



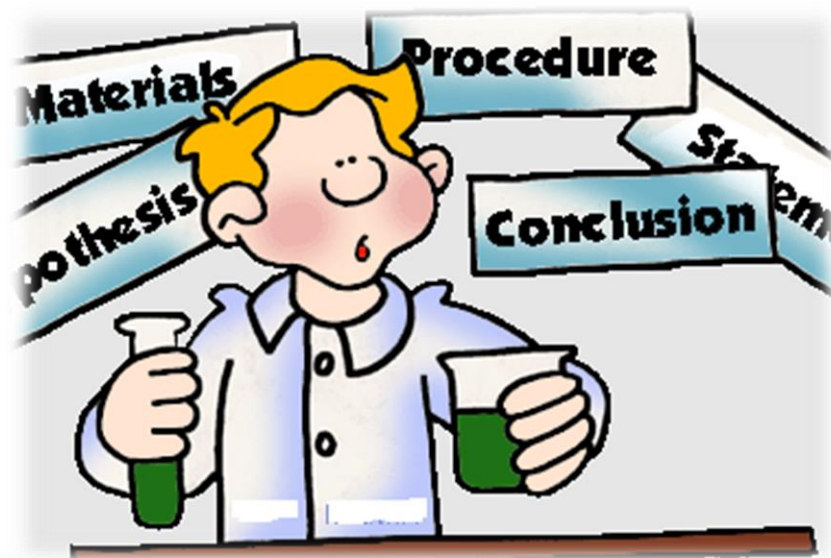
**DALŠÍ ZVÝŠENÁ ÚHRADA VERSUS BONIFIKACE
„FLAT“ ÚHRADA A MOŽNOST JEJÍHO (NE)UPLATNĚNÍ
NEMOCNIČNÍ VERSUS AMBULANTNÍ PODÁNÍ
VÝKLAD SMPC PRO ÚČELY STANOVENÍ ÚHRADY**

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Odbor hodnocení zdravotnických technologií
Oddělení hodnocení léčiv
Praha, 25. 10. 2021

Další úhrada versus bonifikace

Příklady z praxe

1. Glukagon
2. Železitá sůl karboxymaltosy



Legislativní rámec DZÚ

👁️ §39b odst. 11 ZoVZP

Ústav stanoví léčivému přípravku nebo potravině pro zvláštní lékařské účely vedle výše a podmínek úhrady odpovídající základní úhradě referenční skupiny i jednu další úhradu zvýšenou tam, kde je tato zvýšená úhrada vhodná na základě hodnocení léčivé látky, léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo lékové formy pro vybranou indikaci nebo pro určitou skupinu pacientů. Pro stanovení zvýšené úhrady se použijí ustanovení pro stanovení úhrad léčivých přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely obdobně.

👁️ §35 vyhlášky č. 376/2011Sb.

Rozhodne-li Ústav o stanovení zvýšené úhrady podle §39b odst. 11 zákona, rozhodne zároveň o omezení podle §34 (indikační omezení)

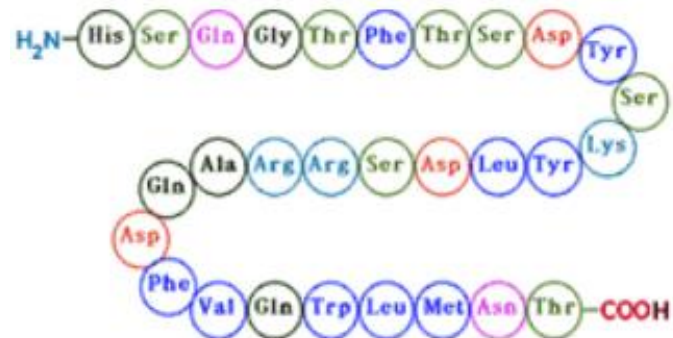
Legislativní rámec bonifikace

👁️ §25-§31 vyhlášky č. 376/2011 Sb.



