



FARMAKOEKONOMICKÉ ANALÝZY

SEMINÁŘ SEKCE CAU

Ing. Milan Vocolka

5. XI. 2015

Cíl prezentace

- za 2 roky skupiny pro FEA je evidováno přes 200 SŘ, kde se hodnotí/hodnotily farmakoekonomické analýzy
- ve skupině pracují 3-4 stálí hodnotitelé, kteří se specializují na problematiku FE
- na hodnocení v rámci 1 ISŘ/RSŘ (studium podkladů, interních konzultací, přípravy výzev, HZ, ROZ, vypořádání námitek, vyjádření se k odvolání) připadá v průměru 5–7 pracovních dnů
 - dochází k několika podáním, k významným změnám obsahu podání (změny indikačního omezení, změny žádosti z VILP na neVILP a opačně – s tím souvisí nová podání FE analýz)
- cílem prezentace je poukázat na problematické body a pomoci zpětnou vazbou ke zkvalitnění podání tak, aby mohla být SŘ urychlena

Osnova

- Legislativa spojená s farmakoeconomickým hodnocením
- Kdy jsou a kdy nejsou analýzy vyžadovány
- Metodiky pro nákladovou efektivitu a dopad na rozpočet (NEF a BIA)
- Aktualizované check-listy
- Struktura hodnocení Ústavu
- Nejčastější nedostatky analýz a podání
- Označování důkazů jako předmět obchodního tajemství
- Doporučený postup při předkládání informací o probíhajícím jednání s pojišťovnami

Seznam zkratek

- BIA: Analýza dopadu na rozpočet
- CAU: Sekce cenové a úhradové regulace
- CUA: Analýza typu *cost-utility*
- CMA: Analýza typu *cost-minimization*
- FE: Farmakoeconomika, farmakoeconomická
- HZ: Hodnotící zpráva
- ICER: Poměr inkrementálních nákladů a přínosů / *Incremental cost-effectiveness ratio*
- ISŘ: Individuální správní řízení
- LYG: Získaný rok života / *Life-year gained*
- MAH: Držitel rozhodnutí o registraci
- NEF: Analýza nákladové efektivity
- NPM: Nabytí právní moci
- OT: Obchodní tajemství
- POJ: Zdravotní pojišťovny
- ROZ: Rozhodnutí
- RSŘ: Revizní správní řízení / Hloubková revize úhrad
- SCAU: Seznam hrazených LP/PZLÚ
- SLP: Specifický léčebný program
- ÚHR: Maximální výše úhrady ze zdravotního pojištění
- QALY: Rok života v plné kvalitě / *Quality-adjusted life-year*
- VILP: Vysoce inovativní léčivý přípravek
- ZÚ: Základní úhrada

Legislativa dotýkající se přímo FE

Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění v aktuálním znění

- § 15 odst. 7: definice účelné terapeutické intervence
- § 15 odst. 8: definice nákladové efektivity, parametrů přínosu a kdy se hodnotí
- § 39b odst. 2 písm. c): požadavek na předkládání analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet účastníkem řízení
- § 39b odst. 3: nákladová efektivita ve vztahu ke specifickým léčebným programům a *off-label* použití
- § 39c odst. 2 písm. b): stanovení základní úhrady na základě srovnatelně účinné terapie
- § 39d odst. 1: nákladová efektivita ve vztahu k VILP
- § 39d odst. 3: požadavek na zajištění hodnocení nákladové efektivity u VILP
- § 39f odst. 8: situace, kdy se analýzy nepředkládají

Legislativa týkající se podkladů pro FE

- § 45 vyhlášky č. 376/2011 Sb.:
 - odst. 2: Rozsah předkládané dokumentace ... musí odpovídat současným poznatkům o přípravku a obsahovat **veškeré informace týkající se přípravku** bez ohledu na to, zda jsou pro něj příznivé, nebo nepříznivé. Zejména ... o účinnosti, bezpečnosti a porovnání nákladů a přínosů spojených s použitím přípravku...
 - odst. 3: Strukturou dostupných KH se rozumí:
 - systematické přehledy,
 - výsledky meta-analýz,
 - výsledky RCT,
 - výsledky srovnávacích klinických studií,
 - výsledky sledování péče v podmínkách klinické praxe nejlépe v ČR,
 - výsledky dosud veřejně nepublikovaných studií, které jsou uvedeny v SPC
 - odst. 4: Žadatel předloží informace dle odst. 3 **v plném znění...**

Kdy je vyžadováno předložení FE analýz

Analýza nákladové efektivity

(§ 15 odst. 8 zákona o v.z.p., § 39b odst. 2 písm. c, § 39f odst. 8):

- Stanovení VaPÚ (i VILP, SLP, *off-label* LP), kromě případů na dalším „slidu“
- Změna VaPÚ – rozšíření pro novou skupinu pacientů
- Stanovení další zvýšené úhrady
- Bonifikace

Analýza dopadu na rozpočet

- Stanovení VaPÚ – zejm. pokud dojde k navýšení počtu pacientů
- Změna VaPÚ – zejm. pokud dojde k navýšení počtu pacientů
- Stanovení další zvýšené úhrady
- Bonifikace

Kdy není vyžadováno předložení FE analýz

Analýza nákladové efektivity

(§ 15 odst. 8 zákona o v.z.p., § 39b odst. 2 písm. c, § 39f odst. 8):

- Terapeuticky zaměnitelný LP a nežadá se zvýšení ZÚ, ÚHR v odlišných indikacích

Analýza dopadu na rozpočet

- Terapeuticky zaměnitelný LP a nežadá se zvýšení ZÚ, ÚHR v odlišných indikacích

Metodika

- Odborné metodiky dostupné na webových stránkách Ústavu
 - SP-CAU-027-Postup pro hodnocení dopadu do rozpočtu
 - SP-CAU-028-Postup pro hodnocení nákladové efektivity
- v současné době probíhá aktualizace, aktualizovaná vydání se očekávají v průběhu roku 2016
- Check-listy
 - F-CAU-027-01-Check list minimálních požadavků na kvalitu a úplnost hodnocení analýzy dopadu do rozpočtu
 - F-CAU-028-01-Check list minimálních požadavků na kvalitu a úplnost hodnocení nákladové efektivity
- aktualizované k březnu 2013

Vyhodnocení předložené analýzy dopadu na rozpočet

pro účely správního řízení, LP/RS:
vypracoval(a), dne:

- 1 Odpovídá cílová populace populaci, pro kterou je žádáno o úhradu?
- 2 Je počet pacientů dostatečně popsán s ohledem na incidenci a prevalenci?
- 3 Je použitý komparátor (stávající terapeutický mix) zvolen správně?
- 4 Je dostatečně popsán odhad rychlosti penetrace na trh (vývoj market share)?
- 5 Je uvažována změna podílu na trhu?
- 6 Jsou použity pouze relevantní náklady na současnou a hodnocenou intervenci?
- 7 Byla provedena analýza senzitivity?
- 8 Odpovídá provedená analýza dopadu na rozpočet požadavkům dle metodiky SP-CAU-027?
- 9 Provedl Ústav vlastní přepočít z důvodu nejistoty v předložené analýze?
- 10 Výše nákladů na novou intervenci/pacient/rok (pouze farmaceutické náklady na LP)
- 11 Celkový roční počet pacientů v ČR s ohledem na incidenci a prevalenci onemocnění

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |
| ☐ Ano | ☐ Ne |

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| ☐ Ano | ☐ Ne |
|------------------------------|-----------------------------|

Kč

Výsledky vlastní analýzy v Kč

- 12 Počet pacientů vhodných k léčbě
- 13 Podíl skutečně léčených pacientů s ohledem na penetraci na trh
- 14 Náklady na současný terapeutický mix - farmaceutické
- 15 Náklady na současný terapeutický mix - celkové
- 16 Náklady na nový terapeutický mix - farmaceutické
- 17 Náklady na nový terapeutický mix - celkové
- 18 Dopad na rozpočet (ř. 17 – ř. 15)
- 19 Analýza senzitivity - minimum
- 20 Analýza senzitivity - maximum

