

# CAU-13 verze 1 Postup klinického hodnocení léčivých přípravků/PZLÚ pro účely úhradové regulace – obecné principy

Tento pokyn nahrazuje pokyn CAU-13 s platností od 16. 1. 2025

Pokyn je vydáván pro účely klinického hodnocení léčivých přípravků/PZLÚ v rámci správních řízení vedených dle části šesté zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

**Pokyn má doporučující charakter.**

## 1. CÍL

Stanovit obecný postup pro posuzování terapeutické zaměnitelnosti, stanovení základní úhrady podle § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění, výběru komparátoru a hodnocení kritérií VILP v rámci správního řízení.

## 2. DEFINICE ZÁKLADNÍCH ZKRATEK

BSC	„Best supportive care“, nejlepší podpůrná léčba
CADTH	„Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health“
ČR	Česká republika
EBM	„Evidence based medicine“, medicína založená na důkazech
HI	Hodnocená intervence
HVLP	Hromadně vyráběný léčivý přípravek
HTA	„Health technology assessment“
IPLP	Individuálně připravovaný léčivý přípravek
ITT	„Intention-to-treat“, celková populace
K	Komparátor
LP	Léčivý přípravek
MAIC	„Matching-adjusted indirect comparisons“
ML-NMR	„Multilevel network meta-regression“
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NICE	„National Institute for Health and Care Excellence“
NMA	„Network Meta-Analysis“
OS	„Overall survival“, celkové přežití
ORR	„Overall response rate“, celková četnost odpovědí
PFS	„Progression free survival“, přežití bez progresu
PZLÚ	Potravina pro zvláštní lékařské účely
RCT	„Randomized controlled trial“, randomizovaná kontrolovaná studie
RS	Referenční skupina
SLR	„Systematic literature review“, systematický přehled
SmPC	Souhrn údajů o léčivém přípravku
Ústav	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VILP	Vysoce inovativní léčivý přípravek
ZoVZP	Zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (zákon o veřejném zdravotním pojištění)

### 3. SOUVISEJÍCÍ OBECNĚ PLATNÉ PŘEDPISY A NORMY

Zákon 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 nebo ZoVZP“)

Vyhláška č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“)

Vyhláška č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 384/2007 Sb.“)

Zákon č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů

### 4. POSTUP

Tento postup je zaměřen na definici základních principů kvality klinické evidence, principů terapeutické zaměnitelnosti, postupu stanovení základní úhrady dle srovnatelně účinné terapie, výběru komparátoru a hodnocení kritérií VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek), zahrnující posuzování kompletnosti a kvality předloženého klinického hodnocení a podkladů pro potřeby správního řízení o stanovení nebo změně výše a podmínek úhrady léčivých přípravků, ve kterých je potřebné komplexní HTA zhodnocení.

Po dobu, kdy zákon o veřejném zdravotním pojištění nečiní rozdíly mezi LP a potravinami pro zvláštní lékařské účely (PZLÚ), jsou pravidla této metodiky aplikována, přiměřeně a s ohledem na obvykle zásadně odlišnou kvalitu klinických důkazů, i na PZLÚ.

Není možné predikovat všechny možné situace, a to zejména z důvodu rychlého vstupu nových léčivých přípravků (LP) do klinické praxe v rychle se vyvíjejících oblastech (např. onkologie, imunologie apod.), proto je při používání tohoto postupu nutno zohledňovat také aktuální doporučené postupy na české i mezinárodní úrovni. Samotné hodnocení klinických důkazů pro průkaz terapeutické účinnosti/zaměnitelnosti má být provedeno na základě principů medicíny založené na důkazech (EBM) (tzv. *lege artis*), tj. v souladu se současným vědeckým poznáním v dané problematice a s požadavky a doporučeními uznávaných autorit a odborných společností, a to vždy i s reflexí české klinické praxe.

Pokud se účastník řízení předkládající důkazy nebo hodnotitel(é) odchýlí od doporučení nebo požadavků tohoto dokumentu nebo vhodného postupu, měl by řádně diskutovat a odůvodnit, které skutečnosti ho ke zvolenému postupu vedly, a to včetně předložení všech relevantních důkazů, a dále jaký dopad mohlo mít použití takového postupu na výsledek hodnocení.

- A. KVALITA PŘEDLOŽENÉ KLINICKÉ EVIDENCE
- B. TERAPEUTICKÁ ZAMĚNITELNOST
- C. STANOVENÍ ÚHRADY PODLE § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění („podle SROVNATELNĚ ÚČINNÉ TERAPIE“)
- D. VÝBĚR SROVNÁVANÉ INTERVENCE (KOMPARÁTORU)
- E. HODNOCENÍ KRITÉRIÍ VYSOCE INOVATIVNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (VILP)

#### A. KVALITA PŘEDLOŽENÉ KLINICKÉ EVIDENCE

##### Doporučení Ústavu

##### ***1. Předložení co „nejkvalitnější a nejaktuálnější“ klinické evidence***

Pro kvantifikaci přínosu (terapeutického i komparativního) jsou obecně Ústavem upřednostňována data z robustních kontrolovaných randomizovaných studií.

