



VÝBĚR KOMPARÁTORU

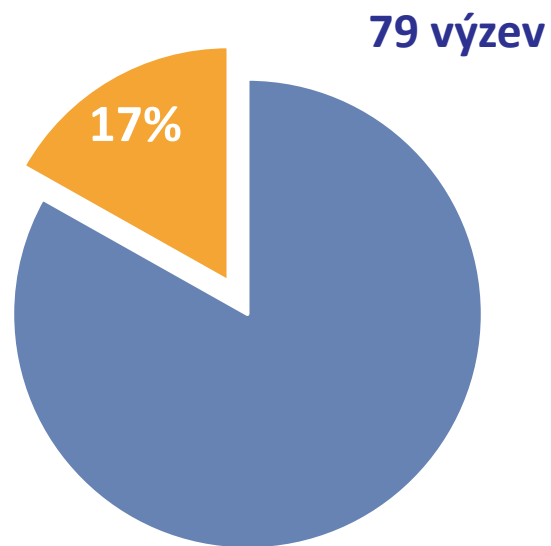
Státní ústav pro kontrolu léčiv

Odbor hodnocení zdravotnických technologií

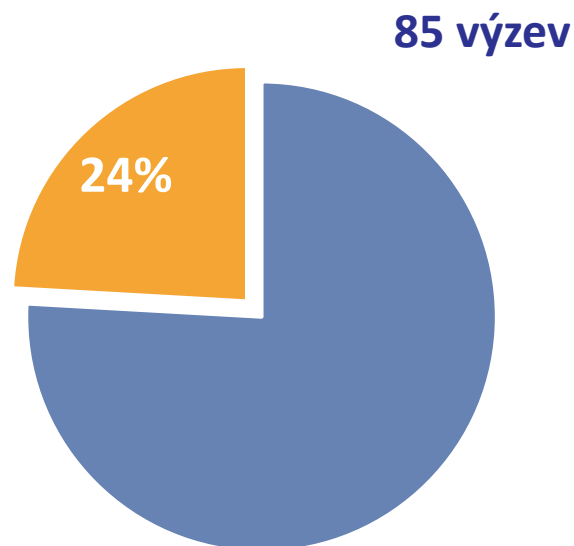
Oddělení hodnocení léčiv

Praha, 25. 10. 2021

Výběr komparátoru se diskutuje v ¼ výzev k součinnosti



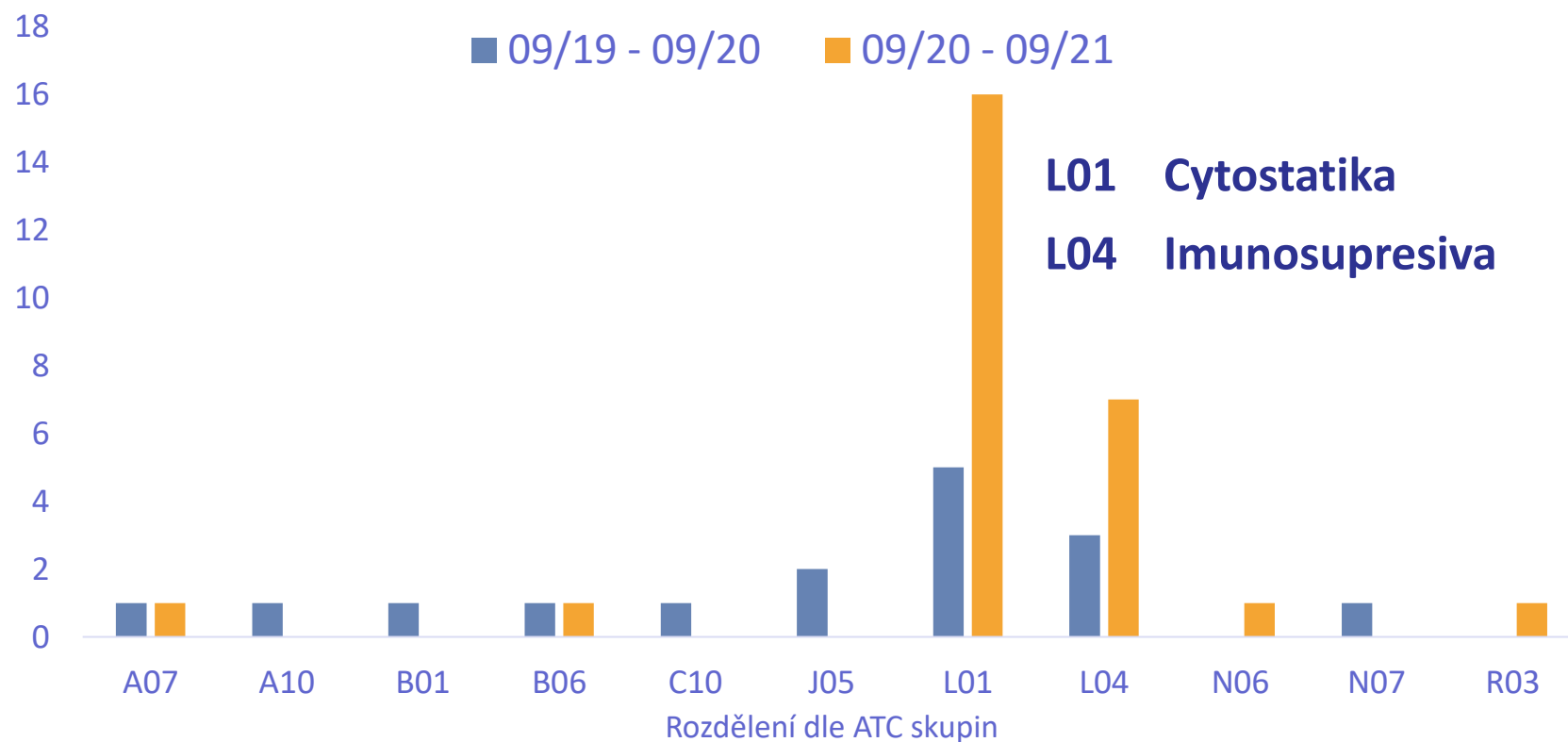
09/2019 – 09/2020



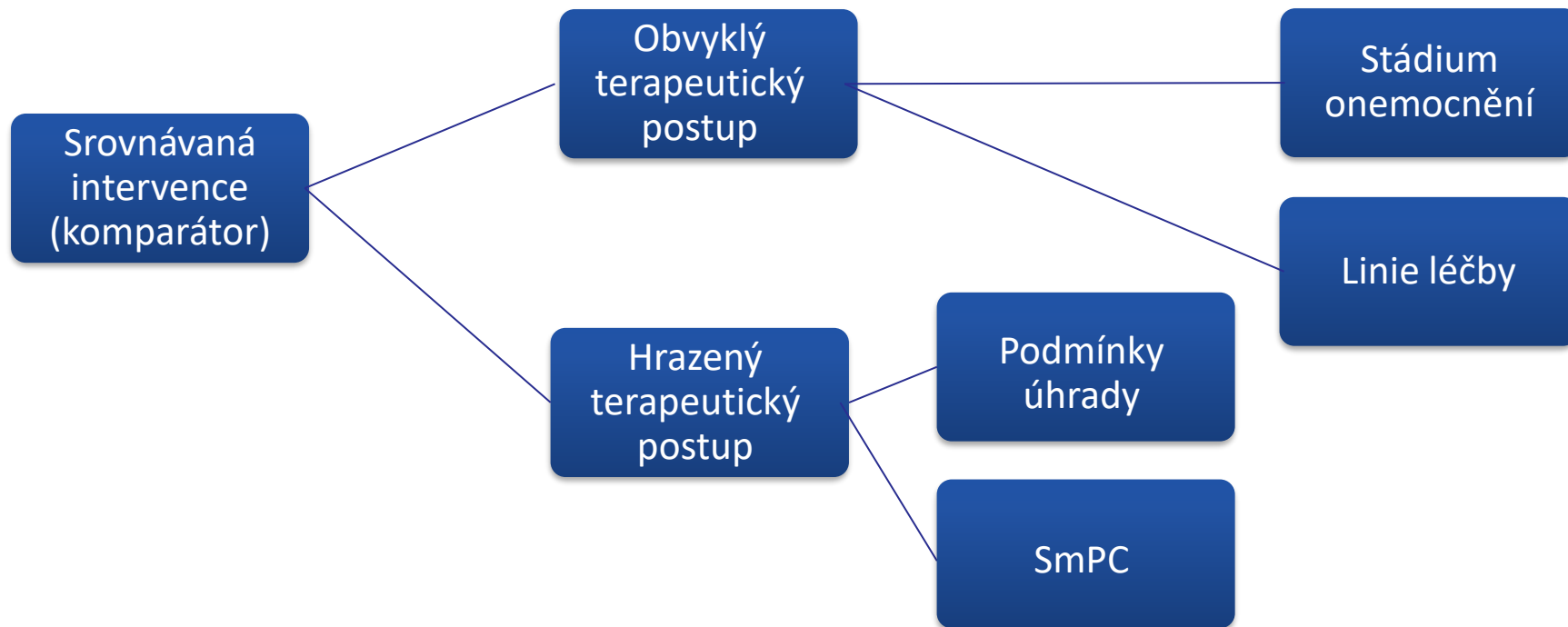
09/2020 – 09/2021

Terapeutická oblast onkologie dominuje

Počet výzev k součinnosti (komparátor)



Definice komparátoru – metodika Ústavu