1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok

Komentáře k jednotlivým bodům

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

Vyhodnocení předložené analýzy nákladové efektivity

Seznam minimálních požadavků na kvalitu a úplnost

pro účely správního řízení, LP/RS:

vypracoval(a), dne:

Č.	Téma	Kapitola SP	Klíčová otázka	Odpověď
1	Důkazy	6	Byly v plném znění doloženy všechny důkazy nebo zdroje, na které je v předloženém farmakoeconomickém hodnocení odkazováno (např. náklady, důkazy o přínosech, postupy a metodika hodnocení, aj.)?	☐ Ano ☐ Ne
2	Perspektiva	6.1.1	Je zvolena perspektiva zdravotních pojišťoven?	☐ Ano ☐ Ne
3	Cílová populace	6.1.2	Shoduje se cílová populace, pro kterou je navrhována úhrada, s populací pacientů studovanou ve farmakoeconomickém hodnocení?	☐ Ano ☐ Ne
4	Časový horizont	6.1.3	Je časový horizont dostatečně dlouhý vzhledem k danému onemocnění a dostupným důkazům pro spolehlivé a odůvodněné závěry týkající se nákladů a přínosů?	☐ Ano ☐ Ne
5	Časový horizont	6.1.3	Jsou náklady a přínosy měřeny ve stejném časovém horizontu u všech hodnocených intervencí?	☐ Ano ☐ Ne
6	Typ hodnocení a parametr přínosu	6.1.4	Byl zvolen správný typ farmakoeconomického hodnocení (CMA/CEA/CUA) a výsledný parametr přínosu (v případě CEA/CUA)?	☐ Ano ☐ Ne
7	Zdrojová data	6.1.5	Bylo farmakoeconomické hodnocení založeno na nejvyšší dostupné úrovni a validitě odborných důkazů v souladu s principy medicíny založené na důkazech?	☐ Ano ☐ Ne
8	Výběr srovnávané intervence	6.1.7	Je vybraný komparátor správně zvolen a odůvodněn? (S ohledem na to, že jde o obvyklý hrazený terapeutický postup daného onemocnění u cílové skupiny pacientů s daným stádiem onemocnění a danou linií léčby.)	☐ Ano ☐ Ne
9	Výběr srovnávané intervence	6.1.7	Bylo provedeno srovnání proti více komparátorům v případech, kdy je to nezbytné? (Existuje více obvyklých intervencí, nebo nelze jednoznačně říci, která intervence je přijímána jako obvyklá, nebo u významné části pacientů se používá i jiný typ intervence.) Pokud není srovnání proti více komparátorům nezbytné, tato otázka se nevyplní.	☐ Ano ☐ Ne
10	Určení nákladů	6.2.1	Jsou započítány pouze náklady v souladu s perspektivou plátce zdravotního pojištění?	☐ Ano ☐ Ne
11	Určení nákladů	6.2.1	Byly identifikovány a zahrnuty všechny relevantní náklady, zejména takové, které mohou mít negativní vliv na výsledek farmakoeconomického hodnocení (tj. jejich nezapočtením dochází k číselnému zlepšení výsledku)?	☐ Ano ☐ Ne

12	Diskontace	6.2.3	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, kdy je časový horizont delší než 1 rok: Byla uvažována diskontace nákladů a přínosů v časovém období delším než jeden rok?	☐ Ano ☐ Ne
13	Model	6.2.4	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, kdy je předložen farmakoekonomický model: Je tento model plně přezkoumatelný a reprodukovatelný s deklarováním jeho validity? (Tj. byl doložen zcela v plném znění, nebo byla zajištěna plná reprodukovatelnost modelace spočívající ve vyčerpávajícím uvedení všech podstatných údajů - popisu struktury, vstupů, metodiky, klíčových předpokladů nebo statistického vyhodnocení výsledků a jiných hodnot - které byly použity pro nastavení modelu a doložení jeho validity?)	☐ Ano ☐ Ne
14	Model	6.2.4	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, kdy je předložen farmakoekonomický model: Byl použitý model vhodně adaptován na prostředí ČR? (Tj. byly uvažovány rozdíly plynoucí z rozdílné cílové populace, algoritmů léčby, nákladů apod.?)	☐ Ano ☐ Ne
15	Model	6.2.4	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, kdy je předložen model: Odpovídá základní nastavení modelu co nejvíce současnému dostupnému vědeckému poznání a je založeno na správných a relevantních klíčových předpokladech?	☐ Ano ☐ Ne
16	Výsledek	6.2.5	Byl výsledek farmakoekonomického hodnocení správně určen (vyjádřen takovým způsobem, že je možné jej diskutovat a interpretovat)?	☐ Ano ☐ Ne
17	Analýza senzitivity	6.2.6.1	Byla provedena analýza senzitivity?	☐ Ano ☐ Ne
18	Analýza senzitivity	6.2.6.1	Identifikoval a kvantifikoval autor hodnocení veškerou nejistotu, která má přímý a podstatný vliv na výsledek farmakoekonomického hodnocení? (Především ve smyslu negativního ovlivnění výsledku jako je například vyšší ICER, tj. nezohledněním takové nejistoty dochází ke zlepšení výsledných hodnot analýzy senzitivity.)	☐ Ano ☐ Ne
19	Přenositelnost	6.3	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, že jsou přenášeny údaje ze zahraničí: Byly ve farmakoekonomickém hodnocení přeneseny ze zahraničí výhradně takové údaje, které lze považovat za přenositelné?	☐ Ano ☐ Ne
20	Měření kvality života	6.4	Tato otázka se vyplňuje pouze v případě, že je použita metoda CUA: Byla použita stejná metoda pro měření kvality života (utility)?	☐ Ano ☐ Ne
Závěr Předložené hodnocení minimální požadavky na kvalitu a úplnost ☐ splňuje. ☐ nesplňuje. Komentář je uveden v hodnotící zprávě. doplnit ICER Kč/QALY doplnit interval Kč/QALY doplnit číslo/interval % Výsledná hodnota ICER (v případě více scénářů uvést více hodnot nebo interval): Předpokládané rozmezí dle jednostranné analýzy senzitivity: Pravděpodobnost, že intervence je nákladově efektivní při hranici 1,2 milionů Kč/QALY:				

Struktura hodnocení nákladové efektivity v HZ

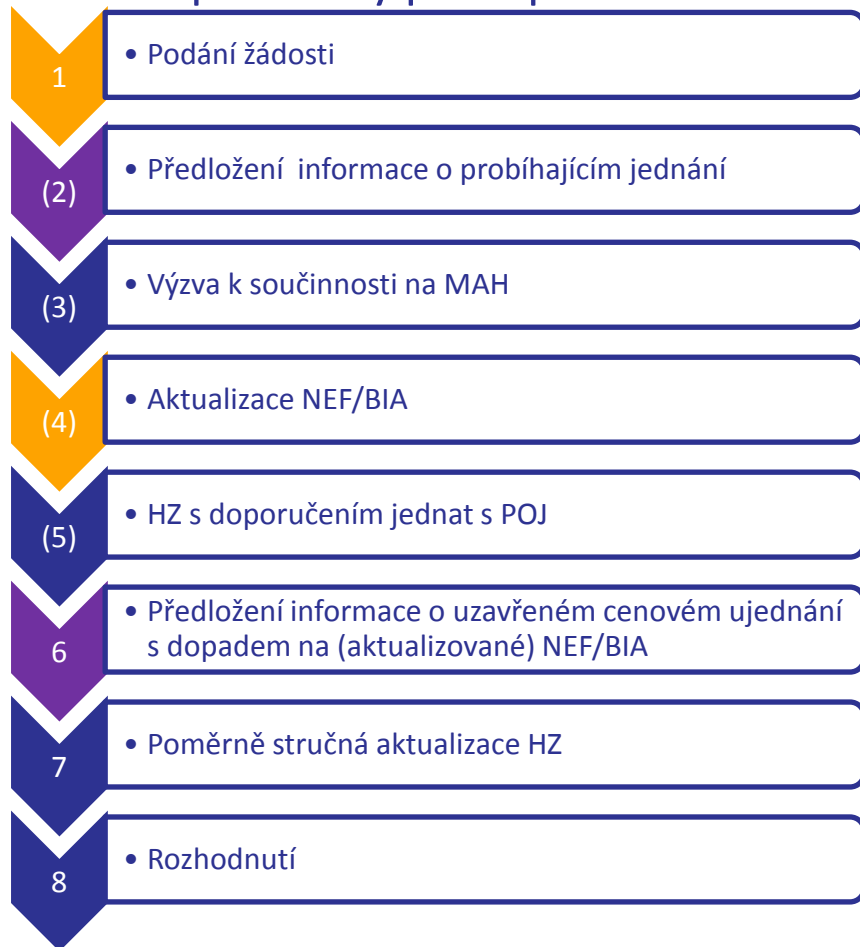
Stanovisko žadatele	Stanovisko Ústavu
Cíl a základní design analýzy	Cíl a základní design analýzy
Komparátor	Komparátor
Perspektiva analýzy	Perspektiva analýzy
Cílová populace	Cílová populace
Časový horizont	Časový horizont
Metodika a parametr přínosu	Metodika a parametr přínosu
Zdrojová data analýzy	Zdrojová data analýzy
Náklady	Náklady
Diskontování	Diskontování
Výsledek	Výsledek
Nejistota a analýza senzitivity	Nejistota a analýza senzitivity
Závěr	Závěr