Rozhodnutí o oprávněnosti přínosu daného léčivého přípravku v konkrétní indikaci a kvantifikace jeho účinnosti ve srovnání s vhodnou alternativou (komparátorem) je možné pouze na základě dostatečně kvalitní klinické evidence. Nedostatečná, nebo metodicky nekvalitní evidence vnáší nejistotu do vyhodnocení přínosu léčby a může vést k nepřiznání úhrady.

Do dodatečných analýz (např. nepřímých srovnání) za účelem doložení komparativní účinnosti apod. je vhodné použít nejaktuálnější (dostupná) data, přičemž evidenci je možné předložit v režimu obchodního tajemství.

Při hodnocení kvality a síly evidence Ústav vychází mimo jiné z hierarchie evidence dle EBM. Při hodnocení přímé klinické evidence se vychází zejména z registračních klinických studií fáze III, případně dalších randomizovaných a kontrolovaných klinických studií; pokud nejsou k dispozici randomizované komparativní studie fáze III, lze vycházet i z registračních studií fáze II. Je nutné předkládat výstupy posledních aktualizovaných dat (tj. nejlépe z posledního sběru dat (tzv. data „cut off“ či „interim/final analysis“)) ve stěžejních hodnocených parametrech účinnosti, ale i bezpečnosti.

Při posuzování klinického přínosu pro určitou cílovou subpopulaci, zahrnutou v RCT studii v rámci celkové ITT (*intention-to-treat*) populace, požaduje Ústav předložení podkladů jak pro cílovou subpopulaci, tak i pro celkovou ITT populaci (fulltext studie včetně appendixů, protokolu studie, dostupných následných explorativních analýz studií apod.). V případě, že je k dispozici více randomizovaných studií nebo v případě nutnosti nepřímých srovnání (např. více jednoramenných studií) je za účelem zvýšení síly statistického testu možné provést tzv. poolování dat z více klinických studií. V takovém případě je nezbytné, aby se zahrnuté studie významně nelišily z hlediska klinických a metodologických charakteristik.

Pro kvalitu důkazu obecně platí, že se má předkládat:

- nejlepší dostupná klinická evidence;
- je preferováno přímé srovnání před nepřímým srovnáním;
- je preferována co nejvyšší úroveň vědeckých důkazů (v následujícím pořadí): meta-analýza/systematické review randomizovaných kontrolovaných klinických studií → randomizované kontrolované klinické studie → intervenční studie → robustní observační klinická studie;
- biostatisticky vyhodnocená robustní „real world evidence“ data (data z reálné klinické praxe) lze akceptovat jako data doplňující k základní evidenci (viz bod výše).

Posuzované parametry musí být klinicky významné pro dané onemocnění (např. dle doporučených postupů, EMA guidelines apod.)

## **II. Nepřímá evidence**

Ústav akceptuje doložení přínosu i na základě metodicky vhodně zvoleného nepřímého srovnání, jako jsou NMA, ML-NMR nebo nepřímá srovnání mezi dvěma studiemi (např. MAIC nebo „propensity score matching“), pokud je poskytnuto statistické a klinické vyhodnocení rozdílu předpokládaných přínosů ve srovnání s relevantním komparátorem.

Pro provedení nepřímého srovnání je obecně nejvhodnější, aby komparované studie obsahovaly alespoň jedno společné rameno (tedy v tomto případě kontrolní rameno).

I v případě neexistence jiných alternativ léčby je nutné předložit srovnání s relevantním komparátorem, např. s nejlepší podpůrnou léčbou (BSC), neboť bez srovnání s kontrolním ramenem nelze přínos hodnocené intervence jednoznačně kvantifikovat, tj. oddělit od dalších vlivů, které mohou daný parametr účinnosti léčby ovlivňovat (např. přirozený vývoj onemocnění, různá konkomitantní nebo podpůrná medikace, možnost spontánního vyléčení).

Spolu s výstupy Ústav požaduje předložit detailní popis zvolené metodiky včetně popisu procesu výběru zahrnutých studií (SLR), předložení jednotlivých dílčích i finálních výstupů ze všech provedených analýz včetně detailní diskuse k jejich provedení, vyhodnocení a následné úpravě apod., dále identifikovat a diskutovat limitace provedených analýz, předložení analýz sensitivity aj. a diskutovat jejich vliv na získané výstupy. Podklady musí být předloženy v přezkoumatelné podobě, tzn. v plném znění, včetně stručného souhrnu s uvedením základních vstupních parametrů, výsledků a statistického vyhodnocení.