**Srovnání se všemi terapeutickými postupy?
Předloženo řádné odůvodnění výběru komparátoru?**

Klinická evidence

- 👁 České a zahraniční doporučené postupy
- 👁 Souhrnné informace o přípravcích – SmPC
- 👁 Head-to-head studie
- 👁 Metaanalýzy, nepřímá srovnání
- 👁 Vyjádření OS
- 👁 Odborné články

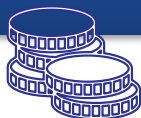


Výběr komparátoru v praxi



Posuzovaná intervence: apalutamid

Popis LP



léková forma - potahované tablety, p.o.

trvale hrazeno v indikaci - léčba pacientů s nemetastatickým, kastročně rezistentním karcinomem prostaty ve vysokém riziku rozvoje metastáz

SmPC



léčba dospělých mužů s nemetastazujícím, kastročně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění

léčba dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty v kombinaci s androgen deprivací terapií

Cílová populace



Léčba dospělých mužů s metastazujícím, hormon-senzitivním karcinomem prostaty (mHSPC) v kombinaci s androgen deprivací terapií (ADT)

Postavení v klinické praxi

Zahraniční doporučení

Mono ADT
Kombi režimy:
ADT + AAP
ADT + APA
ADT + ENZA

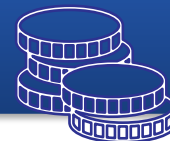
ADT + DOCE (s ↑ rizikem
progrese)