Struktura hodnocení dopadu do rozpočtu v HZ

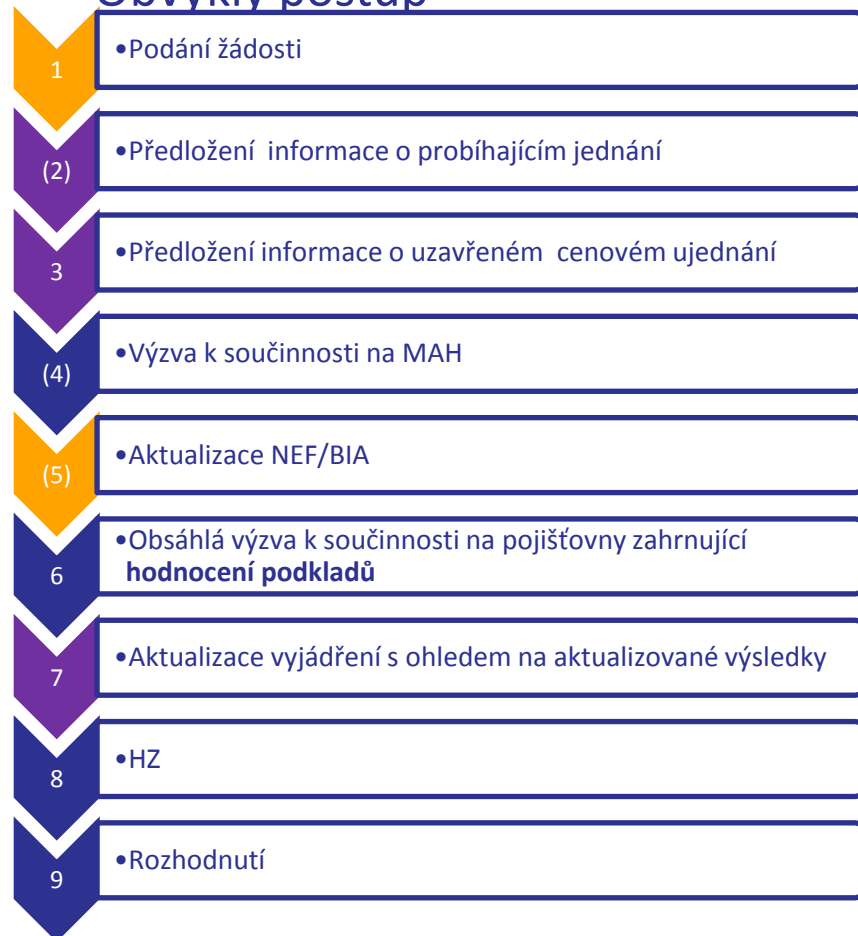
Stanovisko žadatele	Stanovisko Ústavu
Počty pacientů	Počty pacientů
Komparátor (terapeutický mix)	Komparátor
Náklady a jejich kalkulace	Náklady a jejich kalkulace
Výsledek	Výsledek
Analýza senzitivity	Analýza senzitivity
	Závěr a doložení důkazů

Vysoký ICER/dopad na rozpočet

Doporučený postup



Obvyklý postup



Vysoký ICER/dopad na rozpočet

Vyjádření POJ by mělo obsahovat v případě negativního hodnocení z důvodu:

- vysokého ICER:
 - informaci o uzavření (cenového) ujednání s uvedením vlivu na výši ICER
- vysokého dopadu na rozpočet:
 - informaci o uzavření (cenového) ujednání s uvedením vlivu na výši dopadu na rozpočet
- vysokého ICER a vysokého dopadu na rozpočet:
 - informaci o uzavření (cenového) ujednání s uvedením vlivu na výši ICER a dopad na rozpočet
- Je třeba se vyjádřit k akceptované verzi analýz (po aktualizaci)
- Každé vyjádření by mělo být zakončeno vyslovením souhlasu/nesouhlasu se stanovením úhrady, i ve vztahu k (Ústavem) navrhovaným podmínkám úhrady

Nejčastější nedostatky

Chybějící plná znění stěžejních studií

Výběr typu analýzy nákladové efektivity

Cílová populace (ve vztahu k navrhovanému indikačnímu omezení)

Komparátor

Nesoulad mezi výsledky a vstupními údaji

Sekvence léčby

Použití mediánu namísto průměru

Neuvedení nastavení analýzy senzitivity v rámci NEF a BIA

Extrapolace

Prezentace výsledku NEF

Výpočet počtu pacientů v analýze dopadu na rozpočet

Prezentace výsledku dopadu na rozpočet

Použití údajů o účinnosti z registru ČR

- Nejčastěji při žádosti o trvalou úhradu VILP
- Obvykle absence kontrolního ramene
- Použití výsledků klinické studie:
 - Obdobné charakteristiky cílové populace v registru a RCT
 - Dosažení obdobných výsledků účinnosti
- Použití výsledků registru:
 - Podpoření výsledků registru údaji z RCT pro populaci s danými charakteristikami -> **kontrolní i hodnocené rameno**
 - Použití pokročilých metod jako *propensity score, matched-adjusted indirect comparison, simulated treatment comparison* -> **kontrolní i hodnocené rameno**

Výběr typu analýzy

- Preference CUA
 - většina onemocnění ovlivňuje kvalitu nebo délku života
 - zhodnocení nejistoty v účinnosti a nákladovosti
 - utility stejně jako údaje o účinnosti, bezpečnosti a nákladovosti lze zmapovat
- V ojedinělých případech lze použít CMA
 - podmínka srovnatelné (nebo lepší) účinnosti a bezpečnosti při srovnatelných (nižších) celkových nákladech

Typy analýz nákladové efektivity

- Schéma výběru vhodného typu analýzy nákladové efektivity je podrobně popsáno v metodice Ústavu SP-CAU-028. Částečně vychází z § 15 odst. 8 z. o v. z. p.:
- *Nákladově efektivní jsou takové léčebné postupy,*
 - *které při srovnatelných nákladech přinášejí **stejný nebo vyšší** terapeutický účinek spočívající v **prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo***
 - *které při **alespoň srovnatelném terapeutickém účinku** znamenají nižší **celkové náklady pro systém zdravotního pojištění, nebo***
 - *při vyšších nákladech a **vyšším terapeutickém účinku** je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků veřejného zdravotního pojištění.*

CUA/CMA/CEA

CUA/CMA/CEA

CUA/CEA

Typy analýz nákladové efektivity

Příklad:

- Nepřímé srovnání účinnosti LP A, B, C
 - Ve stejné indikaci, kontrolované studie fáze III

