



Příklady situací, kdy Ústav nemůže vyhovět předmětu žádosti

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Odbor hodnocení zdravotnických technologií

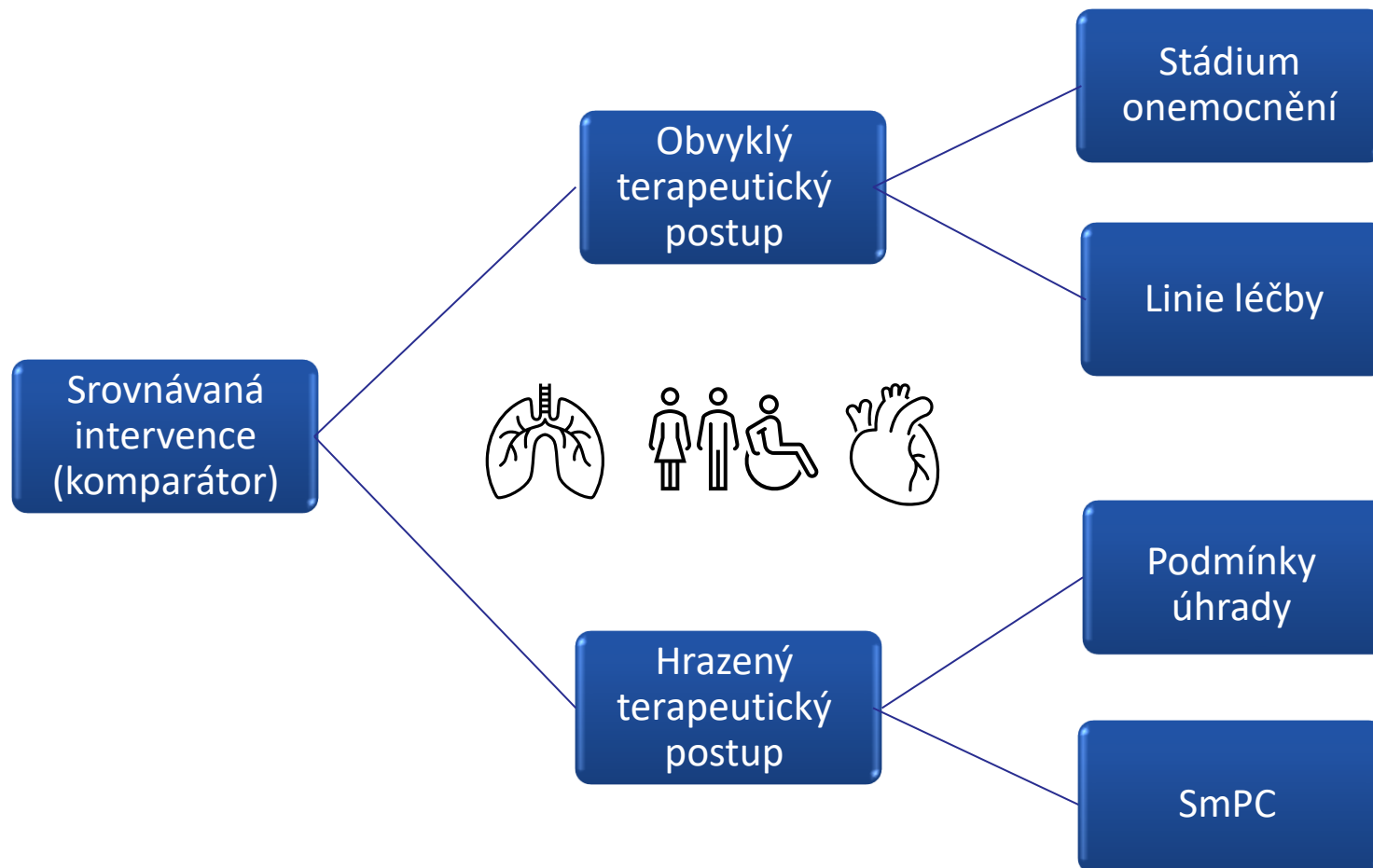
Oddělení hodnocení léčiv

Praha, 2023

Proces základního hodnocení klinické části



Definice komparátoru – metodika Ústavu SP-CAU-028



Typické dotazy pro hodnocení

👁 Jaké jsou obvykle používané terap. postupy pro dlouhodobé podávání v posuzované indikaci u cílové skupiny?

- ✓ trvale hrazené postupy
- ✓ *off-label* postupy
- ✓ chirurgické/farmakoterapeutické postupy

👁 Prosíme o uvedení jejich přibližného procentuálního zastoupení v klinické praxi

👁 Jaký je nejčastější typ chirurgického zákroku?

