



Vybrané aspekty klinického hodnocení ve správních řízeních

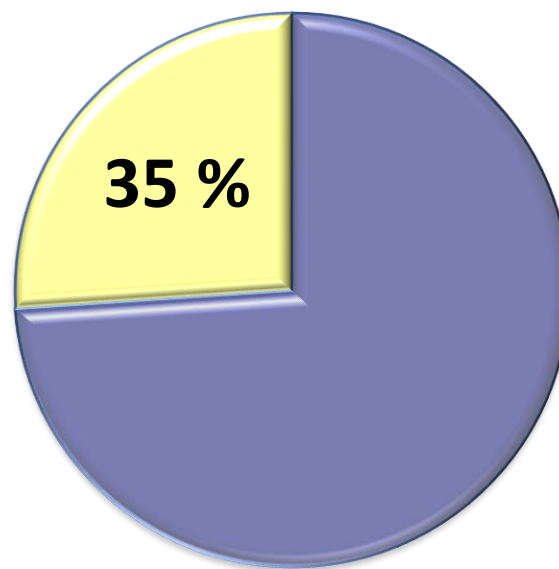
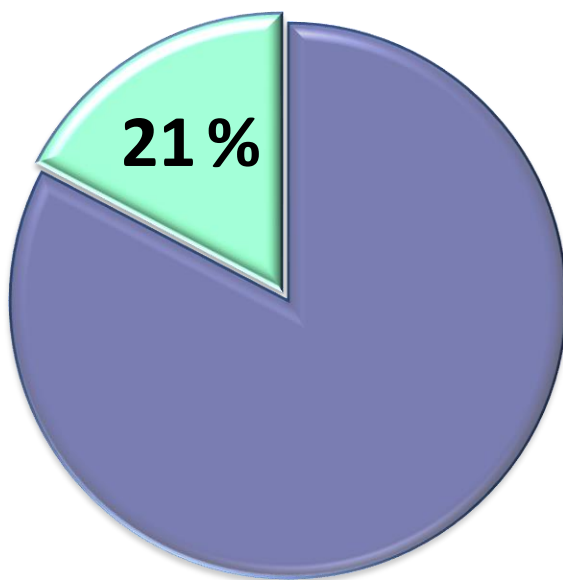
Oddělení hodnocení léčiv