OS	HR	95% CI
A vs. B	1,11	0,87-1,42
A vs. C	0,95	0,76-1,19

CUA

Příklad:

- Volná kombinace (D + E) vs. fixní kombinace (D/E)
 - Při stejných silách, stejném dávkovacím schématu, cílové populaci, indikaci, cestě podání atd. lze předpokládat blízkou účinnost

CMA

Cílová populace

- Definice cílové populace v indikačním omezení a analýzách musí odpovídat klinické evidenci a postavení přípravku v praxi
- Zejména v otázce:
 - základních charakteristik
 - předchozí léčby
 - stádia / závažnosti onemocnění
- Stejně tak ověřování účinnosti a ukončování léčby má odpovídat dostupné evidenci, doporučeným postupům, apod.
- Ústav může na základě hodnocení (účinnost, bezpečnost, nákladová efektivita, dopad na rozpočet) zúžit indikační omezení nad rámec žádosti, nikoliv rozšířit

Komparátor

Podrobný popis součástí zákona a metodiky SP-CAU-028

= terapeutický postup, který je v terapii daného onemocnění cílové skupiny pacientů přijímán jako obvyklý pro dané stádium onemocnění a linii léčby a je současně hrazen z prostředků v. z. p. (včetně *off-label* indikací)

- možné i více komparátorů, pokud je obvyklých více intervencí
- v případě přídatné (*add-on*) terapie je komparátorem intervence bez *add-on* terapie
- v případě, že prokazatelně neexistuje aktivní komparátor (typicky poslední linie léčby), má být hodnocení provedeno ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou (*best-supportive care*, BSC)
- v případě komparátoru hrazeného v režimu § 16 zákona, je třeba doložit jeho používání, včetně nákladů v klinické praxi
- v případě souběhu SŘ je doporučeno provést srovnání i s dosud nehrazeným možným komparátorem -> urychlení SŘ



Komparátor vs. cílová populace

- primárně je třeba identifikovat cílovou populaci
- poté se zabývat výběrem komparátoru pro každou skupinu

1. Cílová populace

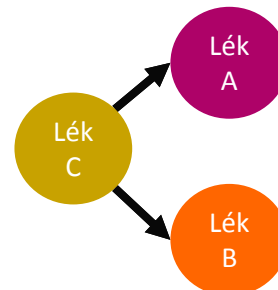
- definovaná:
 - demograficky
 - diagnózou
 - subtypem onemocnění
 - bližšími charakteristikami (genotyp, ECOG...)
 - stádiem onemocnění
 - předchozí léčbou

2. Komparátor

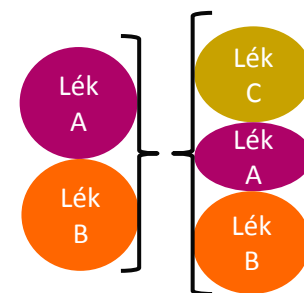
- intervence používaná u cílové populace
- pokud více subpopulací, kde lze očekávat odlišnou odpověď na léčbu, náklady, atd. -> více komparátorů
- srovnání nejen s majoritním komparátorem, ale i s ostatními častěji používanými

Komparátor NEF vs. BIA

V NEF srovnání vůči jednotlivým intervencím

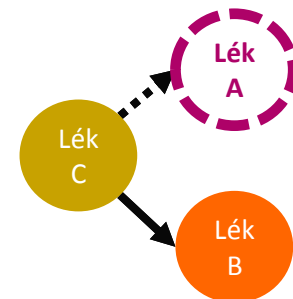


V BIA srovnání s terapeutickým mixem ve stavu před a po

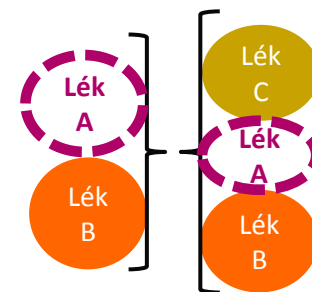


Problematické v případě dočasně hrazených komparátorů:

- v NEF nelze uvažovat dočasně hrazené komparátory – nejsou trvale v systému úhrad a zároveň neproběhlo řádné hodnocení nákladové efektivity, navíc doba jejich úhrady nekoresponduje s (dlouhodobým) časovým horizontem
- srovnání s dočasně hrazenou intervencí se však doporučuje předložit (možná změna situace na trhu v průběhu SŘ, možnost Ústavu doporučit úpravy analýzy)

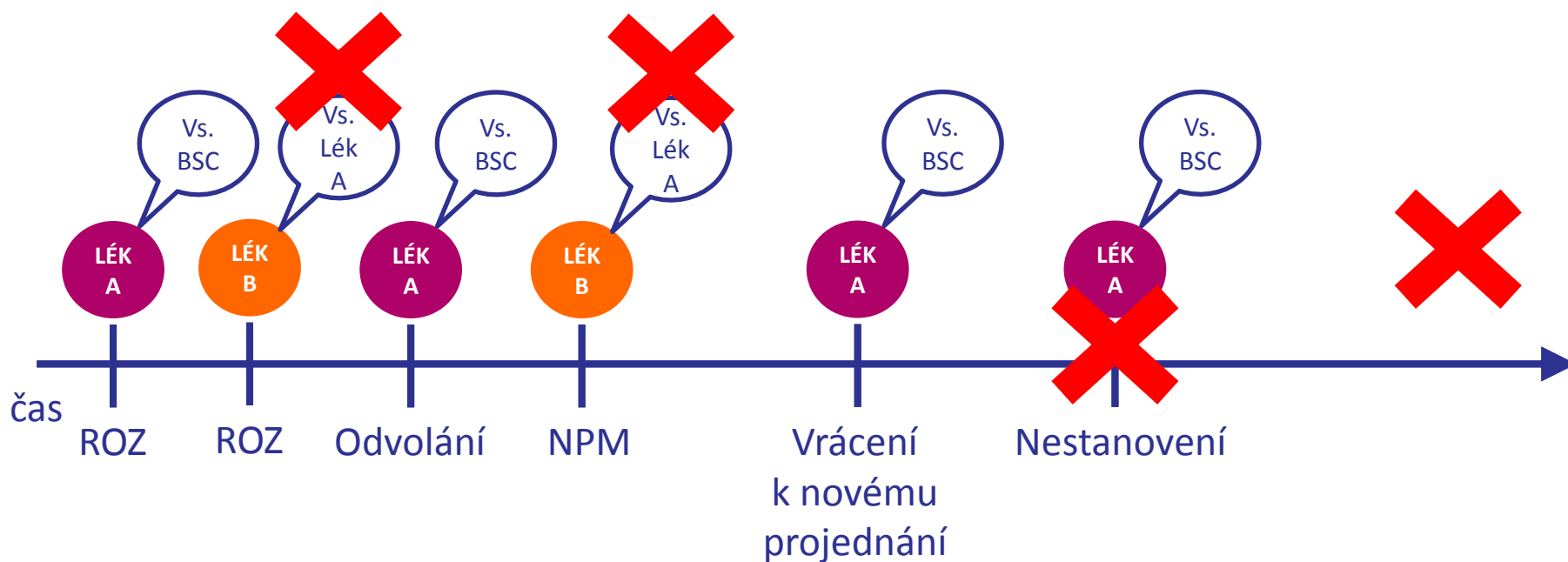


v BIA je naproti tomu lze uvažovat po dobu jejich dočasné úhrady -> třeba představit více scénářů