Z hlediska metodického provedení nepřímého srovnání (typu MAIC, „propensity score matching“) ramene s hodnocenou intervencí oproti rameni komparátoru je specificky doporučeno předložení adjustovaného/upraveného nepřímého srovnání zajišťujícího co nejpřesnější kvantifikaci přínosu předemné intervence, tzn. provedení adjustace všech stěžejních parametrů z hlediska správně identifikovaných modifikátorů účinku a prognostických faktorů, spolu s posouzením heterogenity a konzistence zahrnutých studií.

V oblasti nepřímých (ale i přímých) srovnání lze vycházet z metodik Evropské komise „Methodological Guideline for Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons“ a „Practical Guideline for

Quantitative Evidence Synthesis: Direct and Indirect Comparisons“, příp. dalších relevantních metodik (např. NICE, CADTH).

### **III. Doporučené postupy, stanoviska (odborných společností, expertů), vyjádření zdravotních pojišťoven**

V rámci klinického hodnocení se Ústav zaměřuje na posouzení alternativ léčby pacientů v žadatelem navrhované indikaci. Ústav rozlišuje cílovou skupinu pacientů, pro kterou je léčba posuzovaným léčivým přípravkem indikována, včetně stadia onemocnění nebo linie léčby (předléčenost cílové populace pacientů). Může tedy jít o skupinu pacientů po neúčinnosti předchozí léčby apod. Při posouzení výběru komparátoru Ústav vychází zejména z českých doporučených postupů odborných společností, vyjádření/stanovisek odborníků v dané oblasti a doplňuje je informacemi z evropských, případně dalších zahraničních doporučených postupů (zejména v případě, kdy české doporučené postupy absentují, nejsou aktuální nebo neuvádějí jasné standardy léčby v závislosti na kvalitě a síle klinické evidence).

Ústav doporučuje předložení stanoviska klinických odborníků v dané terapeutické oblasti již při podání žádosti v případě pochybností ohledně jakékoliv části klinických podkladů či nejednoznačností v dané problematice, jako např. výběr komparátoru, typ úhradového mechanismu komparátorů, postavení hodnocené intervence v klinické praxi/v doporučených postupech. Dále může být současně s žádostí předloženo i stanovisko panelu expertů (viz dále), popř. vyjádření zdravotních pojišťoven.

## **B. VÝBĚR SROVNÁVANÉ INTERVENCE (KOMPARÁTORU)**

Srovnávaná intervence (komparátor) je terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako **obvyklý** pro dané stadium onemocnění a linii léčby a je současně **hrazen** z prostředků zdravotního pojištění v ČR. Platí přitom, že výběr komparátoru musí být řádně odůvodněn, tzn. musí být v souladu s postavením v algoritmu léčby, doporučenými postupy, příp. stanoviskem expertů a dalšími podklady. Viz Obrázek č. 1.

**Obvyklý terapeutický postup** znamená, že se jedná o běžně používaný postup u cílové skupiny v dané indikaci.

**Hrazený terapeutický postup** znamená, že jde o LP nebo jiný terapeutický postup, který je trvale hrazený z prostředků zdravotního pojištění.

V případě komparátorů standardně nehrazených Ústav ve specifických situacích (správním řízení dle ust. § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění) připouští srovnání hodnocené intervence k terapeutickému postupu hrazenému dle ust. § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění, případně dle § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění (VILP).

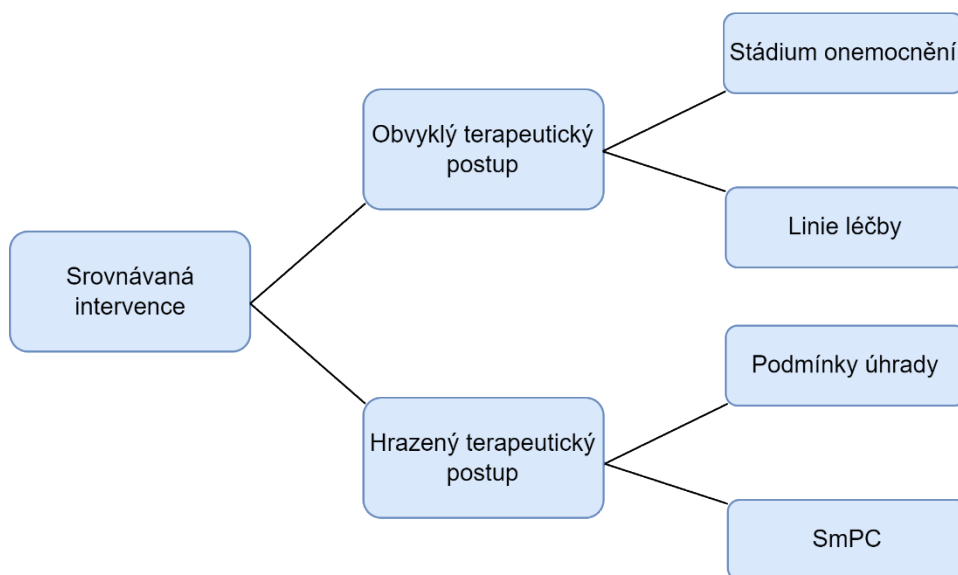
S ohledem na výklad zákona a rozhodovací praxi MZ ČR a poté i Ústavu může být okruh relevantních komparátorů omezen s ohledem na způsob úhrady a výši zastoupení v praxi.

