či alternativní terapii vůbec není, budou moci dle návrhu nadále být zařazena do systému úhrad jen formou dočasné úhrady přiznané pouze, pokud bude vyřešen předem způsob financování této terapie po uplynutí dočasné úhrady a průběžného sledování výsledků této terapie. Prokázání zajištění financování terapie po uplynutí dočasné úhrady neznámá nutně povinnost držitele rozhodnutí o registraci tuto terapii hradit sám. Zajištění může spočívat např. i v dohodě se zdravotní pojišťovnou, že pacienti budou léčeni z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

Dočasná úhrada i úhrada po vypršení dočasné úhrady bude stanovena postupem podle § 39c odst. 2 až 5, neuplatní se zde fixovaná základní úhrada. Od vypršení dočasné úhrady do vykonatelné úhrady stanovené ve standardním správním řízení nebude vysoce inovativní léčivý přípravek hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, nebylo-li se zdravotní pojišťovnou předem dohodnuto jinak.

Ustanovení odstavce 5 nově počítá s nepřiznáním druhé dočasné úhrady vysoce inovativnímu léčivému přípravku za předpokladu, že držitel rozhodnutí o registraci nepředloží hodnocení uvedené v ustanovení odstavce 3.

Kritéria pro posouzení toho, jaký léčivý přípravek je možno označit za vysoce inovativní, podmínky pro podávání vysoce inovativních léčivých přípravků, náležitosti prokázání zajištění skutečností a žádosti podle odstavce 3 stanoví ministerstvo vyhláškou.

Vzestup 2011 2/2



- Důvodová zpráva k novele megavyhlášky:

§ 40

Odborná kritéria pro hodnocení vysoce inovativních přípravků jsou shodná se současnými, stanovenými v příloze dosavadní vyhlášky. Z odborných diskuzí nebo nových poznatků vědy a výzkumu nevyvstala potřeba tato kritéria měnit.

§ 44

S ohledem na specifické postavení vysoce inovativních přípravků se dočasná úhrada a úhrada v případě, že vysoce inovativní přípravek nemá zaměnitelnou nebo srovnatelnou terapii, stanoví odlišným způsobem než u ostatních přípravků. Bude stanovena úhrada na každou sílu léčivého přípravků a balení zvlášť, a to podle jeho nejnižší zahraniční nebo české ceny.

nec gemino bellum Troianum orditur ab ovo (in medias res) aneb Pád 2017 1/2



Charakteristické pro vysoce inovativní léčivé přípravky je, že jsou z povahy věci dražší než alternativní léčba či nemají žádnou alternativu v podobě léčivého přípravku. Z dostupných údajů shromážděných pojišťovnamy, coby subjekty s podrobným a aktuálním přehledem o výdajích na hrazené služby, vyplývá, že výdaje z prostředků veřejného zdravotního pojištění na vysoce inovativní léčivé přípravky se v uplynulých letech zvýšily v řádech několika miliard korun a i nadále nezadržitelně rostou. Důvodem nárůstu nákladů je zejména příchod nových vysoce inovativních léčivých přípravků na trh, ale také rozšiřování indikací, ve kterých je možné použít ty vysoce inovativní léčivé přípravky, které už na trhu jsou.

Strmý nárůst výdajů zdravotních pojišťoven na úhradu vysoce inovativních léčivých přípravků vede k tomu, že finanční limity veřejného zdravotního pojištění se zužují a další setrvání v systému umožňujícím vstup těchto nákladných léčiv do systému úhrad za široce definovaných podmínek beze změny by mohlo ohrozit finanční stabilitu fondu veřejného zdravotního pojištění. Jedním z hlavních principů veřejného zdravotního pojištění je přitom právě ochrana veřejného zájmu na zajištění kvality a dostupnosti hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho stability v rámci finančních možností systému veřejného zdravotního pojištění, jak je definován v ustanovení § 17 odst. 2 zákona č. 48/1997 Sb. Jednotlivé pilíře, na kterých je systém veřejného zdravotního pojištění postaven, jsou přitom navzájem úzce provázané. Dojde-li k podstatnému narušení nebo zhroutilí jeho finanční stability, závažně tím bude poznamenána rovněž kvalita a dostupnost hrazených služeb a celého systému zdravotnictví. Z uvedeného důvodu je nutné takové situaci předejít, a to provedením dílčích změn, které povedou k racionalizaci výdajů veřejného zdravotního pojištění vynaložených na vysoce inovativní léčivé přípravky při současném šetření práv pacientů na dostupnost hrazených služeb a zajištění její kvality.

Odůvodnění hlavních principů navrhované právní úpravy. Návrh novely vyhlášky neusiluje o komplexní změnu platné právní úpravy vysoce inovativních léčivých přípravků, nýbrž o provedení dílčích změn v systému úhrad, které povedou k efektivnější regulaci úhrad této kategorie léčivých přípravků, a tím nejen k racionalizaci výdajů z prostředků zdravotního pojištění, ale zároveň k zajištění toho, že terapie vysoce inovativními přípravky se bude vyznačovat co nejpřesvědčivější účinností.

Cílem navrhované novelizace je podmínění vstupu vysoce inovativních přípravků do systému úhrad přísnějšími požadavky, a to odstraněním některých stávajících parametrů a úpravou zbývajících parametrů. Cílem je také dosáhnout zamezení existence několika srovnatelně účinných léčivých přípravků se statusem vysoce inovativního léčivého přípravku.

nec gemino bellum Troianum orditur ab ovo (in medias res) aneb Pád 2017 2/2



§ 40 MZ návrhu novely vyhl. č. 376/2011 Sb.