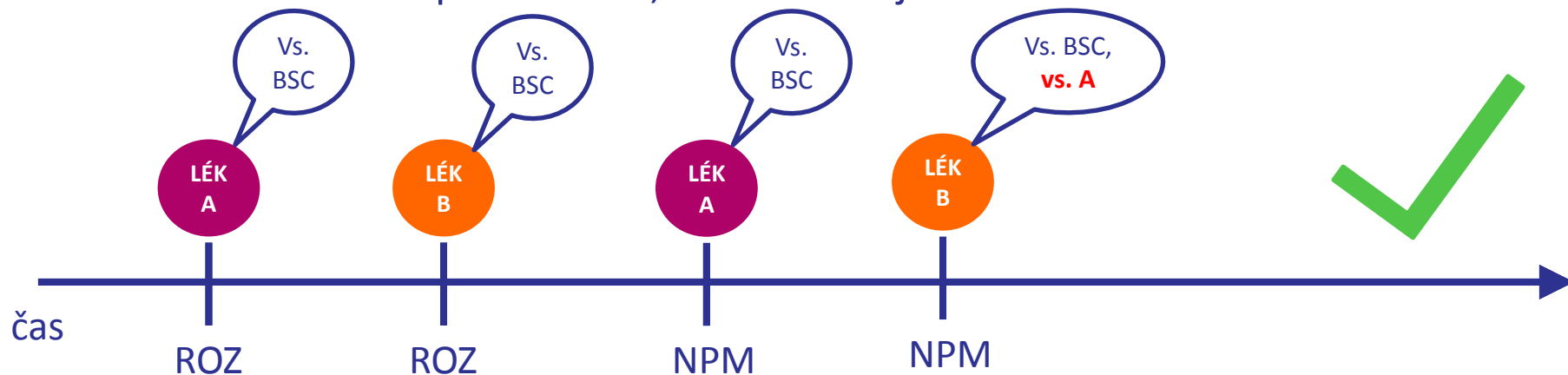
Komparátor – Krok 1: Identifikace

- obvyklý (běžně používaný, nejen „masově používaný“)
- + hrazený = trvale hrazený po NPM
- Problematika dočasné úhrady:

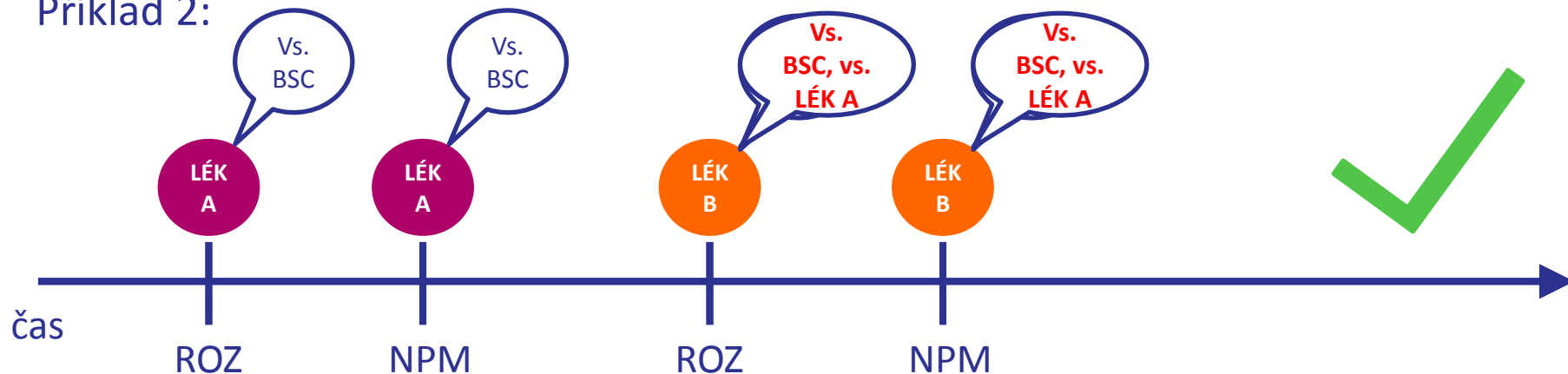


Komparátor – Krok 1: Identifikace

Příklad 1: Lék A vstoupí do úhrad, Lék B do stejné indikace:



Příklad 2:

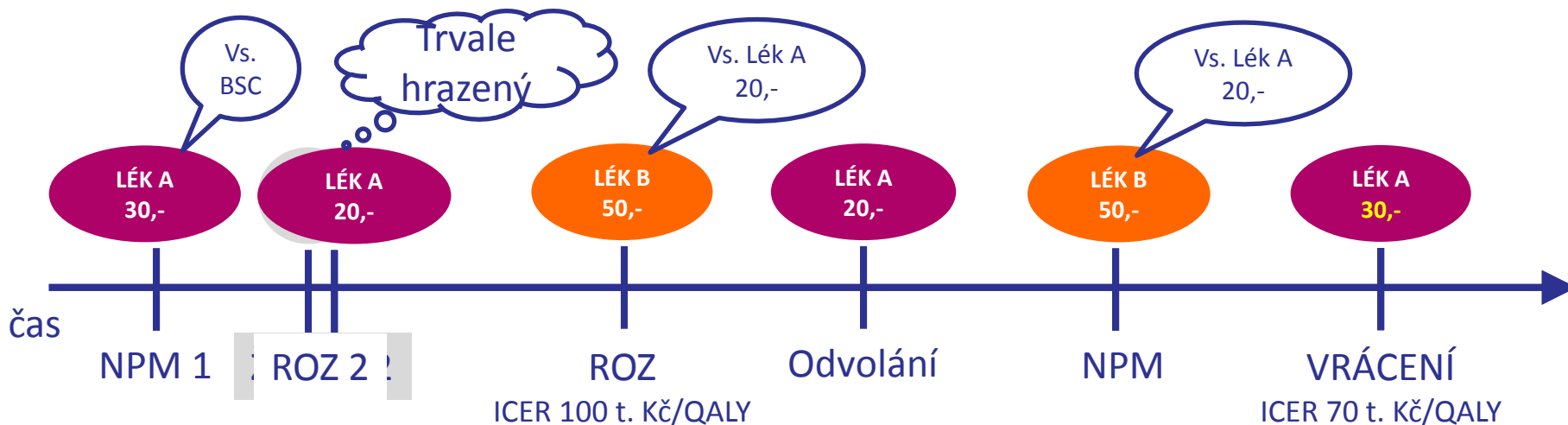


Komparátor – Náklady

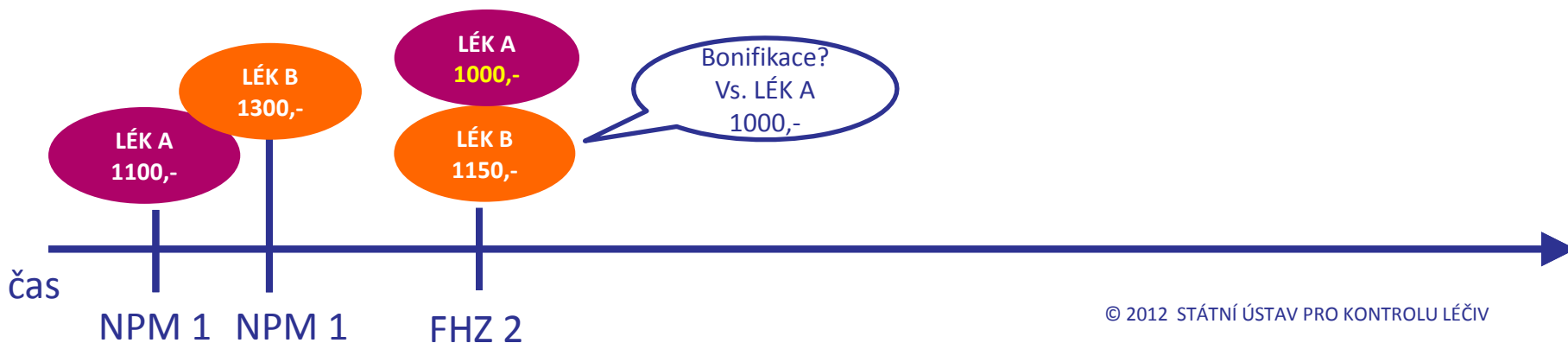
- Ústav vychází z maximální ÚHR (příp. z MFC, pokud je nižší) ze SCAU (ideálně aktuální v čase HZ/ROZ)
- Pokud je komparátor také hodnocen v daném SŘ -> stanovovaná ÚHR
- Používá se tedy platná výše ÚHR, která se uplatňuje také v době odvolání