Relevantní komparátory by měly zahrnovat veškeré dostupné terapie používané u dané populace pacientů co nejkompaktněji. Není tedy dostačující provést srovnání pouze s jediným komparátorem, který se používá jen u části populace, a zanedbat srovnání s dalšími postupy (komparátory), které se používají u zbytku populace, pokud tyto postupy nejsou srovnatelně účinné.

Pokud je žádáno o úhradu u obecné skupiny pacientů, přičemž tato zahrnuje několik dílčích podskupin (subpopulací), je nutné předložit náležité klinické důkazy ve srovnání se všemi relevantními komparátory pro všechny významné požadované podskupiny/subpopulace v případě odlišnosti.

Je-li identifikováno více relevantních komparátorů, požaduje Ústav srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti hodnocené intervence oproti všem relevantním komparátorům odděleně. Pokud je v rámci relevantních komparátorů prokázána vzájemně srovnatelná účinnost (statisticky a klinicky) a bezpečnost, lze akceptovat výběr jednoho zástupce.

Obrázek č. 1 DEFINICE KOMPARÁTORU



Pro komparátor platí, že se může jednat o HVLP, IPLP nebo nefarmakologickou intervenci (např. chirurgický zákrok, kryoterapie apod.), dále se může jednat o více komparátorů, event. takzvaný „proxy“ komparátor za předpokladu obdobné účinnosti (a bezpečnosti), obdobného postavení v algoritmu léčby i event. doby do následné terapie oproti léčivé látce v ČR nehrazené, která není alternativou léčby.

Pro výběr správného komparátoru/komparátorů je potřebné zvážit následující úvahy:

- zda odpovídá aktuálním doporučeným postupům;
- zda se shodují české a zahraniční doporučené postupy: důvod neshody je třeba diskutovat;
- v případě použití tzv. „proxy“ komparátoru, zda poskytuje klinická evidence kvalitní a validní srovnání;
- jaké je relativní procentuální zastoupení dosavadních terapeutických modalit, tedy potenciálně komparátorů, u dané populace v klinické praxi;
- zda je potřebné či vhodné doložit další podklady, např. i stanoviska odborné společnosti/panelu expertů, výstupy z registrů apod.

Vhodný komparátor může vstoupit do systému úhrad i v průběhu správního řízení vedeného s hodnocenou intervencí.

V době přípravy, podání žádosti i v průběhu správního řízení je potřeba sledovat situaci v paralelně probíhajících správních řízeních týkajících se stejných/obdobných indikací, jako je indikace, pro niž má být/je žádáno o úhradu a pružně reflektovat jakékoli změny v úhradách, pokud tyto změny mění situaci v praxi.

### C. TERAPEUTICKÁ ZAMĚNITELNOST

Dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění jsou **terapeuticky zaměnitelné** takové **léčivé přípravky/PZLÚ**, které vykazují **obdobnou nebo blízkou účinnost a bezpečnost a obdobné klinické využití v referenční indikaci**. Terapeuticky zaměnitelné LP/PZLÚ Ústav zařazuje ve správním řízení do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných přípravků (tzv. „referenční skupina“). Seznam referenčních skupin stanoví Ministerstvo zdravotnictví prováděcím právním předpisem. Léčivé přípravky, resp. PZLÚ, neuvedené v Seznamu referenčních skupin splňujících kritérium terapeutické zaměnitelnosti Ústav zařazuje do **skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP** (neuvedených ve vyhlášce). Přehled skupin v zásadě terapeuticky

zaměnitelných léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely ze správních řízení o cenách a úhradách (a skupin léčivých látek dle přílohy č. 2) Ústav zveřejňuje na svých webových stránkách v části „Průmysl a organizace, sekci „Léčiva“, podsekcí Ceny a úhrady LP“, následně „Pokyny a metodiky“.

Obecně platí, že jeden LP/PZLÚ může být zařazen pouze do jedné referenční skupiny, resp. skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP. Zařazení do referenční skupiny, resp. skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP, se odvíjí vždy od **referenční indikace**. LP/PZLÚ zařazené do referenční skupiny, resp. skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP/PZLÚ na základě terapeutické zaměnitelnosti v referenční indikaci, mohou mít hrazené i další indikace, ve kterých nejsou terapeuticky zaměnitelné.