Seminář sekce CAU, Praha, 1.6.2022

Proces základního hodnocení klinické části

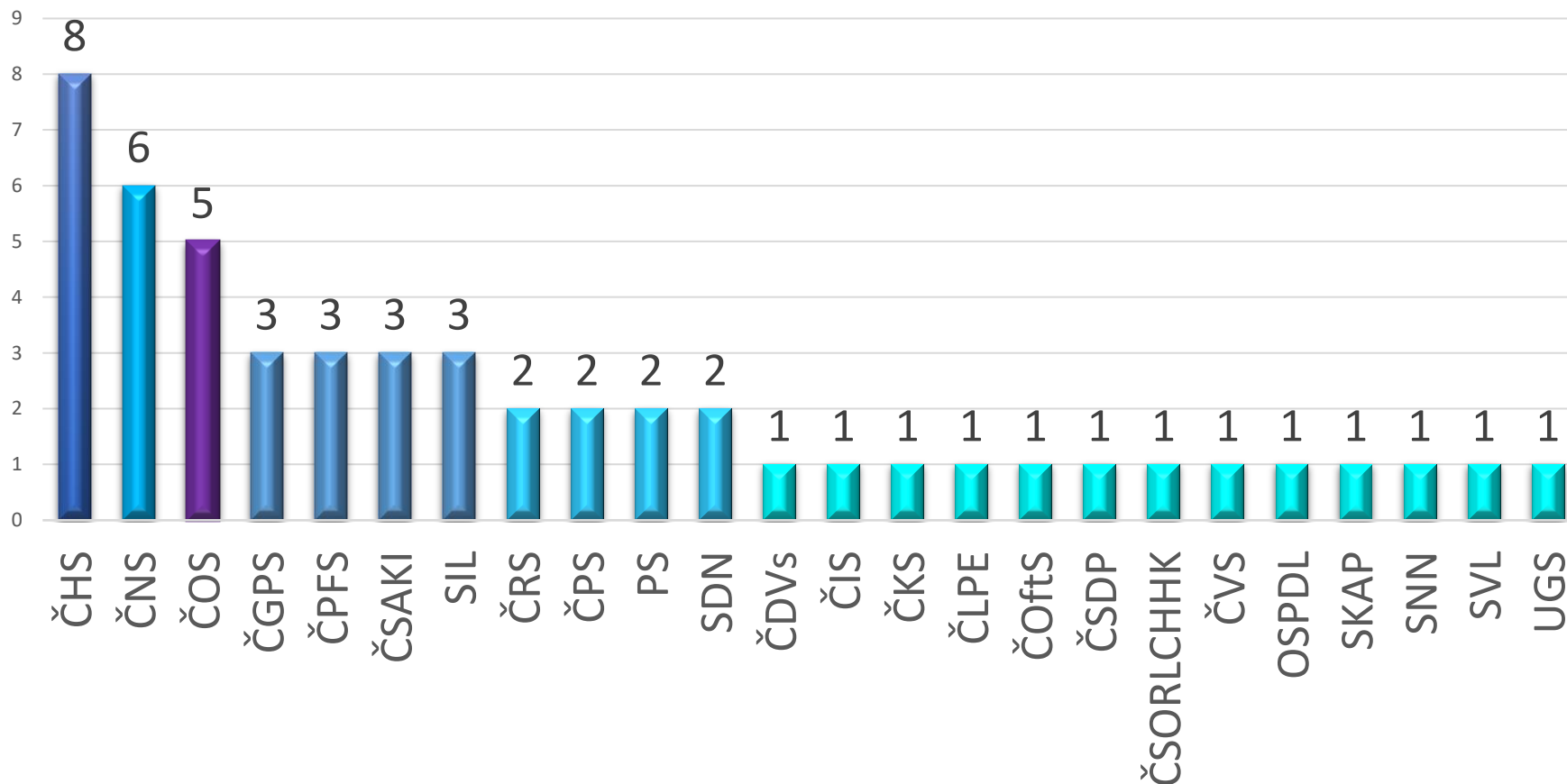


Výzvy k součinnosti za období 01/21 – 03/22

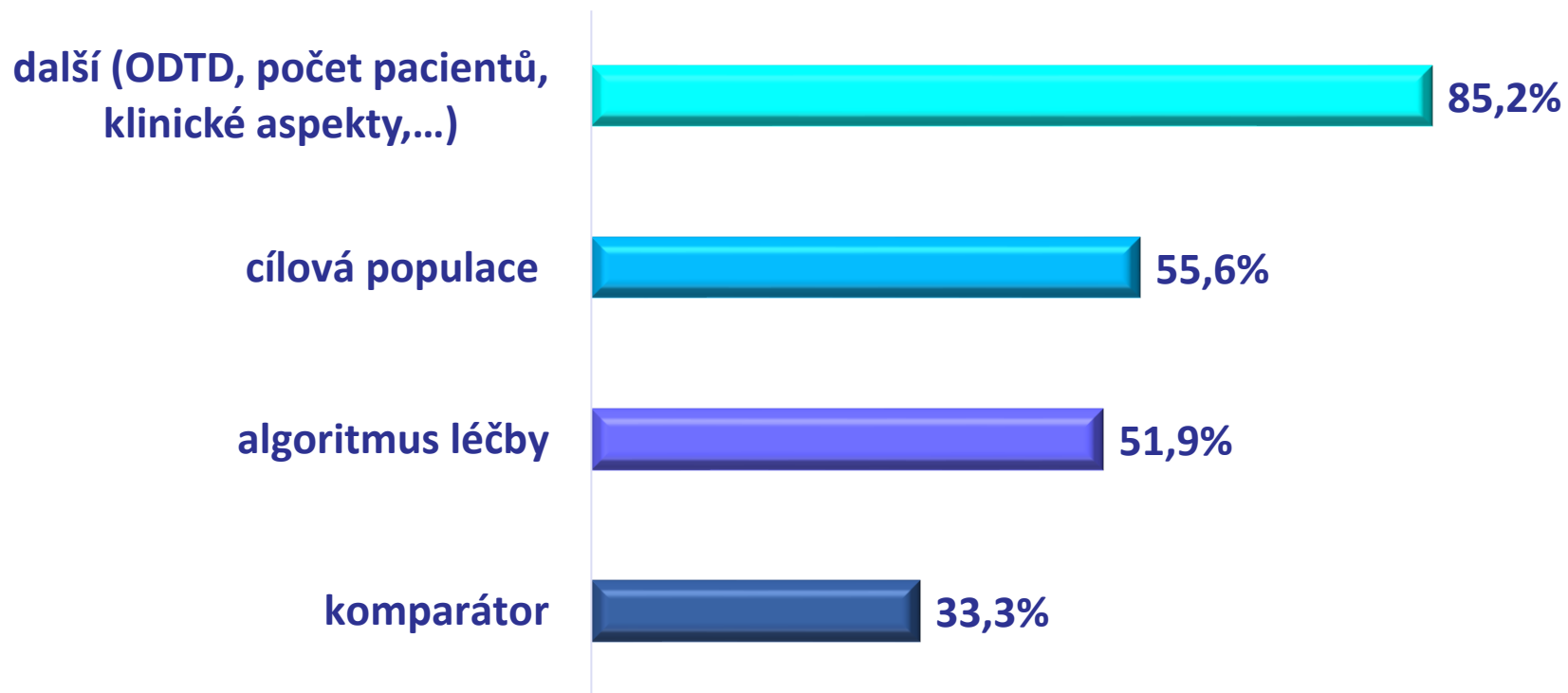


 **problematika cílové populace**  **problematika komparátoru**

Počet žádostí o odborná stanoviska (období 01/21 – 03/22)



Nejčastější dotazy v žádostech o stanovisko OS (období 01/21 – 03/22)