Odborná kritéria a postupy pro posuzování vysoce inovativního přípravku

(1) Při posuzování, zda je přípravek možné označit za vysoce inovativní, se hodnotí:

a) srovnatelnost účinku k léčbě vysoce závažného onemocnění, které je léčitelné jinou terapií, jde-li o terapii **méně účinnou léčbou**,

1. doprovázenou u většiny pacientů závažnými nežádoucími účinky,

2. 1. která vede vzhledem k rozvoji nežádoucích účinků u většiny pacientů k ukončení terapie **léčby, nebo**

3. charakterizovanou vznikem závažných lékových interakcí u většiny pacientů,

4. 2. kdy dochází k ovlivnění snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití **prodloužení celkové doby přežití**, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života, nebo

5. kdy onemocnění je charakterizováno častým rozvojem závažných komplikací u většiny pacientů,

b) zda lze přípravek jako první využít k léčbě vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné **účinnou terapií jiným přípravkem, nebo a**

c) zda jde o přípravek určený k **terapii léčbě** vysoce závažných onemocnění, u kterého dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi.

(2) Za vysoce inovativní lze označit přípravek, jestliže

a) ve srovnání s jinou terapií k léčbě **méně účinnou léčbou** vysoce závažného onemocnění

1. je při užití přípravku výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 %,

2. 1. jako jediný snižuje podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit **terapii léčbu**, nejméně o 40 %, **nebo**

3. jako jediný snižuje závažné lékové interakce alespoň o 40 %,

4. 2. dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití **jako jediný prodloužuje celkovou dobu přežití** o více než 2 roky, nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby **jako jediný prodloužuje předpokládanou dobu** života alespoň o 50 %, nejméně však o 6 měsíců, nebo

5. snižuje rozvoj závažných komplikací o více než 40 %,

b) **má při terapii je určen k léčbě** vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné **účinnou terapií, klinicky vyšší účinnost určenou podle § 27 odst. 2 obdobně, nebo jiným přípravkem.**

c) dostupné údaje odůvodňují dostatečně průkazně přínos přípravku pro léčbu vysoce závažného onemocnění, u něhož dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, pokud

1. nemá alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění,

2. jej lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit **dosavadní terapií, a dosavadní údaje vedou k závěru, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností určenou podle § 27 odst. 2 obdobně,**

3. představuje zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad, že se jedná o přípravek s klinicky vyšší účinností a bezpečností určenou podle § 27 odst. 2 a § 28 odst. 2 obdobně, **nebo**

4. je přípravek klinicky **výše účinný podle § 27 odst. 2 obdobně i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující účinek u definované skupiny pacientů neodpovídající na dostupnou terapii.**



Analýza AIFP v připomínce k MZ návrhu novely vyhl. č. 376/2011 Sb.



Nové znění Vyhlášky zcela odstraňuje body 2b) a 2c) (oba s odkazem na §27), na základě kterých byla většina VILPů historicky stanovena.

Toto dokládáme následujícím:

Od 1.1.2008 k 31.12.2012 byla provedena analýza přípravků s příznakem VILP a to z řady aspektů, kromě jiného i podle důvodu, pro který byl VILP přiznán. Celkem bylo analyzováno 93 zdůvodnění u 71 přípravků (více zdůvodnění je v důsledky prodloužení statutu VILP). Kombinovány byly podmínky podle obou Vyhlášek a to 92/2008 a 376/2011, přičemž parametry jsou přes odlišné označení v obou Vyhláškách obdobné. Tabulka níže uvádí důvody pro stanovení VILP, přičemž podle znění současné novely by přicházel v úvahu označené body označené šipkou.

| CELKEM 93 ZDŮVODNĚNÍ | Dle Vyhlášky | | Rozhodnutí (absolutně) | Rozhodnutí (%) |
|---|--------------|-----------|------------------------|----------------|
| | 92/2008 | 376/2011 | | |
| Dosud neovlivnitelná terapie | A1 | | 6 | 6% |
| Vysoce závažné onemocnění | A2 | | 1 | 1% |
| Výskyt NÚ nižší o $\geq 40\%$  | A2a | (40)2a 1. | 4 | 4% |
| Ukončení léčby pro NÚ nižší o $\geq 40\%$ | A2b | (40)2a 2. | 0 | 0% |
| Redukce interakcí nižší o $\geq 40\%$ | A2c | (40)2a 3. | 0 | 0% |
| Redukce úmrtnosti  | A2d | (40)2a 4. | 2 | 2% |
| Snížení komplikací o $\geq 40\%$ | A2e | (40)2a 5. | 0 | 0% |
| Neznámé data z praxe a o FE | B | (40)2c | 7 | 8% |
| Nemá alternativu | B1 | (40)2c1. | 33 | 35% |
| Nebylo dosud možno adekvátně léčit | B2 | (40)2b | 17 | 18% |
| Nový koncept léčby | B3 | (40)2c3. | 13 | 14% |
| V případě rezistence na stávající léčbu | B4 | (40)2c4. | 10 | 11% |

Dále vybíráme namátkou stanovení VILP u přípravků z roku 2017, kde je k dispozici nejméně HZ, případně rozhodnutí nebo nabytí právní moci. Je uveden vždy léčivý přípravek, způsob stanovení VILP (relevantní ustanovení Vyhlášky) a dostupnost podle novely Vyhlášky (ANO/NE).

V žádném z uvedených případů by nebyl VILP podle novely přiznán.

| Přípravek | Stanovení podle Vyhlášky | VILP možný podle novely Vyhlášky |
|------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Imnovid (2017) | §40 2c) odst 2 | NE |
| Kyprolis (2017) | §40 2c) odst 2 | NE |
| Avastin (2017) | §40 2c) odst 2 | NE |
| Stivarga (2017) | §40 2c) odst 1 | NE |
| Blinicyto (2017) | §40 2c) odst 2 | NE |