**Referenční indikace** je dle ustanovení § 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. definována jako indikace, která je společná pro všechny léčivé přípravky zařazené do referenční skupiny a od které se odvíjí stanovení základní úhrady dané referenční skupiny. Referenční indikací se obvykle rozumí klinické použití a patientská populace, která je prokazatelně společná všem léčivým přípravkům v referenční skupině.

Pro účely úhrady jsou významy pojmů terapeutická zaměnitelnost v referenční indikaci a zařazení do (téže) referenční skupiny totožné.

### **I. Podmínky terapeutické zaměnitelnosti:**

1. Obdobná/blízká účinnost
2. Obdobná/blízká bezpečnost
3. Obdobné klinické využití

musí být pro zařazení do (téže, jediné, společné) referenční skupiny splněny kumulativně.

Základem zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP/PZLÚ je skutečnost, že léčivé přípravky/PZLÚ v referenční skupině vykazují obdobnou či blízkou účinnost a bezpečnost, tj. nikoli totožnou. S tímto mimo jiné koresponduje i znění ustanovení § 27 a § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb., podle nichž Ústav může případně bonifikovat či malifikovat úhradu LP/PZLÚ oproti základní úhradě s ohledem na vyšší či nižší účinnost, resp. bezpečnost.

### **Doporučení a kritéria pro porovnávání účinnosti a bezpečnosti oproti jiné terapeutické modalitě/terapeutickým modalitám**

#### **1. Hodnocení obdobné či blízké účinnosti**

- **základní pravidlo: hodnocený LP není statisticky a klinicky méně účinný než komparovaná intervence** (Pozn. Ústavu: v případě prokázání vyšší účinnosti oproti referenčnímu LP dle ustanovení § 27 vyhlášky č. 376/2011 Sb. lze uplatnit bonifikaci s ohledem na účinnost).

#### **2. Hodnocení obdobné či blízké bezpečnosti**

- **základní pravidlo: hodnocený LP není klinicky významně méně bezpečný než komparovaná intervence** (Pozn. Ústavu: v případě prokázání vyšší bezpečnosti oproti referenčnímu LP dle ustanovení § 28 vyhlášky č. 376/2011 Sb. lze uplatnit bonifikaci s ohledem na bezpečnost).
  - v případě srovnávání bezpečnosti, zejména u nových modalit, může být vodítkem farmakodynamické působení molekul, či jejich farmakokinetické vlastnosti.

#### **3. Hodnocení obdobného klinického využití**

- klinické využití, zahrnující zejména popis hrazené populace, obvykle upřesňuje či přímo definuje indikační omezení úhrady, pokud je navrženo či stanoveno;
- pokud není stanoveno či navrženo indikační omezení úhrady, je třeba v otázce klinického využití primárně zohlednit indikaci v SmPC, resp. populace v klinických studiích účinnosti a bezpečnosti, na jejichž základě byla indikace v registrační proceduře schválena;

- rozhodující je (očekávané či existující) klinické využití v české klinické praxi, přednost proto mají doporučené postupy českých odborných společností;
- pokud nejsou k dispozici česká doporučení nebo pokud nejsou česká doporučení aktuální, tj. nezahrnují hodnocenou intervenci, Ústav doporučuje předložení stanoviska panelu expertů (příp. „Advisory boardu“), dále lze využít zahraniční doporučené postupy.

Ústav zařazuje léčivý přípravek v rámci řízení podle ustanovení § 39g do referenční skupiny, pokud se v průběhu řízení neprokáže, že do dané referenční skupiny nenáleží (§ 39c odst. 1 ZoVZP).

Hodnocení komparativní účinnosti a bezpečnosti pro účely zařazení do referenční skupiny se provádí **oproti LP (jakémukoli, pokud je jich více) zařazenému do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP, který je relevantním komparátorem.**

## II. Příklady

*Příklad: V randomizovaných klinických studiích byla prokázána noninferiorita posuzovaného LP A oproti LP B v primárním sledovaném parametru účinnosti a obdobná bezpečnost. LP B již byl hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění a zařazen do společné referenční skupiny s LP C a LP D. Obdobné klinické využití LP A oproti LP B, LP C a LP D vyplývalo ze SmPC a z navrhovaných podmínek úhrady pro LP A. Na základě kumulativně splněných podmínek obdobné účinnosti, bezpečnosti a obdobného klinického využití byl LP A zařazen do společné referenční skupiny s LP B, LP C a LP D.*