Klíčové aspekty hodnocení

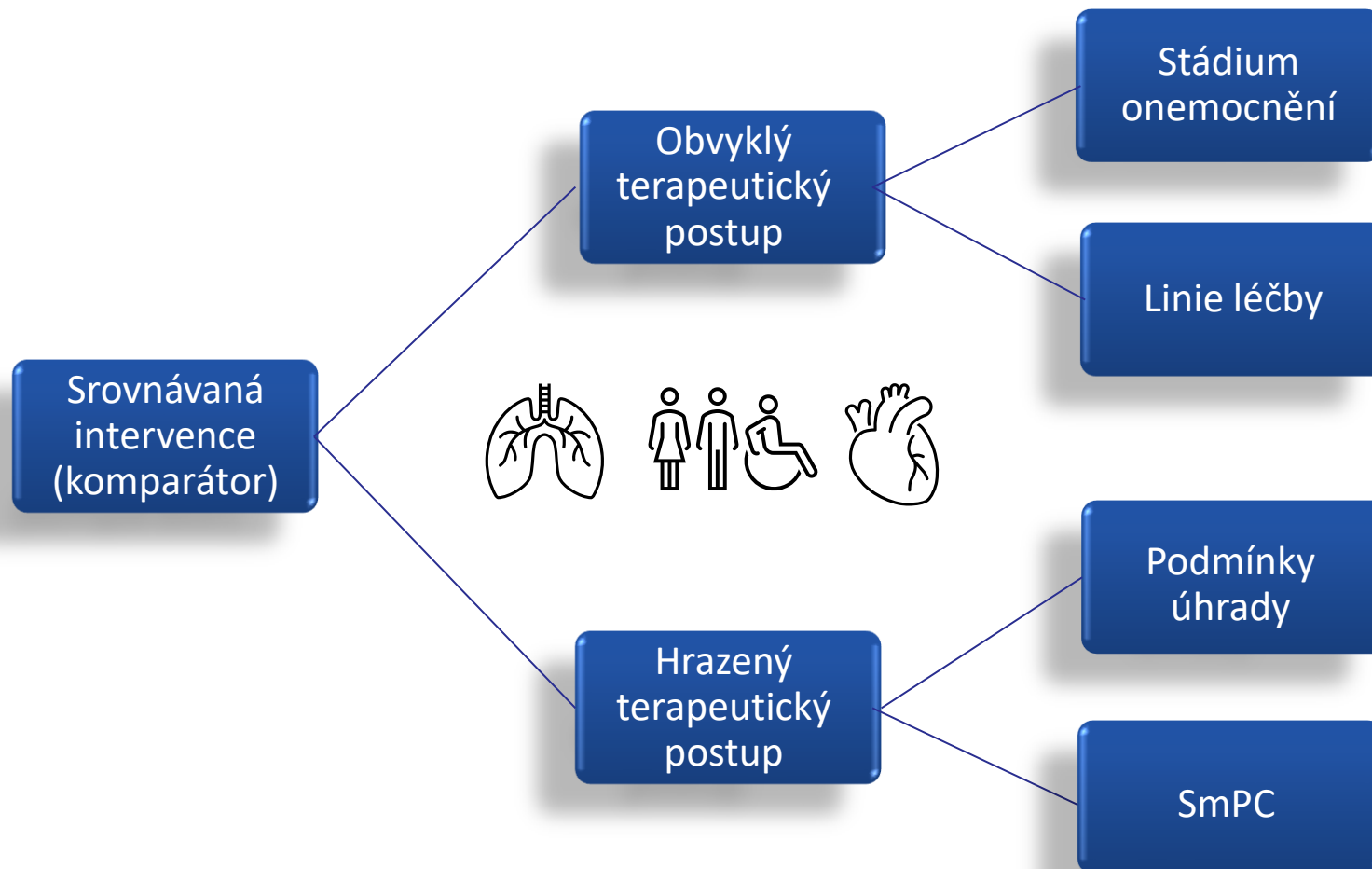
 Cílová populace



 Komparátor



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 a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

§ 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: ulipristal

**Původní
podmínky
úhrady**

Léčba myomatózy spojené s poruchou fertility nebo její těžké formy vyžadující předoperační redukci nálezu

**Návrh na
rozšíření:**

intermitentní léčba děložních myomů

r. 2020 EMA – pozastavení registrace z důvodu přehodnocení rizika možnosti poškození jater

 **nevhodné použití u předoperační léčby středně závažných až závažných příznaků onemocnění děložními myomy**

nové znění SmPC: pouze intermitentní léčba děložních myomů

Limitace	Předoperační léčba (off label)	• klinické přínosy předoperační léčby – omezené • limitace na 1 léčebný cyklus před operací • existence alternativ krátkodobé předoperační léčby
	Intermitentní léčba myomů	• nepředložení FEA



👁 Zamítnutí na základě ustanovení § 15 odst. 6 písm. b) ZoVZP
v indikaci léčby myomatóz v předoperační léčbě

➡ použití z odborného hlediska nevhodné

👁 Zamítnutí žádosti na základě ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP
v indikaci intermitentní léčby myomů

➡ nesplnění podmínky účelné terapeutické intervence

Indikace: diabetická polyneuropatie LL: kyselina thioktová p.o.

Cílová
populace:

Pacienti s parestezií při diabetické polyneuropatii

DP

Nejvyšší doporučení pregabalin a gabapentin
rozpor v zahraničních doporučení – nízká úroveň důkazů pro kys.
tioktovou

Komparátor:

pregabalin, gabapentin, TCA

Limitace

- nedostatek validních dat pro dlouhodobou léčbu
- malý počet pacientů
- v případě parestézií nebyla zjištěna signifikantní významnost
- absence průkazu klinicky významně vyšší účinnosti oproti placebu a vyšší účinnosti oproti placebu při dlouhodobém podávání



👁 Nepřiznání úhrady, neboť předmětné léčivé přípravky **nemají** pro žadatelem navrženou skupinu pacientů **dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti**