V/O komparativní analýza



- Analýza V/O přiznaných kritérií VILP v 1. dočasné úhradě

| Ustanovení | Popis ustanovení | V/O | |
|--|---|-----------|---------------|
| | | N | % |
| celkem | | 50 | 100.0% |
| §40 odst. 2 a) & A2 | jiná terapie + vyšší účinnost/bezpečnost | 2 | 4.0% |
| - A2: a) | - má účinnou alternativu - NÚ | 1 | 2.0% |
| - A2: d) | - má účinnou alternativu - mortalita | 1 | 2.0% |
| §40 odst. 2 b) & A1 | onemocnění dosud neovlivnitelné účinnou terapií + vyšší účinnost | 3 | 6.0% |
| - §40 odst. 2 b): §27 odst. 2 d) | - má neúčinnou alternativu - klinický významný projev | 1 | 2.0% |
| - A1 | - má neúčinnou alternativu | 2 | 4.0% |
| §40 odst. 2 c) bod 1 & B1 | nemá alternativu | 20 | 40.0% |
| - §40 odst. 2 c) bod 1 | - nemá alternativu | 14 | 28.0% |
| - B1 | - nemá alternativu | 6 | 12.0% |
| §40 odst. 2 c) bod 2 & B2 | onemocnění dosud neúspěšně léčeno + vyšší účinnost | 19 | 38.0% |
| - §40 odst. 2 c) bod 2: §27 odst. 2 písm. a) | - má neúčinnou alternativu - úmrtnost | 6 | 12.0% |
| - §40 odst. 2 c) bod 2: §27 odst. 2 písm. b) | - má neúčinnou alternativu - přežití | 5 | 10.0% |
| - §40 odst. 2 c) bod 2: §27 odst. 2 písm. c) | - má neúčinnou alternativu - hospitalizace | 1 | 2.0% |
| - §40 odst. 2 c) bod 2: §27 odst. 2 písm. d) | - má neúčinnou alternativu - klinický významný projev | 1 | 2.0% |
| - B2 | - má neúčinnou alternativu | 6 | 12.0% |
| §40 odst. 2 c) bod 3 & B3 | nový koncept léčby + vyšší účinnost/bezpečnost | 3 | 6.0% |
| - B3 | - má nevhodnou alternativu | 3 | 6.0% |
| §40 odst. 2 c) bod 4 & B4 | rezistence choroby na dosavadní léčbu + vyšší účinnost | 3 | 6.0% |
| - B4 | - má nevhodnou alternativu | 3 | 6.0% |

- Analýza AIFP interpretována dle Analýzy V/O

| Ustanovení | Popis ustanovení | AIFP | |
|--------------------------------------|--|-----------|---------------|
| | | N | % |
| celkem | | 93 | 100.0% |
| §40 odst. 2 a) & A2 | jiná terapie + vyšší účinnost/bezpečnost | 7 | 7.5% |
| - §40 odst. 2 a) & A2 | - má účinnou alternativu | 1 | 1.1% |
| - §40 odst. 2 a) bod 1 & A2 bod a | - má účinnou alternativu - NÚ | 4 | 4.3% |
| - §40 odst. 2 a) bod 4 & A2 bod d | - má účinnou alternativu - mortalita | 2 | 2.2% |
| §40 odst. 2 b) & A1 | onemocnění dosud neovlivnitelné účinnou terapií + vyšší účinnost | 6 | 6.5% |
| §40 odst. 2 c) & B | mix | 7 | 7.5% |
| §40 odst. 2 c) bod 1 & B1 | nemá alternativu | 33 | 35.5% |
| §40 odst. 2 c) bod 2 & B2 | onemocnění dosud neúspěšně léčeno (má neúčinnou alternativu) + vyšší účinnost | 17 | 18.3% |
| §40 odst. 2 c) bod 3 & B3 | nový koncept léčby (má nevhodnou alternativu) + vyšší účinnost/bezpečnost | 13 | 14.0% |
| §40 odst. 2 c) bod 4 & B4 | rezistence choroby na dosavadní léčbu (má nevhodnou alternativu) + vyšší účinnost | 10 | 10.8% |

VILP misdefinice cenové a úhradové praxe



TEORIE PŘED MZ NÁVRHEM NOVELY VYHL. Č. 376/2011 Sb.

- **VILP je vymezen úhradovou skutečností,** nikoliv však tou, která VILP podmiňuje primárním stanovením dočasné úhrady s možností jejího prodloužení a přechodu do úhrady trvalé, ale tou, která podmiňuje stanovení úhrady pro každou sílu a velikost balení zvláště dle nejnižší EÚ cenové reference
- **VILP je vymezen medicínskou skutečností,** která VILP podmiňuje kvalitativními vlastnostmi
- **Pouze VILP, u kterého dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, je podmíněn primárním stanovením dočasné úhrady (§ 39d 48-čky a písmeno „B“ přílohy vyhl. č. 92/2008 Sb. nebo 40/2/c vyhl. č. 376/2011 Sb.)**

Dvě otázky závěrem s ohledem na MZ návrh novely vyhl. č. 376/2011 Sb.:

1. **Je možné, být VILPem ihned v trvalé úhradě?**
2. **Je možné být VILPem v trvalé úhradě po úhradě dočasné?**

I když VILP koncept miluješ, je co řešit...



...JINAK TO S NÍM PŮJDE...

....OD DESÍTI K PĚTI...



JAK VYUŽÍT DATA Z REGISTRU VILP VE FARMAKOEKONOMICKÉM MODELU



Úvod



- Jednou z podmínek udělení dočasné úhrady v režimu VILP je nutnost založení a vedení registru po dobu dočasné úhrady
- Obecné názory na registr VILP:
 - „Vedení registru jsou vyhozené peníze...“
 - „Data z registrů nemají potřebnou kvalitu...“
 - „Tato data nejsou randomizovaná a jsou tedy nepoužitelná...“
 - „Populace v registru se neshoduje s registrační studií fáze III...“
 - „V registru chybí kontrolní placebové rameno...“
- S těmito tvrzeními lze souhlasit, ale proč tedy data v registru sbírat?
 - **A jak udělat z nevýhody Vaši výhodu?**
 - **A jak použít data ve Váš prospěch?**

Obecná charakteristika dat z registru VILP a jejich výhody a nevýhody



Výhody

- Pacienti odpovídají pacientům z reálné klinické praxe
 - včetně specificky českých indikačních omezení
- Možnost získání individuálních dat a práce s nimi
- Někdy bývají sbírány i informace nad rámec RCT
 - Záměrně či nezáměrně 😊
- Registr může být počtem pacientů i větší než RCT

Nevýhody

- Chybí kontrolní (placebové) rameno
- Relativně malý vzorek pacientů (ale ne vždy, většinou ano)
- Data nejsou randomizovaná
 - Pacient s lepší prognózou získá léčbu
 - Nelze získat výsledky očištěné o vnější vlivy
- Nejsou vždy sledovány stejné klinické parametry jako v klinické studii
 - Např. parametry ovlivňující prognózu
- Existují chybějící (missing) data
- Často s nedostatečně dlouhým časovým horizontem (max 2,5 roku)

Jak upravit data, aby je bylo možné použít ve farmakoekonomickém modelu?