👁️ S ohledem na účinnost (15 %; §27), s ohledem na bezpečnost (15 %; §28), s ohledem na součinnost (10 %; §29), s ohledem na lékovou formu (10 %; §30), ve veřejném zájmu (§31)

👁️ Bonifikace úhrady přípravku se sčítají. Výsledná úhrada přípravku s bonifikací podle ustanovení §27 až 30 nesmí být vyšší než 130 % úhrady takového přípravku vypočtené ze základní úhrady

Posuzovaná intervence: Glukagon H04AA01



| | |
|-------------------|--|
| Popis LP | Nová léková forma – nosní zásyp v jednodávkovém obalu |
| Indikace dle SmPC | Léčba závažné hypoglykémie u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 4 let s onemocněním DM |
| Cílová populace | ZÚ – pacienti v celém indikačním spektru dle SmPC DZÚ – Léčba závažné hypoglykémie u pacientů s <u>DMT1</u> |

| | | |
|--|--|--|
| Postavení v terapeutických doporučeních | První pomoc u pacientů s hypoglykemií po inzulinu | |
| Vhodný komparátor | Glukagon v lékové formě prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok určený k subkutánní nebo intramuskulární aplikaci | |
| Předložené klinické důkazy | <div style="text-align: center;">  </div> <p>Rickels et al., 2016 Sherr et al., 2016</p> | <div style="text-align: center;">  </div> <ul style="list-style-type: none"> • Obdobná účinnost a bezpečnost obou lékových forem • Potenciální výhoda ve snadnější aplikaci |

Referenční indikace: Terapie závažných hypoglykemických reakcí, které se mohou vyskytnout při podávání inzulinu pacientům trpícím DM

→ referenční LP pro stanovení ZÚ bylo možno použít i pro podskupinu pacientů, pro kterou bylo požadováno stanovení DZÚ (pac. DM1 a pac. DM2) v 1HZ **DZÚ**
NESTANOVENA

Nový návrh cílové populace pro DZÚ:

Léčba pacientů s DM1:

- 1) Děti a dospívající od 4 do 18 let
- 2) Dospělí s poruchou rozpoznávání hypoglykémie definované Clarkovým dotazníkem a/nebo pomocí GOLD skóre
- 3) Pac. s anamnézou závažné hypoglykémie vyžadující asistenci jiné osoby v posledních 12 měsících.
- 4) Pac., kteří dle záznamu z glukometru nebo glukózového senzoru strávili za poslední měsíc 10 % a více času v hypoglykemii pod 3,9 mmol/l
- 5) Gravidní pacientky

Shrnutí:

- 🕒 Účinnost, bezpečnost a klinické použití glukagonu ve formě prášku a rozpouštědla pro injekční roztok a ve formě nosního zásypu **OBDOBNÉ**
- 🕒 Potenciální výhoda glukagonu ve formě nosního zásypu by mohla spočívat v menší chybovosti při aplikaci (nicméně toto nebylo doloženo relevantními důkazy)
- 🕒 Úspěšnost aplikace obvykle záleží na schopnostech ošetřujícího, nikoli na schopnostech a charakteristikách samotného pacienta
- 🕒 Nebyla nalezena indikace, ani skupina pacientů, pro kterou by bylo možné stanovit DZÚ → **DZÚ NESTANOVENA**

Posuzovaná intervence: Železitá sůl karboxymaltosy (FCM) B03AC

| | |
|-------------------|---|
| Popis LP | RS 17/2 - léčiva k terapii anémií parenterální – trojmocné železo, ZÚ bez indikačního omezení, žádost o DZÚ |
| Indikace dle SmPC | Deficit železa, pokud jsou perorální přípravky neúčinné nebo nemohou být používány nebo existuje klinická potřeba rychlého přísunu železa |
| Cílová populace | DZÚ - Pacienti s chronickým srdečním selháním (CHSS) a nedostatkem železa bez ohledu na přítomnost anémie |

| Postavení v terapeutických doporučeních | i. v. železo nepatří do spektra standardní léčby CHSS, jedná se o doplňkovou léčbu přidružených komorbidit deficitu železa, či anémie | |
|---|---|--|
| Předložené klinické důkazy | klinické studie | stanovisko Ústavu |
| | Anker et al., 2009 | <ul style="list-style-type: none"> • Oproti placebo zlepšení symptomů a kvality života u pac. s CHSS • Akceptovatelný bezpečnostní profil • Přínos již 200 mg i. v. Fe vs. 500 mg FCM |
| | Ponikowski et al., 2015 | <ul style="list-style-type: none"> • Zlepšení funkční kapacity, symptomů, kvality života |
| | Anker et al., 2017 | <ul style="list-style-type: none"> • ↓ počtu hospitalizací oproti placebo |