**Zamítnutí žádosti na základě ustanovení § 15 odst. 6 písm. c)
ZoVZP**

→ zpětvzetí žádosti

Indikace: karcinom plic LL: krizotinib

Cílová
populace:

Pacienti s ROS-1 pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic

Komparátor:

entrektnib

Limitace

- účinnost a bezpečnost podložena prospektivními i retrospektivními studiemi
- ALE limitovaný počet pacientů s ROS-1 translokací – malá robustnost dat
- absence kontrolované randomizované studie s komparátorem
- doložení nepřímého srovnání s limitacemi:
 - heterogenita dat
 - odlišný způsob hodnocení ORR (surrogate marker)
 - absence hodnocení bezpečnosti u pacientů s CNS metastázemi
 - **↓ účinnost a bezpečnost krizotinib vs. entrektnib**
 - rozptyl hodnot PFS, srovnání OS



👁 Nepřiznání úhrady, neboť předložené **důkazy** pro posuzovanou indikaci a populaci pacientů nelze z hlediska splnění podmínek **účelné terapeutické intervence považovat za dostatečné** pro přiznání trvalé úhrady ze zdravotního pojištění



Zamítnutí žádosti na základě ustanovení § 15 odst. 6 písm. d) ZoVZP

→ zpětvzetí žádosti

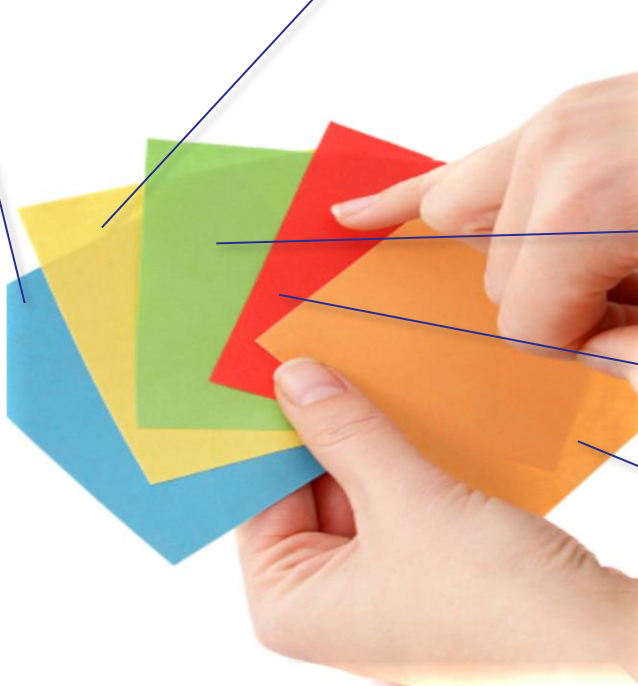
Pohled klinického hodnotitele

- 👁 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?

Výběr komparátoru v praxi

HVLP

IPLP



nefarmakologická
intervence

více možných
komparátorů

PROXY
komparátor

Komparátor – „standardní,, HVLP

Indikace: Parkinsonova nemoc LL: opikapon

Cílová
populace:

Pacienti určení k léčbě pozdních hybných komplikací Parkinsonovy nemoci za podmínky podávání opikaponu v kombinaci s levodopou.

DP

Substituce dopaminu – levodopa, případně agonisté dopaminu

Lék 1. volby – **entakapon**, lze jej nasadit již v době prvních fluktuací a zkráceného trvání účinku dávek levodopy

Lék 2. volby - **tolkapon**

Léčivé přípravky s obsahem entakaponu (N04BX02) a tolkaponu (N04BX01) jsou zařazeny do referenční skupiny č. 82/3 (antiparkinsonika, inhibitory COMT, p. o.) dle vyhlášky č. 384/2007 Sb.



vhodné komparátory

Více komparátorů pro různé subpopulace

Indikace: roztroušená skleróza LL: okrelizumab

**Cílová
populace:**

Pacienti s RRRS s EDSS skóre do 5,5 s aktivní formou choroby a s významnou aktivitou na MRI a přítomností T1 Gd+ léze a/nebo infratentoriální léze a/nebo spinální léze