- Nutným předpokladem pro přímé (tzv. naivní) srovnání dat z registru VILP a registrační klinické studie je:
 - Stejné rozložení základních charakteristik ovlivňujících prognózu pacienta v aktivním rameni (VILP registr) a v rameni komparátora (registrační studie)
 - Např. průměrná doba od diagnózy, funkční statut (ECOG, Karnofsky), počet předchozích linií léčby, věk, souběh dalších onemocnění, závažnost onemocnění (např. HAQ, DAS28, DAPsA, PASI) aj.
- Pokud **jsou** základní (baseline) charakteristiky stejné, mohou nastat dvě možnosti:
 - Odlišná účinnost léku mezi registrační studií a registrem VILP
 - Jak vysvětlit? Čím je způsobeno? Není ovlivnění něčím nepozorovaným?
 - Stejná účinnost – potvrzení účinnosti i v podmínkách reálné klinické praxe v ČR
- Pokud **nejsou charakteristiky stejné**, je nutné data očistit statistickými metodami, aby nedocházelo ke zkreslení kvůli odlišností populací

Jaké statistické metody lze použít pro očištění odlišností v podkladových charakteristikách pacientů mezi klinickou studií a registrem VILP?



- Metoda MATCHING ADJUSTED INDIRECT COMPARISON (MAIC, a.k.a „majk“ 😊)
 - Používá se při **nedostupnosti individuálních dat z klinické studie** a zároveň **dostupných datech z registru VILP**
 - Tato metoda váží data z registru tak, aby odpovídala klinické studii
 - Metoda „zváží“ pacienty z registru tak, aby jejich průměrné charakteristiky byly totožné s klinickou studií
 - Např. pokud průměrný věk v registru VILP je 60 let a v klinické studii 65 let, pacienti s věkem nižším než 65 let budou mít váhu menší než 1 (např. 0.9) a budou uměle zastoupeni relativně méně a pacienti s vyšším věkem budou zastoupeni relativně více.
 - Takto jsou váženy i veškeré patientské outcomes (přežití, odezva na léčbu, progresse aj.), pokud by měl mladší pacient lepší odezvu na léčbu, bude vlivem očištění zastoupen relativně méně a tím se prognóza pacientů z registru relativně zhorší a očistí o vliv věku
 - V rámci MAIC by měly být ideálně zahrnuty všechny charakteristiky pacientů, které ovlivňují (byť i teoreticky) jejich prognózu či efekt léčby

Jaké statistické metody lze použít pro očištění odlišností v podkladových charakteristikách pacientů mezi klinickou studií a registrem VILP?



- Metoda PROPENSITY SCORE MATCHING/WEIGHTING (PS)
 - Metodu lze použít pouze v případě, že **máme dostupná individuální patientská data z klinické studie i z registru VILP**
 - PS zváží jednotlivé pacienty v obou ramenech, aby odpovídali charakteristikám jedné či druhé populace
 - Oproti MAIC tedy nevážíme nutně k průměrným charakteristikám registrační studie, ale můžeme vážit placebové rameno tak, aby odpovídalo charakteristikám v registru VILP
 - Další výhodou individuálních dat je, že můžeme využít vztahy jednotlivých proměnných, které také ovlivňuje výsledky
 - Matching vs. Weighting
 - Matching páruje konkrétní pozorování ze studie s pacienty z VILP
 - Vynechá se část pacientů, kterou nelze spárovat
 - Je potřeba velké množství pozorování v obou skupinách, velký překryv v charakteristikách
 - Weighting zváží každé pozorování – neztratíme přínos žádného měření
 - Při PS lze zvolit i výslednou populaci (registr VILP, studie, překryv populací, ...)
 - PS může být použito ke zvážení směrem k charakteristikám klinické studie nebo datům z registru.
 - Nadto můžeme v PS vytvořit např. překryvnou populaci, tedy populaci, kde se klinická studie a registr VILP nejvíce shodují v klíčových charakteristikách ovlivňujících prognózu a klinický vývoj pacienta (vyšší efektivní vzorek pacientů)

Pozn: při **nedostupnosti individuálních dat**: a) a shodnosti populací lze použít „naivní“ nepřímé srovnání (tj. naive/unadjusted indirect comparison), b) a existenci shodného komparátora lze použít očištěné nepřímé srovnání (tj. adjusted indirect comparison), c) a více intervencí se shodným komparátorem lze použít mixed treatment comparison (MTC) nebo network meta analýzu (NMA).

PŘÍKLAD VYUŽITÍ DAT ZE SPRÁVNÍHO ŘÍZENÍ:
REGORAFENIB (STIVARGA) PRO PACIENTY S
METASTATICKÝM KOLOREKTÁLNÍM KARCINOMEM (MCRC)