👁 Kolik pacientů bude ročně léčeno?

Kvalita důkazů

Současné vědecké poznání

Relevantní důkazy



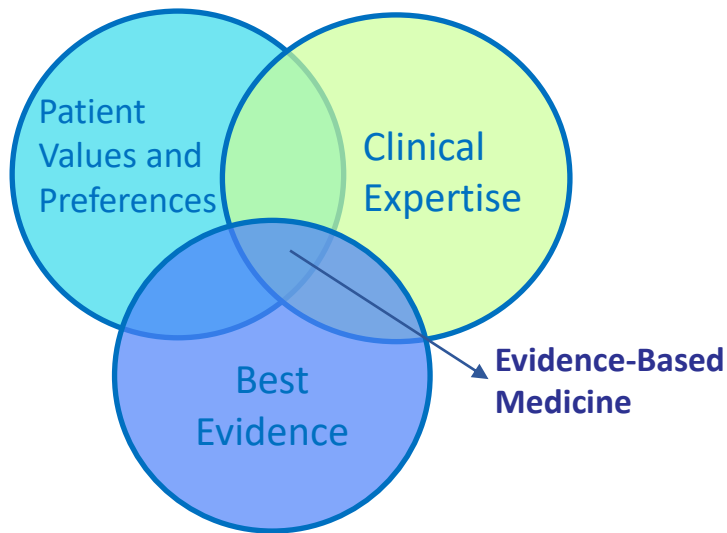
👁 účinnost a bezpečnost

👁 postavení v klinické praxi

👁 vymezení skupiny pacientů



👁 návrh konkrétního indikačního omezení



Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění

§ 15 odst. 6

Ústav nepřizná úhradu, jde-li o LP a PZLÚ

- a) podpůrné a doplňkové
- b) jejichž používání je z odborného hlediska nevhodné
- c) nemají dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti
- d) nesplňují podmínky účelné terapeutické intervence, nebo
- e) nedodán závazek k 1PP v RS
- f) LP s možností vydání i bez Rp bez souhlasu stanovení úhrady ze stran POJ



Příklady z rozhodovací praxe



LL: tofacitinib**ATC: L04AA29****Popis:**

Žádost o stanovení ZÚ ve 2. a dalších liniích biologické/cílené léčby pcJIA a zároveň stanovení DZÚ v 1. linii pcJIA.

Komparátor:

V obou liniích Ústavem identifikovány inhibitory TNF-alfa (ADA, ETA a GOL pro pediatrické použití)

**Klinická
evidence:**

- proti placebo (½ pac. naivních, ½ pac. s předchozí expozicí biologické léčbě)
- nepřímé srovnání TOF a inhibitorů TNF-alfa v 1. linii biologické/cílené léčby pcJIA (relevantní pro stanovení DZÚ bez limitací, prokázána minimálně srovnatelná účinnost tofacitinibu a inhibitorů TNF-alfa v 1. linii léčby)
- pro 2. a další linie biologické/cílené léčby nebyla předložena žádná data týkající se srovnání s relevantním komparátorem

Limitace:

Žadatel na výzvu k součinnosti chybějící klinickou evidenci nepředložil a uvedl, že data o účinnosti inhibitorů TNF-alfa po selhání léčby jiným inhibitorem TNF-alfa nejsou k dispozici

1HZ: NEGATIVNÍ

(§ 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP)



Ve 2. linii nebylo možné posoudit komparativní účinnost a bezpečnost TOF oproti komparátoru, ZÚ nestanovena z důvodu nesplnění podmínek účelné terapeutické intervence.



DZÚ nestanovena, i když byla klinická evidence bez limitací

Stanovisko
OS:

Nová cílová populace pro ZÚ - pacienti, pro které je léčba inhibitory TNF-alfa nevhodná, např. z důvodu intolerance, kontraindikace, předchozího primárního selhání či nemožnosti použití dalšího inhibitoru TNF-alfa z důvodu nízké hmotnosti pacienta či přítomnosti komorbidit (uveitidy).



ZÚ (užší cílová populace)
nový komparátor: BSC

Pro stanovení úhrady u této skupiny pacientů Ústav zhodnotil již předloženou NEF oproti BSC.