*Příklad: Posuzovaný LP A měl obdobný mechanismus účinku jako LP B a LP C již hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na základě doporučených postupů odborných společností však LP B a LP C nebyly doporučeny pro léčbu populace pacientů, pro kterou bylo požadováno stanovení úhrady LP A a v předchozí revizi úhrad byly LP B a LP C posouzeny jako v zásadě terapeuticky zaměnitelné v referenční indikaci, která nezahrnovala populaci pacientů, pro kterou bylo požadováno stanovení úhrady LP A. LP A proto z důvodu odlišného použití v klinické praxi nebyl zařazen do společné referenční skupiny s LP B a LP C.*

## D. STANOVENÍ ZÁKLADNÍ ÚHRADY PODLE § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění (SROVNATELNÁ ÚČINNOST)

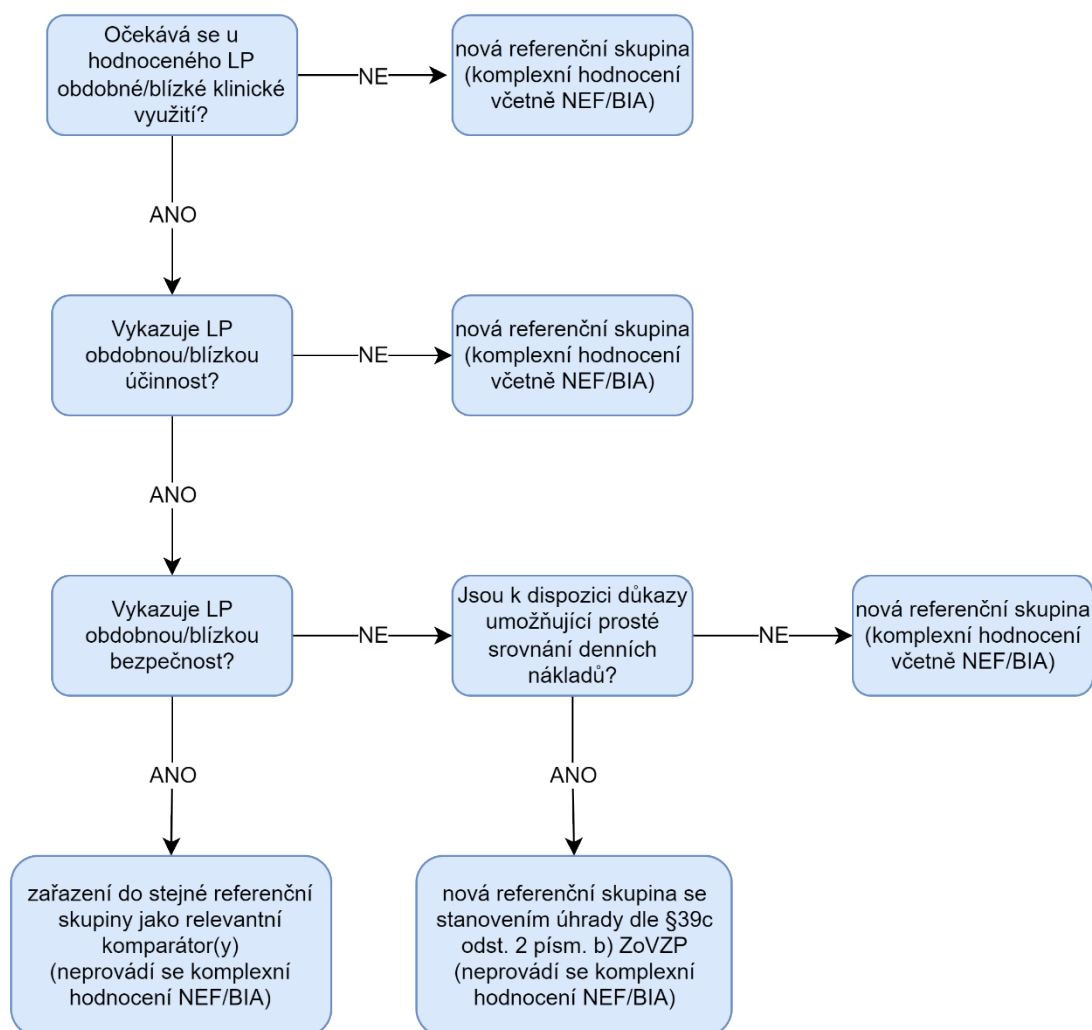
Dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění („úhrada dle písm. b)“) se základní úhrada posuzované terapie stanoví *ve výši denních nákladů jiné terapie snížených o obchodní přírážky a uplatněné daně z přidané hodnoty, je-li srovnatelně účinná a nákladově efektivní ve srovnání s užitím léčivého přípravku podle písmene § 39c odst. 2 písm. a)* („vnější cenová reference“) a tyto skutečnosti jsou Ústavu při stanovení základní úhrady známy, přičemž se zohledňuje potřebná doba terapie léčivým přípravkem a potřebná doba srovnatelné léčby.