Úvod



- Stivarga je indikovaná, mimo jiné, k léčbě mCRC po selhání předchozí léčby (tedy 2. a vyšší linie mCRC)
- Stivarga získala 1. dočasnou úhradu v indikaci mCRC v 06/2015 s následným prodloužením v 05/2017 (v současné době v odvolání k MZ)
 - **V 1. žádosti byl výsledný ICER (Kč/QALY) roven přibližně 4,7 milionu Kč**
 - V čase nicméně klesla úhrada vlivem referencování cen o přibližně 50% (ICER stále ≈2 mil Kč)
- Následně žádost o trvalou úhradu (SŘ zahájeno 08/2017)
- Byl použit jednoduchý 3stavový Markovův model (Stavy modelu: bez progresu, progresu, úmrtí)
- Žadatel (Bayer) se podařilo získat individuální patientská data z klinické studie CORRECT
 - Z publikované studie (Lancet), i z o 2,5 roku delšího follow-upu
 - Díky těmto datům bylo možné použít **propensity score weighting** → matching nebyl použit vzhledem ke možné ztrátě pacientů a velkému rozdílu populací
 - Z důvodů velké odlišnosti patientských charakteristik a malého překryvu byla použita metoda „overlapping“ populations (překrývajících se populací)
- Zároveň měl žadatel také dostupná indiv. data z registru VILP CORECT
 - Ale pouze pro Stivargu a nikoliv pro placebo/komparátora, které je také potřeba použít a uvažovat v analýze nákladové efektivity

Byly pozorovány velké odlišnosti v počátečních charakteristikách pacientů mezi studií CORRECT a registrem CORECT



- V registru měli pacienti:
 - Vyšší věk (63.8 vs. 60 let)
 - Kratší čas od dg. metastáz (32 vs. 35 měsíců)
 - Nižší počet předchozích linií léčby
 - Vyšší zastoupení ECOG=1
 - Odlišnou lokalizaci tumoru
 - Vyšší podíl KRAS mutace

Tabulka 2-2 Souhrnné statistiky pro CORRECT studii a registr CORECT [1,2]

| | | CORRECT studie, placebo | CORRECT studie, Stivarga | Registr CORECT, Stivarga |
|--|----------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| N* | | 251 | 505 | 429 |
| Věk (roky) | Průměr | 60.0 | 60.7 | 63.8 |
| | SD | 10.0 | 10.1 | 9.2 |
| Čas od diagnózy metastáz po zahájení léčby (měsíce) | Průměr | 34.6 | 35.0 | 31.8 |
| | SD | 20.6 | 21.6 | 19.7 |
| Počet předchozích linií léčby | % 1-2 | 15.1 | 16.2 | 68.8 |
| | % 3 | 23.5 | 24.0 | 22.6 |
| | % 4 | 24.7 | 25.1 | 6.8 |
| | % >4 | 36.7 | 34.7 | 1.9 |
| | | | | |
| Pohlaví (M/F) | % mužů | 59.4 | 61.6 | 62.9 |
| ECOG (0/1) | % ECOG 1 | 43.0 | 47.5 | 64.6 |
| Lokalizace primárního nádoru (Colon/Rectum)** | % Rectum | 33.1 | 35.9 | 38.9 |
| KRAS mutace (N/Y/Unknown) | % N | 36.7 | 40.6 | 52.7 |
| | % Y | 61.8 | 54.1 | 46.4 |

*Z registru CORECT bylo odstraněno 6 pacientů bez vyplněné informace o přežití či přežití bez progresu, ze studie CORRECT 4 pacienti, kteří změnili přidělenou léčbu. ** Hodnota "Colon and Rectum" v lokalizaci primárního nádoru byla sloučena s hodnotou Rectum, jelikož toto dělení bylo dostupné pouze v registru CORECT.

Očištění o odlišné charakteristiky

- Použit logistický model pro PS s vybranými charakteristikami pacientů
- Výsledná překryvná populace je průnikem mezi RCT a registrem VILP

Tabulka 2-3 Odhady koeficientů ve výsledném logistickém modelu pro propensity skóre. Znak ":" značí interakci.*

| | Odhad | Směrodatná chyba | p-hodnota |
|----------------------------------|---------|------------------|-----------|
| Konstantní člen | -0.831 | 1.091 | 0.446 |
| Věk | 0.024 | 0.015 | 0.093 |
| ECOG 1 | 1.762 | 0.446 | <0.001 |
| Počet linií >4 | -4.839 | 1.563 | 0.002 |
| Počet linií 3 | -3.302 | 0.747 | <0.001 |
| Počet linií 4 | -5.101 | 0.966 | <0.001 |
| Lokalizace Rectum | -0.0003 | 0.485 | 0.999 |
| KRAS mutace (Yes) | -1.652 | 0.323 | <0.001 |
| Muž | 0.904 | 0.677 | 0.182 |
| Čas od metastáz | 0.052 | 0.020 | 0.008 |
| Počet linií >4 : Čas od metastáz | -0.041 | 0.032 | 0.198 |
| Počet linií 3 : Čas od metastáz | 0.035 | 0.024 | 0.150 |
| Počet linií 4 : Čas od metastáz | 0.018 | 0.024 | 0.458 |
| ECOG 1 : Muž | -1.177 | 0.570 | 0.039 |
| Čas od metastáz : Muž | -0.027 | 0.016 | 0.097 |
| Lokalizace Rectum : Muž | 1.325 | 0.631 | 0.036 |

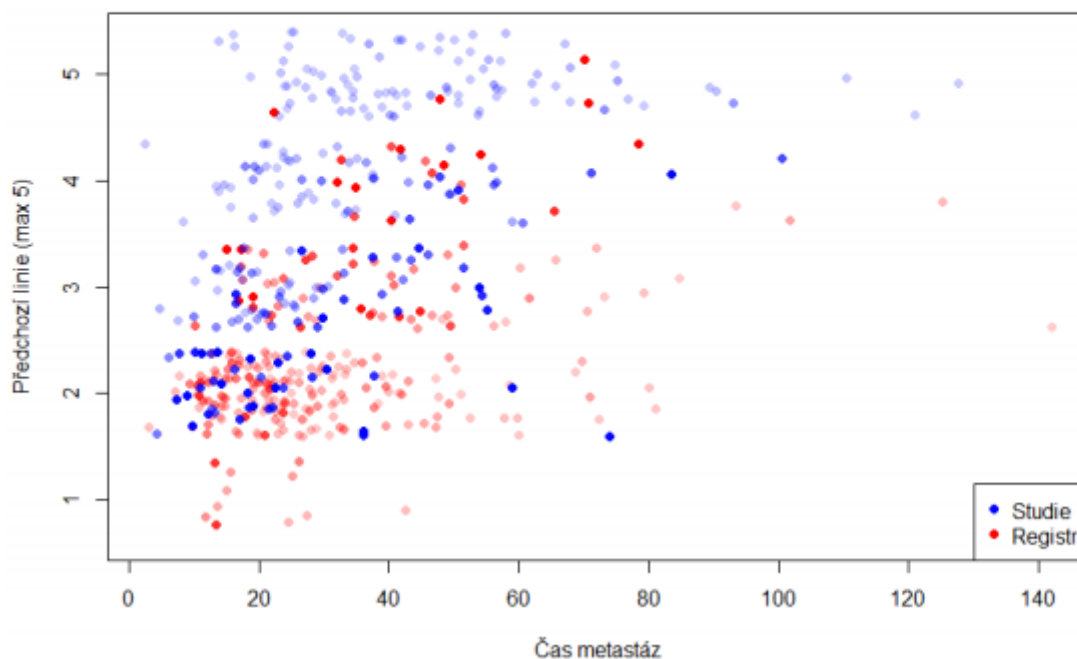
Tabulka 2-4 Souhrnné statistiky pro kompletní váženou populaci.