Železo představuje vhodný doplněk ke standardní léčbě CHSS, avšak v klinické praxi je jeho dávkování individuální a hodnocená FCM nemusela být jedinou vhodnou intervencí k prosté suplementaci železa do organismu.

👁 Všechny LP z RS č. 17/2 hrazeny v léčbě deficitu železa v rámci ZÚ
→ DZÚ NESTANOVENA

👁 Vyjádření ČHS a ČKS ve prospěch stanovení DZÚ

👁 Nalezena skupina pacientů, u kterých, s ohledem na údaje v SmPC, není vhodné podat referenční LP z RS č. 17/2:

Pacienti s CHSS a nedostatkem železa (bez ohledu na přítomnost anémie), kteří jsou současně léčeni ACE inhibitory.



DZÚ STANOVENA

Shrnutí

Zvýšená úhrada (§39b odst. 11 ZoVZP)

☞ možnost, jak zohlednit klinicky významné odlišnosti mezi LP zařazenými do RS nebo do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP ve vztahu k vybrané indikaci nebo určité skupině pacientů

☞ Skupina pacientů, pro kterou je určena DZÚ je vždy definována podmínkami DZÚ. Jedná se o skupinu pacientů, u kterých není možné nebo vhodné použít referenční LP pro stanovení ZÚ

Bonifikace (§25 - §31 vyhlášky č. 376/2011 Sb.)

☞ vztahuje se k celé šíři hrazených indikací



Indikace nebo skupina pacientů vhodná pro stanovení DZÚ

Zvýšená úhrada x bonifikace

| | Zvýšená úhrada | Bonifikace |
|--|--|--|
| Legislativa | Zákon o VZP | Vyhláška č. 376/2011 |
| Řešení klinicky významných odlišností mezi LP zařazenými do RS nebo skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných LP | Hodnocení LL, LP, PZLÚ nebo lékové formy obecně pro vybranou indikaci nebo pro určitou skupinu pacientů | Hodnocení účinnosti, bezpečnosti, součinnosti k léčbě, lékové formy či veřejného zájmu probíhá dle jasně definovaných požadavků ve vyhlášce |
| Referenční indikace/indikační omezení | Stanovena další referenční indikace specifikující blíže indikaci nebo skupinu pacientů, pro které je stanovena zvýšená úhrada - promítne se do indikačního omezení DZÚ | Není stanovena další referenční indikace, nemá vliv na indikační omezení |
| Způsob stanovení | LP splňující podmínky DZU se referencují společně | JUHR daných LP se navýší o stanovenou výši bonifikace |
| Prokázání nákladové efektivity | ANO | ANO |

„Flat“ úhrada a možnost jejího (ne)uplatnění

Příklady z praxe

1. Dulaglutid
2. Lurasidon



stanovení úhrady dle § 20 odst. 2
vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Legislativní rámec:

§20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb

👁 Postup podle §18 a 19 se dále nepoužije u přípravků nezařazených do referenční skupiny, jejichž cena výrobce podléhá regulaci stanovením maximální ceny a je stejná pro všechny síly přípravku hrazené ze zdravotního pojištění. V takovém případě se úhrada stanoví ve stejné výši pro všechny síly posuzovaného přípravku tak, aby poměr úhrady k ceně přípravku byl konstantní.