Komparátor



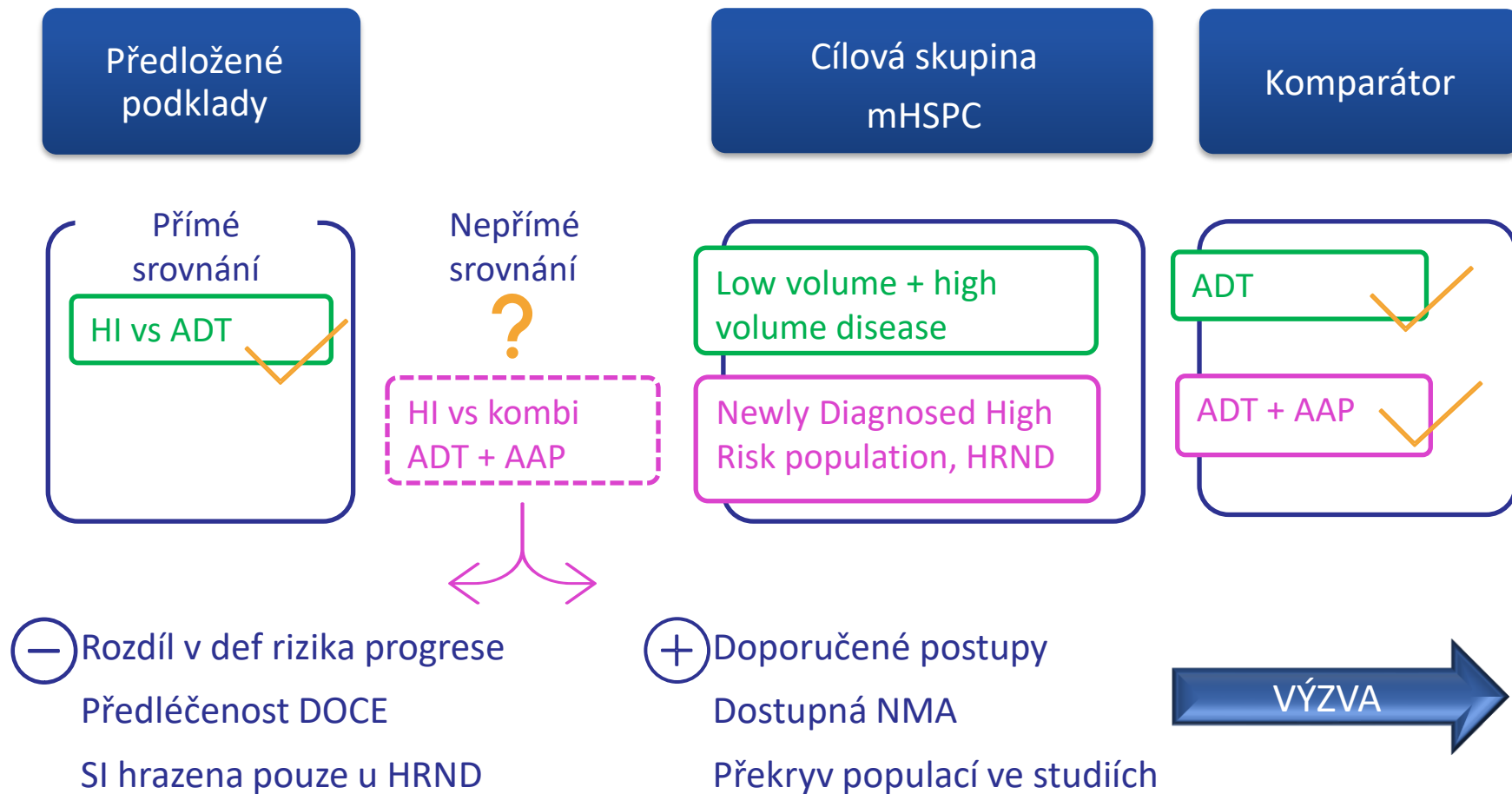
Tuzemská doporučení



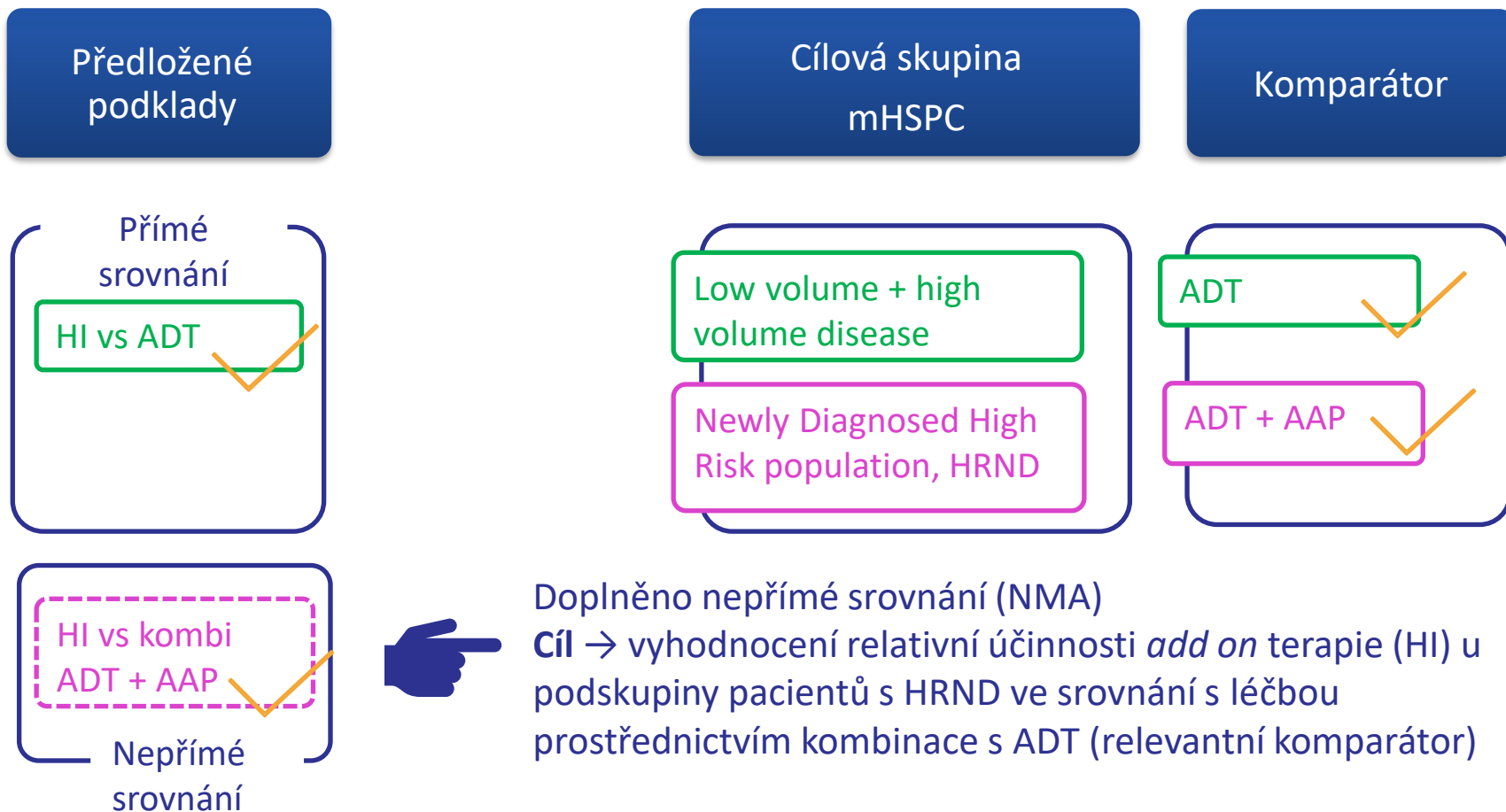
①	Monoterapie ADT	ANO
②	ADT + AAP (u mHSPC pacientů s vysokým rizikem progrese)	ANO
	ADT + doce (u mHSPC pacientů s vysokým rizikem progrese)	NE (použití off label)
	ADT + APA/ + ENZA u pacientů s mHSPC	HI/NE

Dle DP je běžně používanou intervencí v klinické praxi:
→ monoterapie ADT
→ kombi režim ADT + AAP (podskup. pacientů s vysokým rizikem progrese)

Předložené podklady versus doporučení a další důkazy



Situace po doplnění v reakci na první hodnotící zprávu



Shrnutí

Pohled hodnotitele

- Shodují se tuzemské vs zahraniční doporučené postupy?
- Je k dispozici další dostupná klinická evidence poskytující srovnání s relevantním komparátorem?
- Jaké bude mít HI postavení v rámci managementu léčby v ČR?
- Bude HI v praxi nahrazovat rutinně používanou intervenci (částečně/zcela)?
- Bylo předloženo stanovisko odborné společnosti/zápis z panelu expertů?