| | | Výsledná překryvná populace |
|--|----------|-----------------------------|
| Věk (roky) | Průměr | 61.5 |
| Čas od diagnózy metastáz po zahájení léčby (měsíce) | Průměr | 31.5 |
| Počet předchozích linií léčby | % 1-2 | 44.2 |
| | % 3 | 31.7 |
| | % 4 | 17.6 |
| | % >4 | 6.5 |
| Pohlaví (M/F) | % mužů | 61.9 |
| ECOG (0/1) | % ECOG 1 | 57.6 |
| Lokalizace primárního národu (Colon/Rectum) | % Rectum | 27.2 |
| KRAS mutace (N/Y/Unknown) | % N | 38.5 |
| | % Y | 61.5 |

* Baseline model byl vybrán jako: ECOG=0, žena, předchozí počet linií = 1-2, bez KRAS mutace, s lokalizací tumoru „Colon“.

Ilustrace překryvných populací: 2D graf s počtem předchozích linií a času do metastáz

Obrázek 2-9 Rozložení překryvných vah zobrazené dle času od metastáz (v měsících) a počtu předchozích linií léčby (počet linií větší než 5 je seříznut na hodnotu 5). Váhy pro jednotlivá pozorování odpovídají sytosti příslušné barvy, sytější barva značí větší váhu na daném pozorování. K počtu linií je přičtena náhodná hodnota z intervalu (-0.4, 0.4) pro lepší čitelnost grafu.

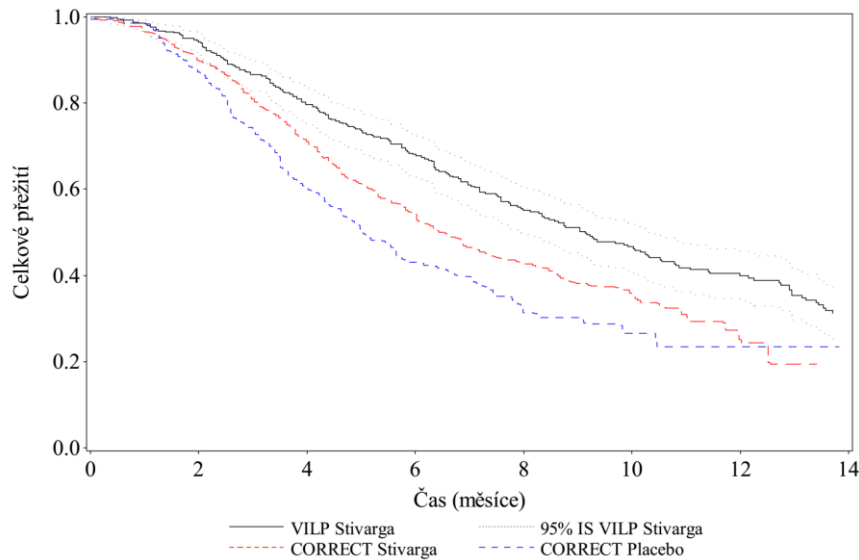


Stejné charakteristiky umožnily věrohodné porovnání přežití bez progrese (PFS) a celkové přežití (OS)

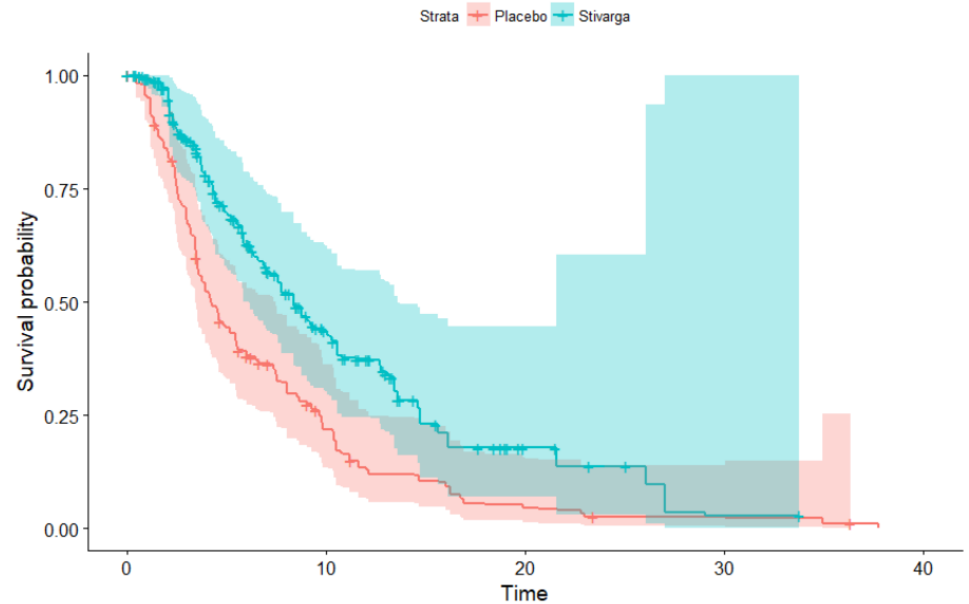


- Naivní srovnání (OS)
- Očištění o vliv vybraných charakteristik (OS)

Obrázek 3 Porovnání celkového přežití (OS) pacientů s VILP Stivarga a pacientů z registrační studie CORRECT



Obrázek 2-10 Vážené Kaplan-Maierovy křivky celkového přežití pro pacienty s placebem (oranžová křivka) a Stivargou (zelená křivka) z překryvu populace studie CORRECT a registru CORECT.