Posuzovaná intervence: Dulaglutid A10BJ05

| | |
|---|---|
| Popis LP | Uplatnění „flat pricing“ v ZÚ a DZÚ pro síly 0,75mg, 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg dle § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. - ve stejné výši pro všechny síly. |
| Indikace dle SmPC | <ul style="list-style-type: none"> ZÚ i DZÚ žádána v rozsahu registrovaných indikací |
| <ul style="list-style-type: none"> Cílová populace | <p>ZÚ</p> <ul style="list-style-type: none"> v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureou nebo v kombinaci s thiazolidindiony <p>DZÚ</p> <ul style="list-style-type: none"> v kombinaci s MET a SU u pacientů s DMT2 selhávajících na léčbě PAD s hodnotou BMI 30 nebo vyšší v kombinaci s bazálním analogem inzulínu (\pm PAD) u pacientů s DMT2 selhávajících na léčbě bazálním analogem inzulínu + PAD |

| | | |
|--|---|---|
| Postavení v terapeutických doporučeních | Agonisté GLP1: preferovaná antidiabetika z důvodu nízkého rizika hypoglykemie a pozitivního vlivu na tělesnou hmotnost. | |
| Vhodný komparátor | 9/5 - léčiva k terapii diabetu, léčiva ovlivňující inkretinový systém | |
| Předložené klinické důkazy |  |  |
| | Frias et al., 2021 | Prokázána obdobná účinnost, bezpečnost a použití v klinické praxi dulaglutidu 3 mg nebo 4,5 mg jako dulaglutidu 1,5 mg. |

- ☞ ustanovení § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. lze použít pouze u LP **nezařazených do referenční skupiny**
- ☞ **dulaglutid zařazen do referenční skupiny č. 9/5** (léčiva k terapii diabetu, léčiva ovlivňující inkretinový systém) + v rámci DZÚ jsou LP s obsahem dulaglutidu terapeuticky zaměnitelné s LP s obsahem exenatidu, liraglutidu a semaglutidu → **při kalkulaci výše úhrady nelze uplatnit postup podle ustanovení § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.**



nemožnost uplatnění „flat“ úhrady



Posuzovaná intervence: Lurasidon N05AE05

| | |
|-------------------|---|
| Popis LČ | Stanovení DZÚ pro síly 18,5 mg, 37 mg a 74 mg dle § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. ve stejné výši pro všechny síly. |
| Indikace dle SmPC | <ul style="list-style-type: none">DZÚ žádána v rozsahu registrovaných indikací |
| Cílová populace | <ul style="list-style-type: none">ZÚ: léčba schizofrenie u dospělých pacientůDZÚ: další linie léčby schizofrenie <p>a) při nesnášenlivosti předchozí léčby alespoň dvěma antipsychotiky 2. generace a/nebo u již léčených pacientů atypickými antipsychotiky s prokázanou obezitou (BMI > nebo = 30) a/nebo při průkazu vzniku inzulínové rezistence, diabetu či dyslipidémie</p> <p>b) při nemožnosti užívat risperidon z důvodu výskytu závažné hyperprolaktinémie.</p> |

| | | |
|--|--|--|
| Postavení v terapeutických doporučeních | RS č. 84/1: antipsychotika – antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů | |
| Vhodný komparátor | ZÚ – RS č. 84/1 (risperidon, paliperidon, ziprasidon); ZvÚ ziprasidon | |
| Předložené klinické důkazy | <div data-bbox="498 568 1014 639" data-label="Text"> <p>klinické studie</p> </div> | <div data-bbox="1199 568 1715 639" data-label="Text"> <p>stanovisko Ústavu</p> </div> |
| | <p>Potkin et al., 2011 Citrome et al., 2012</p> <p>Leucht et al., 2013 (metaanalýza)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • lurasidon v zásadě terapeuticky zaměnitelný s léčivou látkou ziprasidon resp. risperidon • bez vlivu na metabolické parametry, bez zvyšování těl. hmotnosti a hodnot prolaktinu |

Lurasidon:

- ☉ s výhodou u poruch metabolismu glycidů a lipidů a u pacientů s klinicky významnou hyperprolaktimémií po risperidonu
- ☉ referenční indikace pro DZÚ: **léčba schizofrenie v další linii léčby**
- ☉ **zařazen do referenční skupiny č. 84/1** (antipsychotika – antagonisté serotoninových a dopaminových receptorů + v rámci DZÚ v požadovaných indikacích terapeuticky zaměnitelný se ziprasidonem → **ZÚ i DZÚ stanovena dle předchozí revize RS č. 84/1**



nemožnost kalkulace výše úhrady

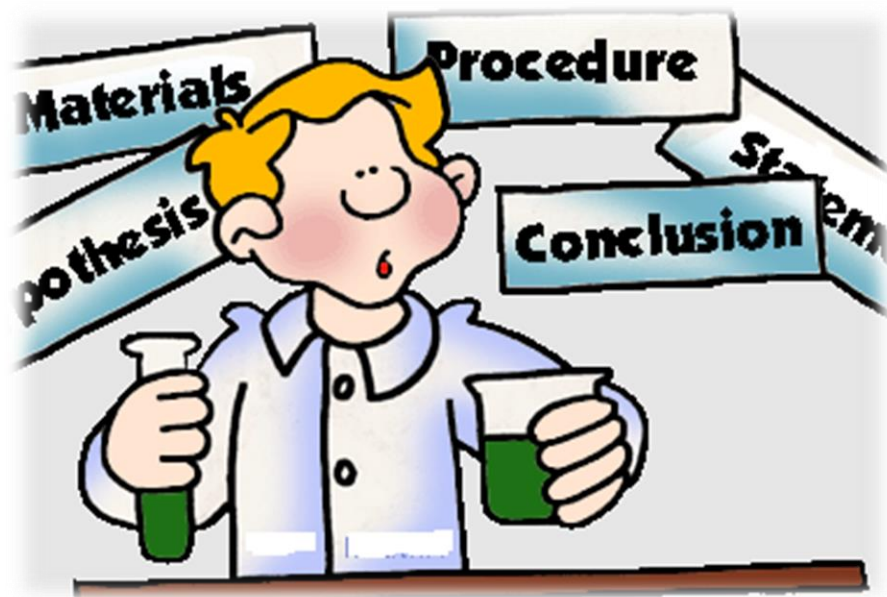
podle ustanovení § 20 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb.



Nemocniční versus ambulantní podání

Příklady z praxe

1. Trazodon
2. Loxapin



Legislativní rámec:

- ☉ Ústav stanoví výši a podmínky úhrady pouze u léčivých přípravků určených k ambulantnímu použití.
- ☉ Pokud je léčivý přípravek určen výlučně pro použití v ústavní péči, Ústav navrhne léčivému přípravku podle ustanovení § 15 odst. 9 písm. c) a dle ustanovení § 15 odst. 5 poslední věty zákona o veřejném zdravotním pojištění úhradu nepřiznat.
- ☉ Dle ustanovení § 15 odst. 5 ZoVZP se *„ze zdravotního pojištění při poskytování lůžkové péče plně hradí léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, individuálně připravované léčivé přípravky, radiofarmaka, transfúzní přípravky, zdravotnické prostředky, léčivé přípravky pro moderní terapii a tkáně a buňky, v provedení nejméně ekonomicky náročném, v závislosti na míře a závažnosti onemocnění, a pojištěnec se na jejich úhradě nepodílí“.*

Posuzovaná intervence: Trazodon TBL NOB o síle 150 mg

| | |
|-------------------|---|
| Popis LČ | Stanovení MC/VaPÚ, léková forma s okamžitým uvolňováním |
| Indikace dle SmPC | Léčba těžké depresivní epizody u dospělých |
| Cílová populace | Dospělí pacienti s těžkou depresivní epizodou |

| | |
|--|---|
| Postavení v terapeutických doporučeních | Léčba deprese Sedativní účinek (depresivní poruchy s úzkostí a poruchami spánku) |
| Vhodný komparátor | trazodon s řízeným uvolňováním (podání večer, 150-300mg) |

Klinická praxe – IR formy pro dosažení plného antidepressivního účinku u těžkých depresí nutné podávat trazodon v dávce 300 – 600 mg denně v několika denních dávkách, indukce nežádoucích účinků, špatná adherence k léčbě.