Odlišnost v designu registračních studiích (např. různé způsoby klasifikace rizikovosti onemocnění) nemusí zcela korelovat s přístupem v klinické praxi (doporučené postupy, odborná literatura)

Posuzovaná intervence: ibrutinib

Popis LP



p.o. léková forma

trvale hrazen v indikaci monoterapie k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií, kteří podstoupili alespoň jednu předchozí terapii

SmPC



Lymfom z plášťových buněk (*Mantle Cell Lymphoma*, MCL)

Monoterapie dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL)

CLL - mono / kombi s bendamustinem a rituximabem (po 1L)

Monoterapie Waldenströmovy makroglobulinemie

Cílová populace



Monoterapie k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčenou chronickou lymfocytární leukémií (CLL) „*u kterých je prokázaná mutace TP53 nebo del 17p, s prokázaným nemutovaným stavem IGHV genů*“.

(pozn. Ústavu: status mut TP53, del 17p, nemutovaný IGHV v návrhu „P“)

Postavení v klinické praxi

Zahraniční doporučení

Četné režimy, v závislosti na stavu pacienta *



Tuzemská doporučení



Ibrutinib (u pacientů v dobrém stavu pouze pro del17p/mutTP53)**

HI

- ① Kombi **FCR** (fludarabin, cyklofosfamid, rituximab)
→ pacienti v celkově dobrém stavu
- ② Kombi **bendamustin + rituximab (BR)**
→ alternativa režimu FCR (od 65 let + vysoké riziko infekcí)
- ③ **chlorambucil +/- rituximab** či **obinutuzumab**
→ pro komorbidní pacienty

ANO

ANO

ANO

*ESMO, NCCN platná v II. 2018-19

**pro pacienty s del17p/mut TP53 nemá ibrutinib dle doporučení žádnou alternativu

Předložené podklady

Nepřímé srovnání

HI vs FCR

HI vs BR

Existence H2H studií

? „klinika“ vs NEF

HI vs mono Clb

Existence H2H mono Clb vs kombi + antiCD20

Přímé srovnání

Cílová skupina (CLL, non-mut IGHV)