Pozn.: vlivem delšího follow-upu se křivky OS i PFS přiblížily k nule, není potřeba proto provádět extrapolaci těchto dat například pomocí analýzy přežití

Pozn.2: data OS/PFS z delšího follow-upu byla předmětem obchodního tajemství.

A jaký je konečný výsledek analýzy nákladové efektivity s daty z registru VILP?



- Původní výsledek a zisk QALY
 - Původní finální úhrada ze ZP
 - 129 393 Kč/balení
 - Inkrement QALY: 0,10
 - Inkrement LY: 0,15
 - **ICER/QALY: 4,71 milionu Kč**
- Aktualizovaná CEA
 - Nová úhrada ze ZP dle cenových referencí (nadto je uzavřeno cenové ujednání)
 - Oficiální úhrada: 62 225 Kč/balení
 - Inkrement QALY: **0,22 (+220%)**
 - Inkrement LY: 0,34 (+226%)
 - **ICER/QALY: 1,04 milionu Kč**

Základní scénář

| | Regorafenib | BSC |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Přínosy | | |
| Progression-free life-years | 0,28 | 0,16 |
| Life-years | 0,83 | 0,68 |
| Quality-adjusted life-years | 0,52 | 0,42 |
| Náklady | | |
| rutinní péče | 161 783 Kč | 116 971 Kč |
| nežádoucí příhody | 6 450 Kč | 714 Kč |
| aktivní léčba | 422 300 Kč | 0 Kč |
| <i>náklady celkem</i> | <i>590 533 Kč</i> | <i>117 685 Kč</i> |
| Poměr nákladů a přínosů (ICER) | | |
| Kč/PFLY | 3 940 621 Kč | |
| Kč/LY | 3 247 790 Kč | |
| Kč/QALY | 4 714 445 Kč | |

Tabulka 2-12 – výsledky analýzy nákladové efektivity (vše diskontované)

| | Regorafenib | BSC | Inkrement |
|--|---------------------|---------------|---------------|
| Celkové náklady | XXX Kč | XXX Kč | XXX Kč |
| Z toho náklady na: <i>rutinní péči</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> |
| <i>Nežádoucí účinky</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> |
| <i>Regorafenib</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> | <i>XXX Kč</i> |
| Celkové QALY | 0,57 | 0,35 | 0,22 |
| Celkové LY | 0,90 | 0,56 | 0,34 |
| Celkové roky bez progresu PF-LY | 0,33 | 0,16 | 0,17 |
| ICER (Kč/QALY) | 1 040 998 Kč | | |

Závěr



- Sběr dat v registrech VILP má smysl, zejména pokud:
 - Časový horizont 2-3 roky je pro dané onemocnění dostačující
 - Např. Stivarga či podobné onkologické přípravky
 - Nebo přípravky, kde se v rámci VILP registru sleduje pouze krátkodobá odezva na léčbu
 - Lze očekávat „rozumný“ vzorek pacientů, který lze analyzovat
- MAIC i propensity score jsou metody, které zajistí očištění o vliv podkladových charakteristik studie
 - MAIC při nedostupnosti individuálních dat jedné studie a dostupnosti druhé
 - Propensity score při dostupnosti všech individuálních dat
- Metody nepřímého srovnání lze použít při nedostupnosti individuálních dat a podobných charakteristik srovnávaných populací
- Při relativně velkých rozdílech v charakteristikách mezi registrační studií a registrem VILP může být účinnost v reálné klinické praxi odlišná
 - Efekt léčby může být **lepší**, nicméně i **stejný či horší**
- LP Stivarga a propensity score weighting je dle našich informací prvním přípravkem, který takto použil a očistil data z registru VILP
 - Toto správní řízení stále probíhá a výsledek hodnocení SUKLu zatím není známo

ROZHODNUTÍ MZD V PŘÍPADĚ ODVOLÁNÍ ZP U LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU MEPACT

Co to znamená pro hranici ochoty platit?

Jaký to bude mít vliv na používané zhodnocení jiných
kritérií (MCDA) nad rámec farmakoekonomického
hodnocení?

Úvod a průběh ŠR



- Mepact (mifamurtid) je léčivý přípravek indikovaný pacientům ve věku od 2-30 let s resekovatelným osteosarkomem vysokého stupně bez metastáz, po kompletní chirurgické resekci a pooperační chemoterapii
- Mepact jasně splnil kritéria VILP a následně mu byla přidělena dočasná (2letá) úhrada ze ZP (03/2013)
- Žadatel (Takeda) následně zažádal přímo o trvalou úhradu (12/2014) bez zájmu prodloužit VILP o dodatečný 1 rok (SUKLS214103/2014)
- Byly prezentovány výsledky CEA i BIA
 - ICER (Kč/QALY) byl v základním scénáři roven 2 646 510 Kč/QALY (>1,2 mil Kč)
 - Dopad do rozpočtu byl velmi nízký: 4 pacienti/rok, celkem 13,1 mil Kč/rok
- SUKL následně **přiznal** Mepactu úhradu navzdory překročení hranice ochoty platit s odkazem na hodnocení jiných kritérií ve prospěch žadatele dle §39b odst. 2 zákona č.48/1997:
 - a) nízký dopad na rozpočet, b) závažnost onemocnění dle §2 vyhlášky 376/2011 Sb., c) přínosy v léčby, d) bezpečnost léčby

Hodnocení ostatních kritérií (hodnotící zpráva a nepravomocné rozhodnutí SUKL)



Ústav uvádí, že dle ustanovení § 39b odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou při stanovení úhrady hodnoceny parametry, které popisují charakteristiky hodnoceného léčivého přípravku, který má do systému veřejného zdravotního pojištění nově vstoupit a onemocnění, k jehož terapii je určen.