SmPC – dávky nad 300 mg lze podávat pouze za hospitalizace

→ POUŽITÍ POUZE PŘI ÚSTAVNÍ PÉČI POD DOHLEDEM ZDRAVOTNICKÉHO PRACOVNÍKA



STANOVENÍ MC/ÚHRADA NEPŘIZNÁNA

Posuzovaná intervence: Loxapin

| | |
|-------------------|--|
| Popis LČ | Stanovení MC/VaPÚ, nová léková forma pro inhalační podání |
| Indikace dle SmPC | Rychlá kontrola mírné až střední agitovanosti u dospělých pacientů se schizofrenií nebo bipolární poruchou (antipsychotikum) |
| Cílová populace | Spolupracující pacienti s mírnou až střední agitovaností provázející schizofrenii nebo bipolární afektivní poruchu |

Pro podání úplné dávky nutné správné použití inhalátoru.

Z předložené klinické dokumentace nebylo patrné, zda do klinických studií byli zařazeni kromě hospitalizovaných pacientů i ambulantní.

SmPC – LP podat pouze v nemocničním zařízení pod dohledem zdravotnického pracovníka!

Riziko bronchospasmu, je zapotřebí mít k dispozici bronchodilatační léčbu (betaagonista s krátkodobým účinkem).

Odborná společnost potvrdila možnost podání pouze v ústavní péči.



STANOVENÍ MC/ÚHRADA NEPŘÍZNÁNA

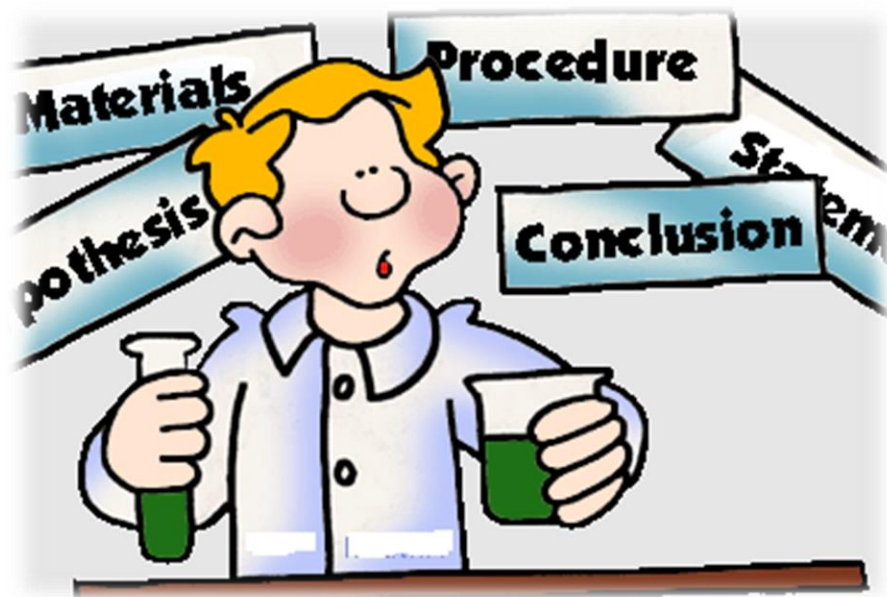
Shrnutí

- ☉ Dle ustanovení § 15 odst. 5 ZoVZP se „ze zdravotního pojištění při poskytování lůžkové péče plně hradí léčivé přípravky a potraviny pro zvláštní lékařské účely, individuálně připravované léčivé přípravky, radiofarmaka, transfúzní přípravky, zdravotnické prostředky, léčivé přípravky pro moderní terapii a tkáně a buňky, **v provedení nejméně ekonomicky náročném, v závislosti na míře a závažnosti onemocnění, a pojištěnec se na jejich úhradě nepodílí**“.
- ☉ Nepřiznání úhrady na základě ustanovení § 15 odst. 9 písm. c) v návaznosti na ustanovení § 15 odst. 5 ZoVZP