Subpopulace	Komparátor
pacienti s RRRS se 2 atakami/1 rok a s EDSS do 4,5	IFNB, pegylovaný IFNB, GA, teriflunomid, DMF
pacienti s RRRS se 2 atakami/2 roky a s EDSS do 4,5	teriflunomid, DMF
pacienti naivní imunomodulační terapii s RRRS s 1 atakou/rok	placebo
pacienti s EDSS skóre 5-5,5	placebo, DMF
pacienti předléčení imunomodulační terapií v 1. linii s výskytem 1 lehké ataky/rok (laterální switch v rámci 1. linie)	IFNB, pegylovaný IFNB, GA, teriflunomid, DMF

Komparátor – HVLP + IPLP

Indikace: Infekce močových cest LL: pivmecilinam

Cílová
populace:

Pacienti s nekomplikovanými infekcemi dolních močových cest
vyvolanými patogeny citlivými na mecilinam

DP

Nekomplikované cystitidy

Zahraniční DP: fosfomycin (nehrazen v ČR), pivmecilinam, nitrofurantoin
Stanovisko ČUS a SKAP: lék volby **nitrofurantoin**



👁 Nitrofurantoin (100 mg) dovážen do ČR v rámci specifického léčebného programu

👁 Existence jiné hrazené alternativy: nitrofurantoin 50 mg ve formě IPLP



Dle vyjádření OS je dávka 50 mg vhodná pro populaci pacientů,
pro které není vhodná dávka 100 mg



obě síly vhodným komparátorem

Komparátor – IPLP

Indikace: infantilní hemangiom LL: propranolol p.o. roztok

Cílová
populace:

Pacienti (novorozenci, kojenci) se závažným proliferujícím infantilním hemangiomem vyžadujícím systémovou terapii

DP

- kortikosteroidy, interferon α , vinkristin
- v praxi propranolol připravovaný magistraliter (sirup, kapsle, kapky)
ČDS, ČOS – podle mezinárodních guidelines léčba propranololem lékem volby, avšak pro pacienty většinou nedostupná



Zohledňování faktorů



- pediatrická populace, závažná forma onemocnění
- LF: stabilita, vstřebávání, compliance, titrace, ↓ předávkování
- nahraditelnost, ale možná lepší bezpečnost u nejmenších dětí do 1 roku



- vyšší náklady
- nezanedbatelný dopad na rozpočet
- nahraditelnost IPLP

Nefarmakologická intervence

Indikace: aktinická keratóza

LL: 5-fluorouracil

Cílová
populace:

Pacienti s nehyperkeratotickou, nehypertrofickou aktinickou keratózou (stupeň I a II dle Olsena) na obličeji, uších a/nebo v kapiliciu (kštici)

DP

Invazivní metody: chirurgická excize, kryoterapie, kyretáž, dermabraze

Farmakologická léčba: 5% imichimod (4-8 lézí po kryoterapii)

Subpopulace	Komparátor
5-8 lézí na ploše menší nebo rovno 25 cm ² bez kryoterapie	kryoterapie
9 a více lézí ploše menší nebo rovno 25 cm ²	kryoterapie
5 a více lézí na ploše větší než 25 cm ²	kryoterapie

Více možných komparátorů

Indikace: karcinom ledviny

LL: kabozantinib

Cílová
populace:

Naivní pacienti s pokročilým světlobuněčným karcinomem ledviny se střední/špatnou prognózou

DP

sunitinib, pazopanib, temsirolimus (pac. se špatnou prognózou),
kombinace **bevacizumab + interferon α** (střední riziko, minoritní použití)

Reg. studie: ↑ účinnost kabozantinib vs. sunitinib v parametru PFS

- ☞ sunitinib nehrazen u pac. se špatnou prognózou
- ☞ temsirolimus hrazen u pac. se špatnou prognózou

ALE



minoritní zastoupení této subpopulace v reg. studii i klinické praxi

➡ nepřímé srovnání s temsirolimem se jevílo málo robustní

↓ předložené
důkazy

- ✓ non-inferiorita sunitinib vs. temsirolimus pro celou populaci pacientů
- ✓ srovnatelná účinnost kabozantinibu pro celou populaci
- ✓ sunitinib „standard“ prvoliniové léčby