Komparátor – Náklady, příklad

Příklad 1: Komparátor není součástí daného SŘ, relevantní je SCAU:



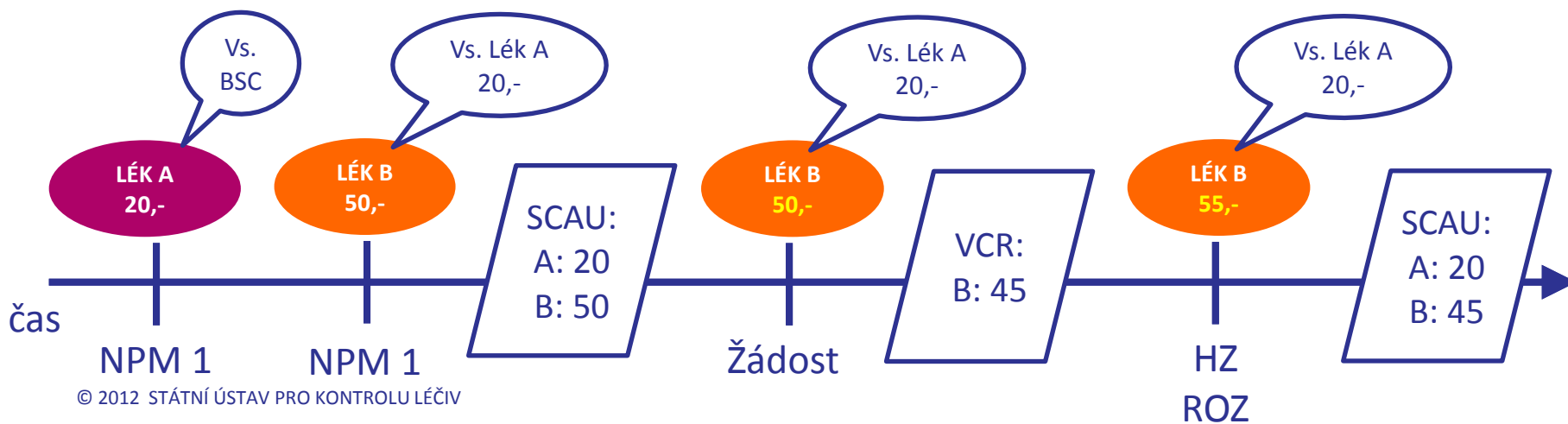
Příklad 2: Komparátor je součástí daného SŘ, relevantní je stanovovaná ÚHR



Hodnocená intervence – Náklady

- Žadatel vychází ze svého návrhu (ISŘ) nebo ze SCAU platného v čase vypracování analýzy (ISŘ, nebo RSŘ)
- Pokud se stanovuje výrazně vyšší/nížší úhrada než byla v NEF, obvykle se vyzývá k doplnění (není-li tato změna součástí analýzy senzitivity) – žadatel má možnost se k výši vyjádřit k cenovým referencím aj.
- Některým výzvám by bylo možné předejít, kdyby Ústavu byl předložen FE model
- Relevantní je scénář s použitím stanovované výše ÚHR

Příklad:



Nesoulad mezi vstupními hodnotami a výsledkem

- Výsledky analýzy je třeba porovnat se vstupy / výsledky studií
- Rozdíly je třeba diskutovat
- Příklady častých parametrů:
 - analýza celkového přežití vs. LYG
 - analýza přežití bez progresu vs. LYG ve stavu bez progresu
 - pravděpodobnost dosažení odpovědi vs. podíl pacientů s odpovědí
 - celkové náklady na LP vs. jednotkové náklady a doba podávání
 - doba podávání LP vs. údaje z registru

Nesoulad mezi vstupními hodnotami a výsledkem

Příklad:

- Podávají se 4 cykly hodnocené kombinace do progresu, farmaceutické náklady jsou asi 300 tisíc Kč/cyklus (1 cyklus = 1 měsíc), v reportu se neuvádí vysazování léčby ani nižší dávková intenzita, *half-cycle correction* se neuplatňuje, medián přežití bez progresu je delší než půl roku

- Výsledek analýzy:

Náklady	Hodnocená int.
Farmaceutické	830 632 Kč

- Kontrola:

Cyklus	Pravděpodobnost (PFS)	Náklady
1	1,000	300 000
2	0,880	264 000
3	0,774	232 320
4	0,681	204 442
Celkem		1 000 762

Nesoulad mezi vstupními hodnotami a výsledkem

Příklad:

- Pacienti s chronickým onemocněním jsou léčeni LP A po dobu vycházející z registrů a studií déle než pět let, do modelu vstupují údaje z tabulky:

Rok	1	2	3	4	5	...
% léčených	100	88	81	73	54	...

- Výsledek analýzy:

	LP A
Setrvání na léčbě	2,1 let

- Medián setrvání na léčbě je delší než 5 let, průměr v 5letém horizontu jsou 4 roky, podle údajů léčení i déle

Chybějící plná znění stěžejních studií

- Viz slide „Legislativa...”
- § 45 vyhlášky č. 376/2011 Sb.:
 - odst. 2: Rozsah předkládané dokumentace ... musí odpovídat současným poznatkům o přípravku a obsahovat **veškeré informace týkající se přípravku** bez ohledu na to, zda jsou pro něj příznivé, nebo nepříznivé. Zejména ... o účinnosti, bezpečnosti a porovnání nákladů a přínosů spojených s použitím přípravku...
 - odst. 3: Strukturou dostupných KH se rozumí:
 - systematické přehledy,
 - výsledky meta-analýz,
 - výsledky RCT,
 - výsledky srovnávacích klinických studií,
 - výsledky sledování péče v podmínkách klinické praxe nejlépe v ČR,
 - výsledky dosud veřejně nepublikovaných studií, které jsou uvedeny v SPC
 - odst. 4: Žadatel předloží informace dle odst. 3 **v plném znění...**

Obchodní tajemství

- viz § 39f odst. 11 ZoVZP
- v případě nepublikovaných údajů (nastavení, průběh studie, metody vyhodnocení, tzv. *data on file*) je možno tato data předložit jako předmět obchodního tajemství (OT)
- za OT nelze označit vše
- publikované studie nelze označit za OT – jsou veřejně dostupné

Nepublikovaná evidence

Požadavky na kvalitu a předkládané informace jako u odborných publikací:

- **ZÁKLADNÍCH ÚDAJŮ O KLINICKÉM SLEDOVÁNÍ**
 - etapa a design klinického hodnocení, časový horizont sledování, místo sběru dat, počet pacientů, popis komparované a sledované intervence (dávkování, způsob podání)
- **POPULACE PACIENTŮ**
 - věk, pohlaví, etnická příslušnost, vstupní kritéria pacientů, komorbidita, předchozí a souběžně používaná terapie, délka od diagnostiky onemocnění, jeho závažnost a další charakteristiky, které jsou relevantní pro dané onemocnění
- **ÚČINNOSTI LÉČBY**
 - Odpověď na léčbu (primární, sekundární cíle sledování)
 - Údaje o mortalitě (analýza celkového přežití)
- **METODIKY STATISTICKÉHO VYHODNOCENÍ DAT**
 - postup a popis použitých statistických metod, postup zacházení s chybějícími hodnotami, popis cenzorování v analýze celkového přežití
- **ÚDAJŮ O BEZPEČNOSTI**
 - údaje o hlášení nežádoucích příhod
 - údaje o nutnosti léčby nežádoucích účinků (ambulantní/ hospitalizace)
- **DISKUZE**
 - diskuze nad výsledky a možnými limitacemi a jejich srovnání s dostupnou evidencí

Nastavení analýzy senzitivity NEF/BIA

- Má být uveden seznam zahrnutých ukazatelů a nastavení jejich rozmezí (jednocestná) nebo distribucí a vstupních parametrů (probabilistická) – požadavky součástí metodik
- Zařazení nákladů, změny dávkování, ověření vlivu utilit, časového horizontu, použitých sekvencí, scénáře s dočasně hrazeným komparátorem apod. může usnadnit průběh řízení
- Doporučená prezentace nastavení a výsledků (kromě grafů)