Pacienti mladší + „fit“

Pacienti od 65 let + ↑ riziko infekcí

Vyšší věk. kategorie, komorbidit

Komparátor

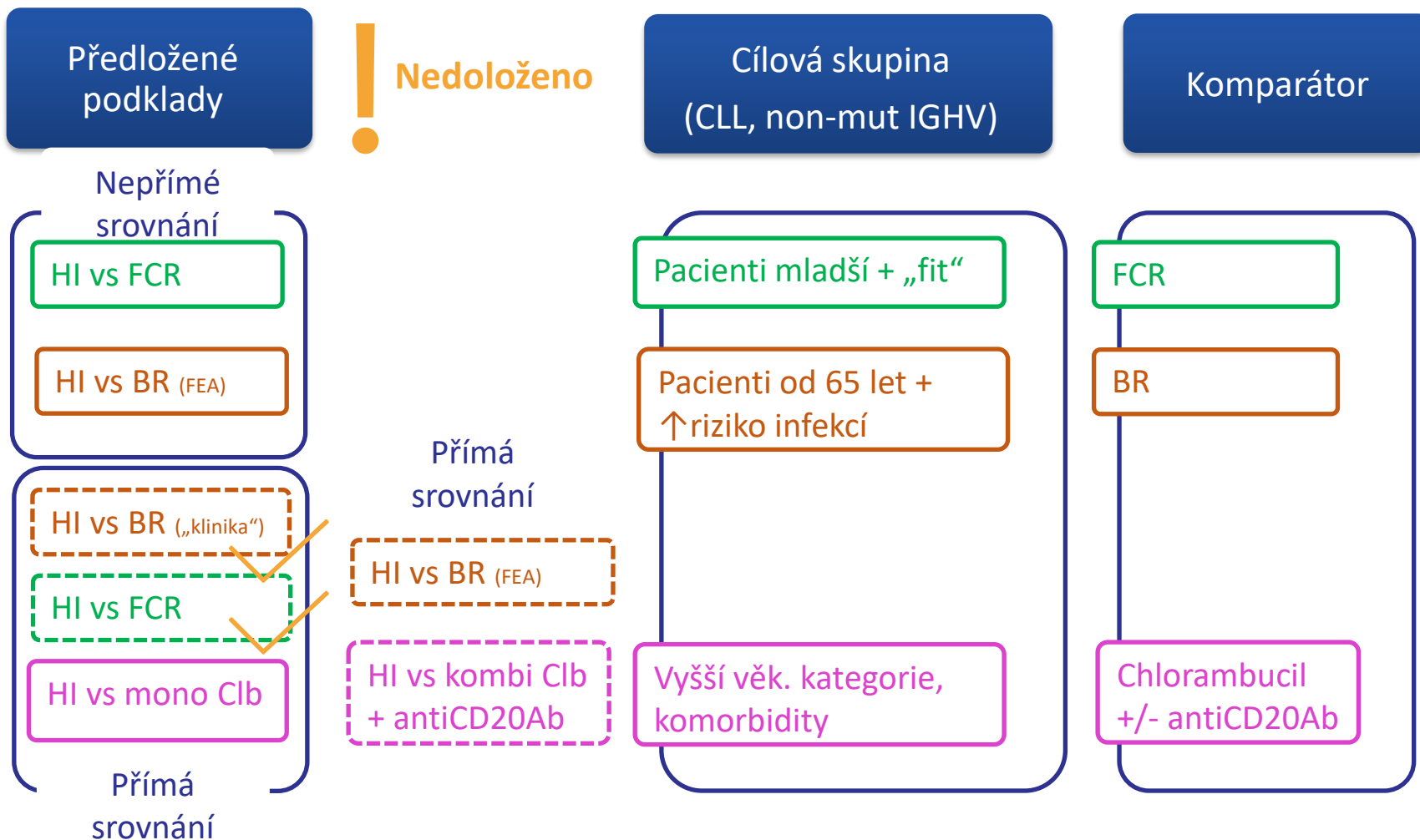
FCR

BR

Chlorambucil +/- antiCD20Ab

VÝZVA

Situace po doplnění v reakci na první hodnotící zprávu



Shrnutí

Pohled hodnotitele

- Jaké bude/ má mít HI postavení v rámci algoritmu léčby?
- Jaké všechny rutinně používané (a hrazené) intervence bude v praxi nahrazovat?
- Jsou shromážděné klinické a farmakoekonomické podklady v souladu?



Pokud je žádáno o úhradu u obecné skupiny pacientů, přičemž tato zahrnuje několik dílčích podskupin (zde na základě rozdílných komparátorů pro pacienty starší/komorbidní versus mladší/fit pacienty) je nutné předložit náležité klinické důkazy ve srovnání se **všemi relevantními komparátory** (a pro všechny požadované podskupiny).