Mezi tyto parametry mimo jiné patří:

- terapeutická účinnost a bezpečnost
- závažnost onemocnění, k jejímuž léčení je určen
- nákladová efektivita
- veřejný zájem
- předpokládaný dopad úhrady na prostředky zdravotního pojištění
- nahraditelnost jiným léčivým přípravkem nebo potravinou pro zvláštní lékařské účely hrazenou ze zdravotního pojištění
- doporučené postupy odborných institucí a odborníků

Faktory **pro** stanovení úhrady:

- a) Dopad na rozpočet – cca 13,1 mil. Kč/rok v horizontu 3 až 5 let. Ide o relativně nízký a dle názoru Ústavu akceptovatelný dopad na rozpočet.
- b) Závažnost onemocnění – osteosarkom je vysoce závažné onemocnění dle ustanovení § 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Za vysoce závažné onemocnění je dle tohoto ustanovení možné pokládat onemocnění, které vyžaduje trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let, invaliditě nebo onemocnění, která mají za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, která zkracují předpokládanou délku života více než o 20 %.

- c) Přínosy v léčbě – Ústav shrnuje, že z předložených podkladů je zřejmé, že dostatečně dobře léčení pacienti mohou vést plnohodnotný aktivní život a přispívat tak do společnosti po dlouhý časový horizont. Na druhou stranu je třeba mít na paměti, že neúspěšná léčba mladých lidí vede nejen ke snížení kvality života postižených pacientů, ale rovněž ke snížení kvality života jejich rodičů a sourozenců, přičemž tyto skutečnosti nemohou být dostatečně zohledněny v modelaci analýzy nákladové efektivity při použití perspektivy zdravotních pojišťoven.
- d) Bezpečnost léčby – léčba má příznivý bezpečnostní profil

Zásadní faktory **proti** stanovení úhrady:

- a) Nákladová efektivita – ICER ve výši 2,6 mil. Kč/QALY
- b) Nahraditelnost v léčbě – Jedná se o add-on terapii, intervence je tedy nahraditelná samotnou chemoterapií bez přidání mifamurtidu.

Odvolání VZP

II. Odvolací důvody

A. Neodůvodněné přiznání trvalé úhrady

Účastník řízení VZP ČR ve svém vyjádření k hodnotící zprávě ze dne 1. 4. 2015 uvedl, že nesouhlasí se způsobem hodnocení přiznání výše a podmínek úhrady předmětnému léčivému přípravku a se stanovením trvalé úhrady. Předmětný přípravek dosud **nevyčerpal možnosti stanovení dočasné úhrady a dle předložených důkazů výrazně překračuje obecně akceptovatelnou hranici ochoty platit (tj. 3x HDP na osobu/rok).**

nákladové efektivity, stejně tak i následně dopadu do rozpočtu. Není jasné, proč SÚKL zcela opomíjí možnost **vyzvání držitele** ke snížení nákladů na přípravek (například uzavřením dohody o limitaci rizik či jiného cenového ujednání se zdravotními pojišťovnami), tak, aby bylo dosaženo hranice ochoty platit, tak jak je uplatňována v jiných řízeních (**výsledek ANE ve výši 2,5 – 3,1 mil. Kč/QALY v žádném případě není možné považovat za obvykle akceptovatelný v dosavadní správní praxi SÚKL**).

dat v České republice byla nasbírána data pouze od 5 pacientů. Je tedy zřejmé, že údajů o nákladové efektivitě je k dispozici obdobné množství jako při stanovení dočasné úhrady a již během prvního řízení bylo naznačeno, že v České republice nebude možné nasbírat reprezentativní soubor. Z toho jasně vyplývá, že přípravek **by měla být přiznána opět dočasná úhrada** (neboť vstupní parametry jsou obdobné jako před dvěma lety) a podmínky pro trvalou úhradu dosud splněny nebyly.

Dále doplňujeme, že přípravek od 1. 5. 2015 vypadnul ze systému úhrad. Toto je dáno především tím, že žadatel podal žádost o stanovení další úhrady 30. 12. 2014 (tj. 4 měsíce před vypršením 1. dočasné úhrady). S ohledem na to, že dosud **nebyly vyčerpany možnosti stanovení dočasné úhrady a výsledek analýzy nákladové efektivity značně překračuje obecně uplatňovanou hranici ochoty platit, není dle našeho názoru v tuto chvíli přiznání trvalé úhrady odůvodněné.**

MzD a vypořádání námitek

- MzD označilo tři námítky za nedůvodné:
 - Vyčerpání možnosti 2. dočasné úhrady (dispoziční zásada)
 - Nepřezkoumatelnost rozhodnutí (je přezkoumatelné)
 - Nevyvinutí snahy Ústavem o snížení nákladů
 - Ústav není povinen vyvinout snahu a zároveň VZP sama odmítla nabídku držitele o snížení úhrady
- Jedna námitka byla zčásti důvodná
 - Ostatní parametry dle §39b odst. 2 zákona o č.48/1997 nebyly diskutovány všechny (chybělo zhodnocení **veřejného zájmu, nezbytné délky léčby a míra součinnosti pacienta**)
- Jedna námitka byla zcela důvodná (vysoký ICER)
 - Ústav by se měl řídit **§ 15 odst. 8 zákona o 48/1997** a měl by **prokázat, že existuje obdobný přípravek, který měl při vyšším efektu vyšší náklady**

Závěr - MEPACT

- Jak zareaguje SUKL ve vráceném řízení?
- Existuje případ takto vysokého ICERU? Neexistuje
- Jaký je vlastně výklad hranice ochoty platit?
 - jen nové léky
 - již existující léky
- Jak bude SUKL diskutovat ostatní parametry, které byly zmiňovány v přednášce na SUKLu?
 - téma pro příští seminář