OWSA

Vstupní údaj	Průměr	Spodní mez	Horní mez	ICER 1	ICER 2
Náklad na 1 m.	20 000	16 000	24 000	320 000	640 000

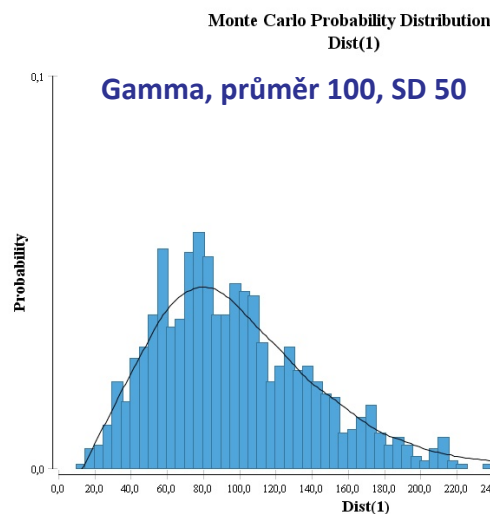
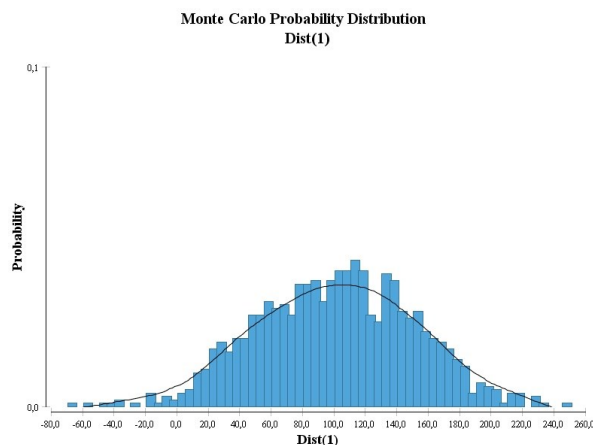
PSA

Vstupní údaj	Průměr	SE	alpha	beta	distribuce
Náklad na 1 m.	20 000	1 658	145,5	0,007	gamma

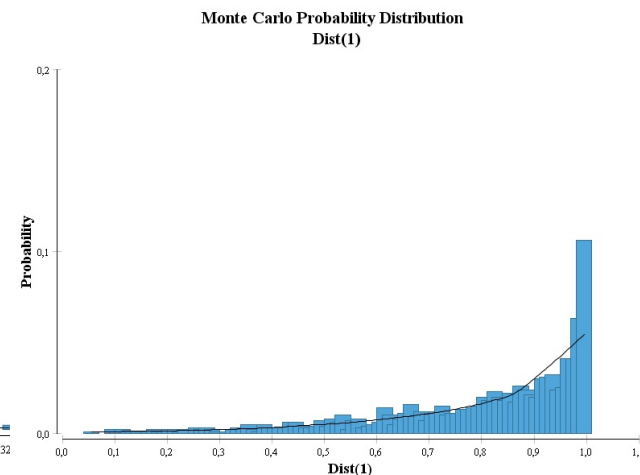
Probabilistická analýza senzitivity

- Založena na Bayesovské statistice a simulaci Monte-Carlo
- Pro jednotlivý pokus (iteraci) se náhodně vyberou hodnoty jednotlivých proměnných z nastavené distribuce definované parametry (často alfa a beta, nebo průměr a SE)
- Nejčastěji se používají distribuce:
 - gamma pro náklady (> 0)
 - beta pro pravděpodobnosti a utility (0-1)
 - normální pro demografické/biologické parametry
- Nastavení může ovlivnit výsledek analýzy senzitivity -> důležité uvést toto nastavení

Příklad: Normální, průměr 100, SD 50



Beta, průměr 0,8, SD 0,2



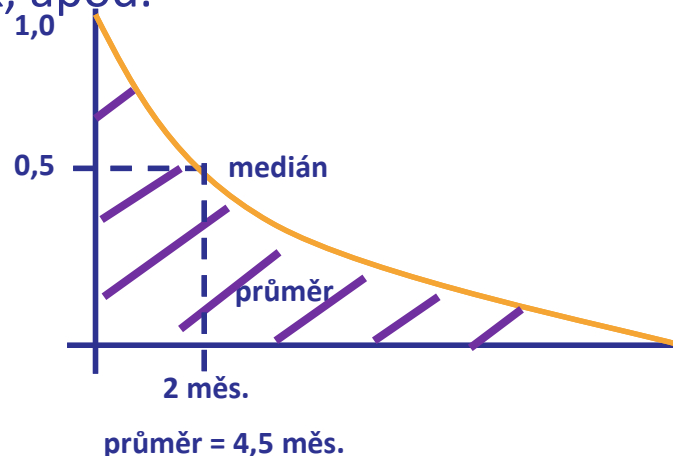
Medián vs. průměr ve FE analýzách

- Kdykoliv to lze, doporučuje se použití průměru
- Obvykle lépe popisuje celou kohortu (tzn. včetně odlehlých hodnot, na které se vydávají prostředky zdravotního pojištění)

Příklad použití mediánu / průměru

Medián vs. průměr u křivek přežití (průměr = plocha pod křivkou), doby podávání LP, počtu dávek, atd.

- při použití mediánu dochází častěji k podhodnocení nákladů/přínosů
- medián nepopisuje celou kohortu, průměr ano
- náklady i přínosy se generují v celé kohortě, pokud není omezen počet podaných dávek, apod.



Sekvence léčby

- Předkládá se základní scénář se sekvencemi léčby odpovídajícími klinické praxi
- Nejistota se zohlední v analýze senzitivity
- Zároveň je třeba předložit dodatečný scénář zohledňující pouze přínosy hodnocené intervence (bez použití sekvence léčby)
- Příklad:

Scénář 1		Scénář 2		Scénář 3	
Hodnocená int.	Komparátor	Hodnocená int.	Komparátor	Hodnocená int.	Komparátor
LP A	LP B	LP A	LP B	LP A	LP B
LP C	LP C	LP D	LP D	BSC	BSC
BSC	BSC	LP C	LP C	BSC	BSC

Extrapolace

- Potřeba extrapolace souvisí s volbou časového horizontu
- Kromě přežití (celkového, bez progresu, do vysazení léčby) se extrapolují i počty dávek LP, údaje o bezpečnosti, aj.
- Výběr způsobu extrapolace je třeba zdůvodnit a podložit „mezivýpočty“ a diskusí o očekávaném průběhu křivky
- Doporučuje se zvolit stejné způsoby extrapolace pro obě ramena analýzy, pokud neexistují důkazy pro odlišný postup
- Nejistota se hodnotí v rámci analýzy senzitivity (scénářů)

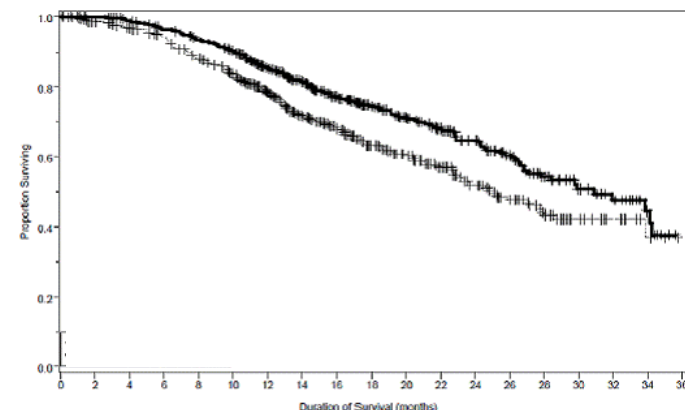
Extrapolace

Metody výběr vhodného modelu (distribuce)