➡ **účinnost kabozantinib vs. sunitinib lze převzít i pro populaci pacientů se špatnou prognózou**

PROXY komparátor

Indikace: *Mycosis fungoides* a Sézaryho syndrom

LL: mogamulizumab

Cílová
populace:

pac. s *mycosis fungoides* nebo Sézaryho syndromem, kteří dostali alespoň jednu předchozí systémovou terapii

DP

OS: **bexaroten** (obě indikace)
Alogenní transplantace kmenových buněk na základě algoritmu léčby vyloučena

Reg. studie: účinnost MOG vs. vorinostat (není hrazen, v ČR není alternativou léčby) v parametru PFS



předložené
důkazy

Srovnání modalit (vorinostat, bexaroten) v parametru TTNT:
obdobné postavení i doba do následné terapie



akceptace předpokladu obdobné účinnosti (tj. použití vorinostatu jako *proxy* komparátorové terapie bexarotenem)

Výběr komparátoru z pohledu 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 (stádium choroby, linie léčby)?
- který je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění?
- je k dispozici další dostupná klinická evidence poskytující srovnání s relevantním komparátorem?
- bude HI v praxi nahrazovat rutinně používanou intervenci (částečně/zcela)?

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

☞ Pokud je žádáno o úhradu u obecné skupiny pacientů, přičemž tato zahrnuje několik dílčích podskupin je nutné předložit náležité klinické důkazy ve srovnání se **všemi relevantními komparátory** (a pro všechny požadované podskupiny).



Vždy nutné zohlednit aktuální situaci v klinické praxi a výstupy z ostatních probíhajících SŘ



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

COMT	inhibitory katechol-O-methyltransferázy
ČDVs	Česká dermatovenerologická společnost
ČGPS	Česká gynekologická a porodnická společnost
ČHS	Česká hematologická společnost
ČIS	Česká internistická společnost
ČKS	Česká kardiologická společnost
ČLPE	Česká liga proti epilepsii
ČNS	Česká neurologická společnost
ČoftS	Česká oftalmologická společnost
ČOS	Česká onkologická společnost
ČPS	Česká pediatrická společnost
ČRS	Česká revmatologická společnost
ČSAKI	Česká společnost alergologie a klinické imunologie
ČSDP	Česká společnost dětské pneumologie
ČSORLCHHK	Česká společnost otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku
ČVS	Česká vakcinologická společnost
DMF	dimetylfumarát
DP	doporučené postupy
EDSS	expanded disability status scale
EMA	Evropská léková agentura
FEA	farmakoeconomické hodnocení
GA	glatiramer acetát
HI	hodnocená intervence
HVLP	hromadně vyráběný LP
IFNB	interferon beta
IPLP	individuálně připravovaný LP
LČ	léčivo

Seznam zkratek

LF	léková forma
LL	léčivá látka
LP	léčivý přípravek
MOG	mogamulizumab
MRI	magnetická rezonance
ODTD	obvyklá denní terapeutická dávka
OS	odborná společnost
OSPDL	Odborná společnost praktických dětských lékařů
PFS	přežívání bez progresu
POJ	pojišťovna
PP	podobný přípravek
PS	Psychiatrická společnost
PZLÚ	potravina pro zvláštní lékařské účely
Rp	recept
RRRS	relaps remitentní roztroušená skleróza
RS	referenční skupina
SDN	Společnost dětské neurologie
SIL	Společnost infekčního lékařství
SKAP	Subkomise pro antibiotickou politiku
SmPC	Souhrn údajů o LP
SNN	Společnost pro návykové nemoci
SSRI	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SVL	Společnost všeobecného lékařství
TCA	tricyklická antidepresiva
UGS	Urogynnekologická společnost a Sekce urogynnekologie ČGPS
VILP	vysoce inovativní léčivý přípravek
ZoVZP	zákon o veřejném zdravotním pojištění