2HZ: **POZITIVNÍ**

- 1) ZÚ pacienti s pcJIA, u kterých nebylo dosaženo adekvátní terapeutické odpovědi na léčbu methotrexátem a alespoň jedním přípravkem ze skupiny inhibitorů TNF-alfa, a zároveň u kterých není vhodné použít další inhibitor TNF-alfa.
- 2) DZÚ pro 1. linii biologické/cílené léčby pcJIA, dle srovnatelně účinné terapie inhibitory TNF-alfa pro pediatrické použití.

LL: tralokinumab**ATC: D11AH07****Cílová
populace:**

Pac. s těžkou AD po selhání (nedostatečné účinnosti) **alespoň jednoho ze způsobů konvenční systémové imunosupresivní terapie** (s výjimkou kortikosteroidů) nebo u pac., kteří systémovou terapií nemohou být léčeni z důvodu intolerance nebo kontraindikace

Komparátor:

v době vydání 1HZ hrazena pouze LL **dupilumab**

**Klinická
evidence:**

- účinnost a bez. TRAL oproti placebo prokázána v RCT studiích (TRAL, TRAL+TCS)
- částečné limitace v předložených studiích (dosažení statistické signifikance pokračující léčby pouze v 1 studii v monoterapii)
- nemožnost statistického vyhodnocení sekundárních parametrů ve studii rozhodné pro stanovení ZÚ

Nepřímá srovnání

Klinická evidence:	MAIC	• metodologická nesprávnost • všechny srovnávané parametry - numericky vyšší úč. DUPI při širokém rozpětí IS • účinnost TRAL a DUPI <u>nelze považovat za obdobnou</u>
	NMA	• nelze s dostatečnou mírou jistoty vyhodnotit TRAL jako klinicky ekvivalentní DUPI



výzva k součinnosti MAH

1HZ: NEGATIVNÍ (§ 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP)

Další postup:

změna obsahu podání - **nový návrh výše a podmínek úhrady** (pouze v **monoterapii**) + doplnění klinických podkladů (nové nepřímé srovnání s DUPI ze studií pouze v monoterapii – v OT)

2HZ: NEGATIVNÍ (§ 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP)

Další postup:

změna obsahu podání - **nový návrh výše a podmínek úhrady** (v monoterapii i v kombinaci s TCS)

- pac. se **středně těžkou AD** (u kterých nelze použít fototerapii z důvodů nedostatečné účinnosti, intolerance či kontraindikace)
- pac. **s těžkou AD** po selhání či intoleranci předchozí biologické léčby

středně těžká AD: podklady neumožňují s dostatečnou mírou jistoty kvantifikovat klinický přínos přípravku v terapii středně těžké AD oproti topické léčbě

těžká AD: nedostatečné důkazy o účinnosti (malý počet pacientů předléčených předchozí biologickou léčbou – pouze 6 pacientů v podkladové studii odpovídající podmínkám úhrady).



pro středně těžkou AD - úhrada v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. **d)** ve spojení s § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění nepřiznána

pro těžkou AD - úhrada nepřiznána v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. **c)** zákona o veřejném zdravotním pojištění (nedostatečné důkazy o účinnosti jako takové)

ROZ

zpětvzetí žádosti – zastavení ISŘ

LL: fostamatinib**ATC: B02BX09****Cílová
populace:**

pac. s chronickou imunitní trombocytopenií (ITP), kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (tj. 2. linie léčby)

**Doporučené
postupy:**

1. linie: kortikoidy, imunoglobuliny
2. linie: agonisté TPO (nejvyšší stupeň doporučení)
3. linie: FOS (uveden pouze v USA guidelines)

Komparátor:

- TPO agonisté (dle návrhu žadatele)
- *watch and wait* (stanovisko Ústavu)

**Klinická
evidence:**

- 2 RCT studie (FOS vs. placebo)
- všichni pac. předléčení 3 terapiemi (medián)

Limitace:

- klinické studie přímo srovnávající účinnost TPO agonistů a FOS nejsou k dispozici
- NMA: primárně zaměřena na hodnocení účinnosti a bezpečnosti AVA (do hodnocení bylo zahrnuto pouze 7 randomizovaných klinických studií, ELT byl zastoupen jen jednou klinickou studií, FOS 2 klinickými studiemi)

Dotaz na OS

Podání FOS až ve 3. linii léčby z důvodu průkazu vyšší účinnosti agonistů TPO (míra celkové odpovědi více než 80 % oproti 43 % u FOS)

1HZ: NEGATIVNÍ (§ 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP)

Další postup:

změna obsahu podání - úhrada ve 3. linii léčby
předložení nových FEA podkladů

2HZ: NEGATIVNÍ (zásadní metodické nedostatky a nejistoty v BIA)



opraveno



3HZ: POZITIVNÍ

ROZ

LL: ozanimod
ATC: L04AA38

**Cílová
populace:**

Pac. s relaps-remitentní RS s invaliditou nepřesahující skóre EDSS 5,0:

- a) se známkami nepříznivé prognózy onemocnění, u kterých došlo navzdory léčbě nejméně jedním lékem první linie k rozvoji alespoň jednoho středně těžkého nebo těžkého relapsu (2. linie).
- b) s aktivní formou choroby (1 dokumentovaný a léčený relaps v předchozím roce nebo 2 dokumentované a léčené relapsy v předchozích 2 letech) a zároveň s významným nálezem na MRI (přítomnost T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze).