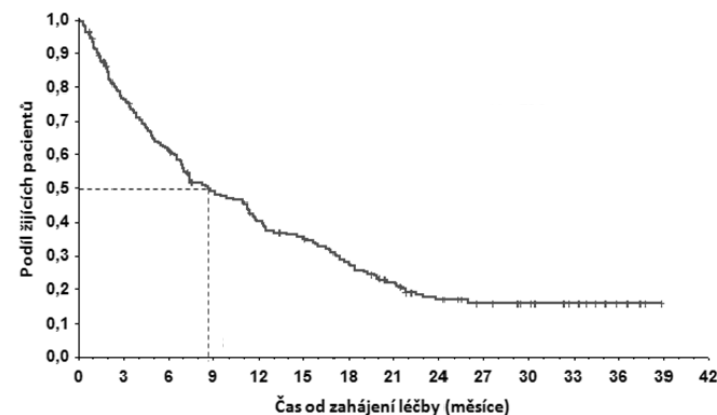
- Vizuální porovnání
- Informační kritéria (AIC, BIC)
- Log-cumulative hazard plots

Omezení:

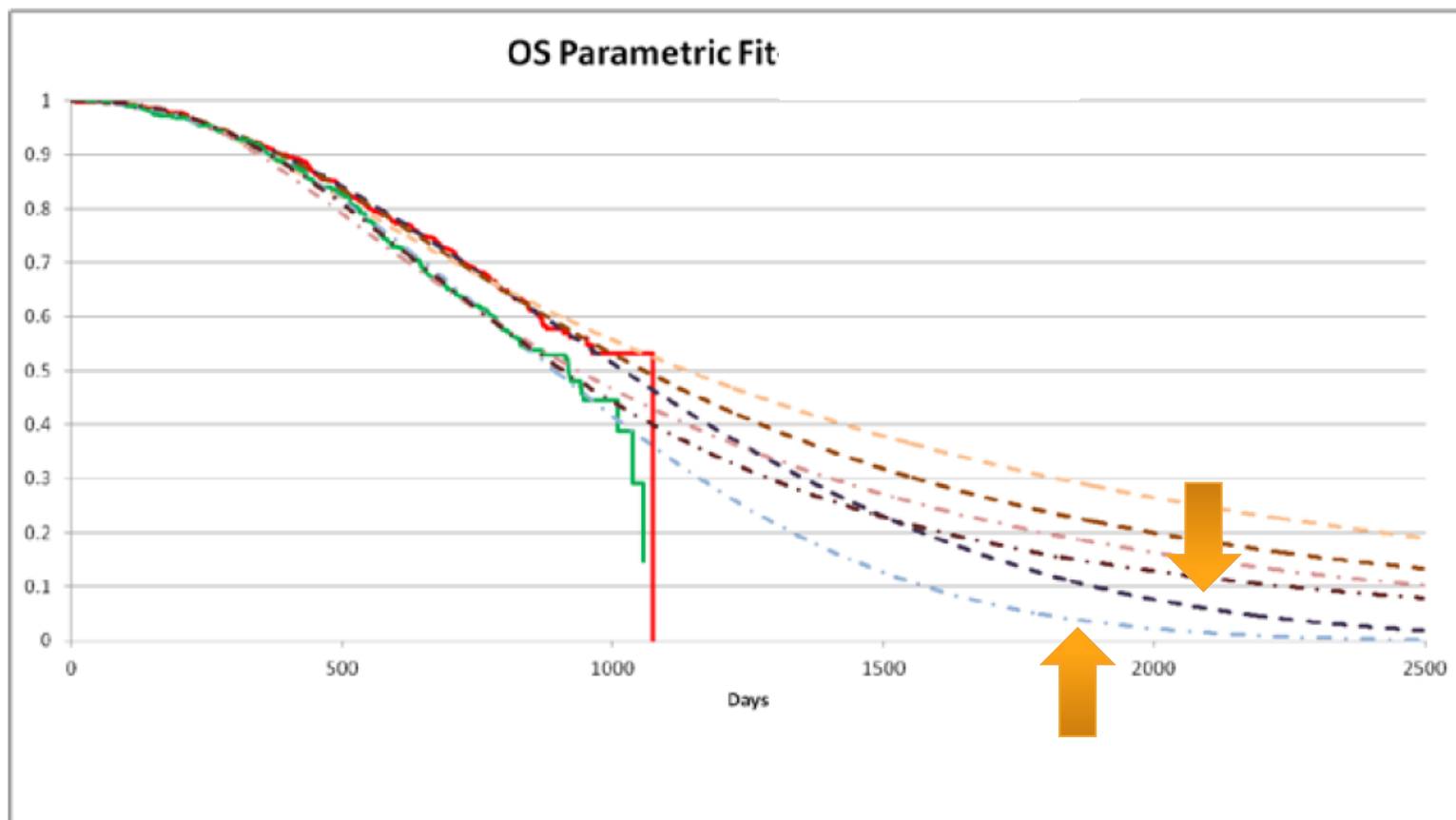
- hodnotí se přilnavost pouze k pozorovaným (= známým) datům
- pokud není znám téměř celý průběh křivky, je projekce zatížena nejistotou -> klinická validita a porovnání s externími údaji (studie jiných přípravků, očekávaný průběh onemocnění)
- nejistota klesá s délkou sledování/přiblížením křivky k ose x
- nejistota roste s neznalostí průběhu křivky a s masivním censorováním pacientů



Nejistota spojená s výběrem extrapolace klesá se znalostí průběhu křivky



Extrapolace – příklad



Podíl na trhu v BIA

- Vstupuje-li lék do oblasti, kde zatím není dostupná alternativa a existuje jeho vysoká potřeba, není bez dalšího odůvodnění přijatelné uvažovat pouze 10-20% penetraci
- Podobné platí, pokud je lék preferován

Prezentace výsledků

- Výsledek analýz musí být prezentován přehledně a podrobně
 - NEF: podrobné rozepsání nákladů, QALY a LYG podle stavů
 - BIA: tržní podíl v jednotlivých letech, počty pacientů, náklady; rozdělení na stav bez nové intervence a s ní

Příklad nepřezkoumatelného výsledku:

	LP 1	LP 2
Náklady (Kč)	3 215 215	1 256 548
QALY	2,1	1,8
ICER (Kč/QALY)	6 528 890	



Doporučená prezentace výsledků NEF

Scénář XXX			
Náklady	Hodnocená intervence	Komparátor 1	Rozdíl
Farmaceutické			
Symptomatická léčba			
Návštěvy lékaře			
Diagnostika			
Hospitalizace			
Nežádoucí účinky			
Léčba po progresi			
Celkem náklady			
QALY			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem QALY			
LYG			
Stav 1			
Stav 2			
Stav 3			
Celkem LYG			
ICER (Kč/QALY)			

Doporučená prezentace výsledků BIA

Rok		1	2	3	4	5
Počet pacientů						
Scénář bez XXX	Penetrace LP 1	0	0	0	0	0
	Penetrace LP 2					
	Penetrace LP 3					
	Penetrace LP 4					
	Náklady LP 1	0	0	0	0	0
	Náklady LP 2					
	Náklady LP 3					
	Náklady LP 4					
	Celkem (Kč)					
Scénář s XXX	Penetrace LP 1					
	Penetrace LP 2					
	Penetrace LP 3					
	Penetrace LP 4					
	Náklady LP 1					
	Náklady LP 2					
	Náklady LP 3					
	Náklady LP 4					
	Celkem (Kč)					
Čistý dopad na rozpočet (Kč)						

Shrnutí

- Požadavky na důkazy jsou popsány v legislativě
- Požadavky na kvalitu analýz jsou popsány v legislativě a metodikách Ústavu (= „reference case“)
- **Všechny důležité informace jsou tak žadatelům známy již při tvorbě analýz / před podáním žádosti**
- Některým výzvám k součinnosti je možné předejít, pokud jsou předkládány FE modely – doporučeno
- Požadavky Ústavu na analýzy jsou konzistentní a vyvíjí se v čase s ohledem na vědecké poznání v této oblasti (zaměstnanci Ústavu jsou zapojeni do mezinárodních aktivit a účastní se zahraničních školení a konferencí – je kladen důraz na odborné vzdělávání)



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