**Základní předpoklady pro stanovení úhrady dle písm. b), jejichž naplnění je nezbytné kumulativně:**

1. Hodnocená a srovnávaná terapie mají obdobné klinické využití (viz písm. C bod 3 výše), tzn. v běžné klinické praxi se používají ve stejné indikaci, tzn. u stejné skupiny pacientů, resp. ve stejné linii léčby. Platí, že srovnatelně účinné terapie mají podložený statisticky a klinicky srovnatelný účinek v referenční indikaci posuzovaného LP, která je u zvolených komparátorů hrazena z prostředků veřejného zdravotního pojištění. V případě komparátorů se nemusí jednat o referenční indikaci, může to být jakákoli hrazená indikace.
2. Důkazy k době podávání a dávkování hodnocené a srovnávané terapie umožňují prosté srovnání denních nákladů jednotlivých terapií.

Obrázek č. 2 níže zobrazuje souhrnně algoritmus klinického hodnocení pro účely zařazení do referenční skupiny.

Obrázek č. 2 POROVNÁNÍ HODNOCENÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU S JINÝMI HRAZENÝMI TERAPIEMI PRO ÚČELY ZAŘAZENÍ DO REFERENČNÍ SKUPINY



## E. HODNOCENÍ KRITÉRIÍ VYSOCE INOVATIVNÍCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ (VILP)

### Legislativní předpoklady pro posuzování VILP

Status vysoce inovativních léčivých přípravků je v souladu s ustanovením § 39d odst. 2 písmene a) a b) ZoVZP hodnocen ve správních řízeních o stanovení první, resp. druhé dočasné úhrady na návrh žadatele. Podmínkou pro stanovení dočasné úhrady je objektivní splnění kritérií, díky kterým je možné léčivý přípravek označit za vysoce inovativní.

### Definice VILP

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

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



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

## **Specifika ustanovení § 39d odst. 2 ZoVZP**

### **A. Definice vysoce závažného onemocnění**

Při hodnocení závažnosti onemocnění se vychází z publikací, které se zabývají především popisem přirozeného vývoje onemocnění a konsekvencemi, které dané onemocnění způsobuje. Řadu informací poskytuje i registrační studie daného přípravku (údaje o mortalitě v kontrolním rameni), lze vycházet i z údajů z běžné klinické praxe daného onemocnění (zejména v části hodnocení vlivu onemocnění na míru hospitalizací). Ústav doporučuje veškerou dostupnou evidenci detailně předložit jako součást žádosti o úhradu.

Pouze po prokázání, že stav populace navržené k úhradě splňuje definici vysoce závažného onemocnění, může být následně posuzováno splnění jedné nebo obou podmínek ustanovení pro splnění statutu VILP (viz dále).

#### Podmínka zkrácení předpokládané doby života o více než 20 %

Pro splnění podmínky zkrácení předpokládané doby života o více než 20 % lze vycházet z údajů celkového přežití (medián OS) v kontrolní skupině podkladové nebo jiné relevantní studie, kteřá byla léčena standardní terapií v české klinické praxi (tj. komparátorem), s korekcí k počátečnímu věku hodnocené populace, přičemž tento údaj je pak porovnáván s aktuálními údaji střední délky života v ČR dle údajů z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS). Střední doba života je udávána zvlášť pro mužskou a ženskou populaci, což se u daného onemocnění vhodně zohlední podle rozložení pohlaví v podkladové studii/na základě jiné evidence.

**Příklad:** RCT fáze III – karcinom plic, zastoupeno 50 % žen. Průměrný věk při vstupu do studie byl 42 let (ženy) a 48,3 let (muži), v kontrolní skupině byl mOS 3,4 roku. Střední doba dožití byla v roce 2023 dle ÚZIS 80,7 let pro ženy a 70,3 let pro muže. Z uvedené informace tak plyne, že předpokládaná délka života bude u žen s daným onemocněním jen 45,4 let, což představuje zkrácení o 35,3 roku; a 40 let u mužů, což představuje zkrácení o 36,6 let. Onemocnění tedy zkracuje předpokládanou délku života o 43,7 %  $((80,7-45,4)/80,7)*100$  pro ženy a o 47,9 %  $((70,3-36,6)/70,3)*100$  pro muže. Jedná se o vysoce závažné onemocnění, jelikož podmínka zkrácení předpokládané doby života o více než 20 % je splněna.

### **B. Zdůvodnění přínosu pro léčbu vysoce závažného onemocnění**

#### **§ 39d odst. 2 ZoVZP**

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

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

Ústav doporučuje v žádosti uvádět specifikaci konkrétního písmene ustanovení pro posuzování statusu VILP. Ústav se zabývá posouzením pouze těch podmínek statutu VILP, o které si žadatel požádá, tzn. např. neposuzuje naplnění podmínky dle ustanovení § 39d odst. 2 písm. b), pokud žadatel žádá o posouzení dle písm. a).