Žadatel považuje léčbu OZA za srovnatelně účinnou s léčbou okrelizumabem.

„Komparátor“:

Podle návrhu podmínek úhrady MAH
okrelizumab, ofatumumab (1. i 2. linie)
PONE (1. linie)

Klinická
evidence:

RCT ozanimod vs. interferon-beta 1a i.m

- v parametru roční výskyt relapsů OZA signifikantně účinnější
- v parametru „trvalé progrese disability“ **nezjištěn signifikantní rozdíl**

MAIC: srovnatelná účinnost OZA oproti fingolimodu

hodnocení



nepředložena relevantní klinická data o srovnatelné účinnosti s okrelizumabem, návrh MAH neodpovídá předloženým podkladům ani podkladům známým Ústavu z jeho úřední činnosti

výzva k součinnosti



Data o vyšší účinnosti oproti RS 69/3 v parametru trvalé progrese disability
Další data o srovnatelné účinnosti oproti okrelizumabu

žádost o změnu obsahu podání



srovnání dle PONE (1. linie léčby)

Na základě odborného hodnocení Ústavu OZA vyhodnocen jako terapeuticky zaměnitelný s PONE.



1HZ: POZITIVNÍ

Závěr

- 👁 identifikace dostupných klinických údajů souvisejících s danou problematikou a jakýchkoliv dalších nedostatků v klinických důkazech prostřednictvím systematického přezkumu odborné literatury
- 👁 získání informací potřebných k vyřešení diskutabilních otázek
- 👁 aktuální data



závěry důkladné a objektivní

Pohled klinického hodnotitele

- 👁 Je populace jasně popsána a definována?
- 👁 Odpovídá navržená populace populaci v klinických studiích?
- 👁 Je cílová populace v souladu s SmPC?
- 👁 Je cílová populace v souladu s doporučenými postupy?
- 👁 Je v případě specifických požadavků (např. zúžení/rozšíření populace relevantně vysvětlen důvod?

MÁTE ZKUŠENOSTI SE SÚKL?

Podělte se o ně s námi!

SÚKL se jako každá organizace snaží zlepšovat a rozvíjet poskytované služby.

Budeme proto rádi, když nám dáte zpětnou vazbu vyplněním následujícího dotazníku.

DOTAZNÍK SPOKOJENOSTI



Předem děkujeme za spolupráci a za čas věnovaný odpovědím.



Děkujeme za pozornost

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: posta@sukl.cz

Seznam zkratek

AD	atopická dermatitida
ADA	adalimumab
AVA	avatrombopag
BSC	nejlepší podpůrná léčba
DUPI	dupilumab
DZÚ	další zvýšená úhrada
EDSS	<i>expanded disability status scale</i>
ELT	eltrombopag
ETA	etanercept
FOS	fostamatinib
GOL	golimumab
HZ	hodnotící zpráva
ISŘ	individuální správní řízení
LČ	léčivo
LP	léčivý přípravek
MAH	držitel rozhodnutí o registraci
MAIC	<i>matching adjusted indirect comparison</i>
NEF	analýza nákladové efektivity
NMA	síťová metaanalýza

Seznam zkratk

OT	obchodní tajemství
OS	odborná společnost
OZA	ozanimod
pcJIA	polyartikulární juvenilní idiopatická artritida
POJ	pojišťovna
PONE	ponesimod
PP	podobný přípravek
PZLÚ	potravina pro zvláštní lékařské účely
RCT	randomizovaná klinická studie
ROZ	rozhodnutí
Rp	recept
RS	referenční skupina
SmPC	Souhrn údajů o LP
TCS	topické kortikosteroidy
TNF	tumornekrotizující
TOF	tofacitinib
TPO agonisté	agonisté trombopoetinových receptorů
TRAL	tralokinumab
ZoVZP	zákon o veřejném zdravotním pojištění
ZÚ	základní úhrada