Výklad SmPC pro účely (ne)stanovení úhrady

Příklady z praxe

1. Dinutuximab
2. Glatiramer acetát



Posuzovaná intervence: Dinutuximab

| Popis LČ | Orphan drug |
|---|--|
| Indikace dle SmPC/ Cílová populace | <ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="653 762 1769 1033">• Léčba pacientů s vysoce rizikovým neuroblastomem ve věku od 12 měsíců, kterým byla předtím podávána indukční chemoterapie, na kterou alespoň částečně reagovali, po níž následovala myeloablativní terapie a transplantace kmenových buněk<li data-bbox="653 1105 1644 1200">• Léčba pacientů s anamnézou relabujícího nebo refrakterního neuroblastomu |

- ☉ SmPC – Podání LP je omezeno pouze na zdravotnická zařízení a musí probíhat pod dohledem lékaře se zkušenostmi s onkologickou léčbou v zařízení, ve kterém jsou okamžitě dostupné veškeré resuscitační služby
- ☉ Žádost o stanovisko ČOS týkající se podmínek ambulantního podávání a zkušeností s tímto režimem → BEZ ODPOVĚDI

SmPC představovalo jednoznačně formulovaný podklad o výhradně hospitalizačním podání LP



STANOVENÍ MC/ÚHRADA NEPŘIZNÁNA

Posuzovaná intervence: Glatiramer acetát

| | |
|-------------------|---|
| Popis LČ | RS 69/3, změna VaPÚ, rozšíření indikačního omezení |
| Indikace dle SmPC | Léčba relabujících forem roztroušené sklerózy (RS) |
| Cílová populace | LP hrazen mj. u pacientů s relaps remitentní RS Rozšíření populace o možnost použití LP jako první volby u pacientek, které jsou ve fertilním věku a plánují otěhotnět, jsou těhotné nebo kojí |

Podmínky úhrady léčivých přípravků s obsahem glatimer acetátu:

S

P: Interferon beta 1a, interferon beta 1b, pegylovaný interferon beta 1a a glatiramer acetát jsou hrazeny:

1) pro léčbu pacientů s jedinou demyelinizační příhodou a aktivním zánětlivým procesem, která byla natolik závažná, že k léčbě bylo nutno podat vysokodávkované kortikoidy (methylprednisolon v denní dávce 500 – 1000 mg či ekvivalent, celková dávka 3 – 5 g). U těchto pacientů byla vyloučena jiná možná diagnóza a bylo u nich stanoveno vysoké riziko klinicky definitivní roztroušené sklerózy.

2) pro léčbu pacientů s jistou diagnózou atakovité formy roztroušené sklerózy mozkomíšní v remitentním stadiu choroby, pokud je přítomna vysoká aktivita choroby (2 dokumentované a léčené relapsy za 2 roky), a invalidita nepřesahuje stupeň 4,5 EDSS.

Léčba je ukončena při neefektivitě (2 těžké relapsy, zvýšení EDSS skóre mimo ataku o 1,0 stupeň za 12 měsíců, ztrátě schopnosti chůze). Při intoleranci, nežádoucích účincích nebo nedostatečné účinnosti této léčivé látky je možné pacienta převést na léčbu jinou léčivou látkou první linie léčby RRRS.

- ☉ Dle platných SmPC LP s obsahem glatimer acetátu podání v průběhu těhotenství a při kojení nevyklučují
- ☉ Doporučené postupy – obecně se u pacientek s RS doporučuje těhotenství plánovat. Pacientky při léčbě glatiramer acetátem mohou otěhotnět i kojit, vyžaduje-li stav matky nepřerušovat léčbu.

Současné podmínky úhrady nevyklučují použití u těhotných a kojících pacientek, výběr léčby je v kompetenci ošetřujícího lékaře



Úprava indikačního omezení v této části NEPROVEDENA

Shrnutí:

O stanovení výše a podmínek úhrady nerozhodují jen dostatečné klinické a farmakoekonomické důkazy, ale také informace o možnosti či nemožnosti ambulantního podání uvedené v SmPC posuzovaných přípravků.

Možnost ambulantního podání by měla být potvrzena odbornou společností.





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