Posuzovaná intervence: ixazomib (v kombinaci IRd)

Popis LP



p.o. léková forma

Hrazen v první dočasné úhradě VILP v kombinační terapii (ixazomib + lenalidomid + dexamethason, IRd) dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu

SmPC



Kombinační terapie (+ lenalidomid, dexamethason) dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu

Cílová populace



Kombinační terapie (IRd) dospělých pacientů s mnohočetným myelomem, kteří již prodělali nejméně jednu předchozí léčbu

Postavení v klinické praxi

Zahraniční doporučení

Preference trojkombinací*
(v ČR hrazen režim: KRd)

*ESMO, NCCN, 2021



Tuzemská doporučení



Ixazomib v kombi s lenalidomidem + dexametasonem

HI

① Režim lenalidomid + dexamethason (Rd)

ANO

② Režim karfilzomib + lenalidomid + dexamethason
(KRd)

ANO



Stanovisko České myelomové skupiny

Vyhodnocení výběru komparátoru

	Žádost	Hodnocení Ústavu
klinické důkazy	přímé srovnání add-on ixazomibu vs kombinace lenalidomid + dexamethason (Rd) (Moreau et al., 2016)	H2H bez zásadních limitací
Relevantní komparátor	- Režim Rd - Další možnosti neuvažovány	Trojkombinace KRd (na základě stanoviska OS vyžádaného Ústavem, podpořeno zněním aktuálních mezinárodních doporučení)

NESOULAD

VÝZVA

Vyhodnocení výběru komparátoru

 DŮKAZY

STANOVISKO ŽADATELE

HODNOCENÍ ÚSTAVU

 Předloženy veškeré Ústavem požadované podklady

- Nepřímá srovnání režimů IRd x KRd
- Metaanalýza
- Výstupy z klinické praxe
- Scénář analýzy nákladové efektivity



 Předložené klinické i farmakoekonomické podklady

- Odpovídají doporučeným postupům a odbornému stanovisku relevantní OS
- Zohledňují aktuální stav s ohledem na trvalou úhradu alternativních terapií
- Jsou ve vzájemném souladu



Shrnutí

Pohled hodnotitele

- Probíhají paralelně správní řízení týkající se stejných/obdobných indikací?
- Jsou stále zahrnuty všechny srovnávané intervence? Změnila se situace?



Rozhodnutí Ústavu odráží stav, který je platný **v době vydání ROZ.**

V době podání žádosti i v průběhu řízení je potřeba sledovat situaci v paralelních správních řízeních probíhajících ve stejných/obdobných indikacích, jako je indikace, pro níž má být/je žádáno u úhradu a pružně reflektovat jakékoli změny v simultánně běžících správních řízeních.

Rozhodovací praxe

Výběr komparátoru

Pohled hodnotitele

Odpovídá zvolený komparátor

- aktuálním doporučeným postupům (tuzemské, zahraniční)?
- navrhovanému indikačnímu omezení (SmPC: ANO/NE)?

Poskytuje klinická evidence (přímá či nepřímá) srovnání s relevantním komparátorem?

- který je běžně používanou intervencí v dané indikaci (stadium choroby, linie léčby)?
- který je trvale hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (vyjma OTC)?

Jsou zohledněny všechny relevantní komparátory (souladně v klinice i farmakoeconomice) ?



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 použitých zkratk

AAP	abirateron acetát podávaný v kombinaci s prednisonem/prednisolonom
ADT	androgen deprivace terapie
Anti-CD20 Ab	protilátka namířená proti antigenu CD20
APA	apalutamid
BR	kombinace bendamustin + rituximab
CLL	chronická lymfocytární leukemie
Clb	chlorambucil
DOCE	docetaxel
ENZA	enzalutamid
FCR	kombinace fludarabin, cyklofosfamid, rituximab
HI	hodnocená intervence
HRND	Newly Diagnosed High Risk population
KRd	režim karfilzomib + lenalidomid + dexamethason
MCL	lymfom z pláštěvých buněk
mHSPC	metastazující, hormon-senzitivním karcinomem prostaty
SI	srovnávaná intervence
SmPC	souhrn údajů o přípravku
Rd	kombinace lenalidomid, dexamethason
VILP	vysoce inovativní léčivý přípravek