### **Doporučení pro splnění § 39d odst. 2 písm. a) ZoVZP**

#### ***I. Primární klinicky významný cíl, který má dopad na kvalitu života***

Ústav považuje za primární klinicky významný cíl primární parametr studie, pokud je tento parametr pro cílovou populaci klinicky významný, přičemž na základě EBM musí být jednoznačně doloženo, že hodnocený

primární parametr má v požadované indikaci vliv na kvalitu života léčených pacientů. To znamená ideálně předložením dat z podkladové klinické studie. V případě absence dat prokazujících vliv primárního parametru na kvalitu života v podkladové studii hodnoceného léčivého přípravku je požadováno předložení jiných relevantních klinických dat, která toto dokládají, nikoliv jen diskuse.

Pokud je komparativní účinnost vůči relevantnímu komparátoru doložena na základě nepřímého srovnání, musí být parametr, dle kterého se stanovují kritéria VILP, primární parametr ve všech ramenech, jak u hodnocené intervence v podkladové studii, tak ve studii s komparovaným ramenem.

*Zlepšení (%) hodnocené intervence (HI) oproti kontrolní hrazené léčbě (K) Ústav stanovuje jako relativní změnu dle vzorce:*

*[hodnocený parametr HI – hodnocený parametr K] / hodnocený parametr K] \* 100*

*V případě primárního parametru ve formě hazard ratio (HR) dle vzorce: (1–HR)\*100*

**Parametr celkového přežití („overall survival“, OS) Ústav posuzuje pouze dle § 39d odst. 2 písm. b).** Ústav neposuzuje parametr OS dle § 39d odst. 2 písm. a), i když je tento parametr v podkladové studii primární.

## **II. Příklady**

**Primární parametr ve studii – přežití bez progresce („progression free survival“ PFS) v RCT fáze III (HI vs. komparátor), primární parametr PFS: HR = 0,70 (95 % CI; 0,5–0,87).** Došlo ke snížení rizika progresce o 30 %  $[(1-0,70)*100]$  oproti komparátoru a současně byl doložen vliv PFS na kvalitu života. Kritérium pro splnění § 39d odst. 2 písm. a) ZoVZP je splněno. V primárním klinicky významném parametru PFS, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě.

**Primární parametr ve studii – zvýšení vrcholové spotřeby kyslíku ( $pVO_2$ ) v RCT fáze III (HI vs. komparátor). Primárního cíle dosáhlo 41 % pacientů užívajících HI ve srovnání s 18 % pacientů užívajících komparátor, což odpovídá 128% zlepšení oproti kontrolní léčbě  $[(41-18)/18]*100$ .** Byl doložen vliv primárního parametru studie na kvalitu života. Kritérium pro splnění § 39d odst. 2 písm. a) ZoVZP je splněno, neboť v primárním klinicky významném parametru  $pVO_2$ , který má dopad na kvalitu života, došlo k alespoň 30% zlepšení (statisticky a klinicky) oproti hrazené léčbě.

**Primární parametr míra objektivní odpovědi (ORR):** Jednoramenná studie fáze II, primární cílový parametr ORR. Bylo předloženo nepřímé srovnání s komparátorem (ORR HI 50 %; ORR komparátoru 30 %), ve kterém bylo v parametru ORR prokázáno 67% zlepšení HI oproti komparátoru  $[(50-30)/30]*100$ . Ve studii komparátoru byl parametr ORR sekundární parametr. Byl doložen vliv primárního parametru studie ORR na kvalitu života.

Kritérium pro splnění § 39d odst. 2 písm. a) ZoVZP není splněno, neboť podmínka primárního klinicky významného cíle v klinické studii platí jak pro hodnocenou intervenci, tak pro komparátor.

### **Doporučení pro splnění § 39d odst. 2 písm. b) ZoVZP**

**I. Prodloužení střední doby celkového přežití alespoň o 30 % oproti hrazené léčbě, nejméně však o 3 měsíce**  
Ústav posuzuje kritérium VILP na základě relativního rozdílu mediánů celkového přežití (OS, viz vzorec níže). V případě nedosažení mediánu celkového přežití u hodnocené intervence je možné splnění této podmínky akceptovat, pokud byl dosažen medián celkového přežití u komparátoru a požadovaný rozdíl jednoznačně vyplývá z výsledků studie s komplexním zohledněním síly evidence, zralosti a relevance dat, délky sledování, cross-over a dalších skutečností.

*Prodloužení mediánu OS (%) hodnocené intervence (HI) oproti kontrolní hrazené léčbě (K) Ústav stanovuje jako relativní změnu dle vzorce:*

*[medián OS HI – medián OS K]/medián OS K]\*100*

