

Vysoce inovativní léčivé přípravky a jejich vstup do systému – situace ČR

Tomáš Doležal

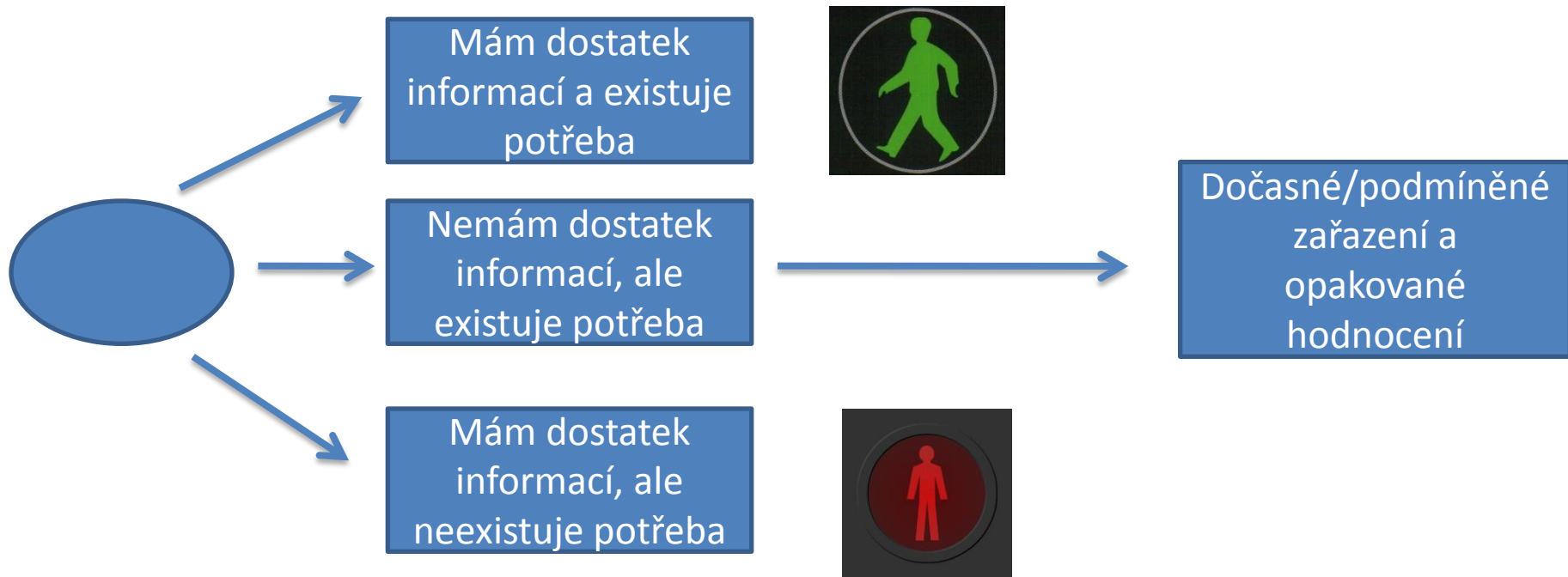
Institut pro zdravotní ekonomiku
a technology assessment



OSNOVA

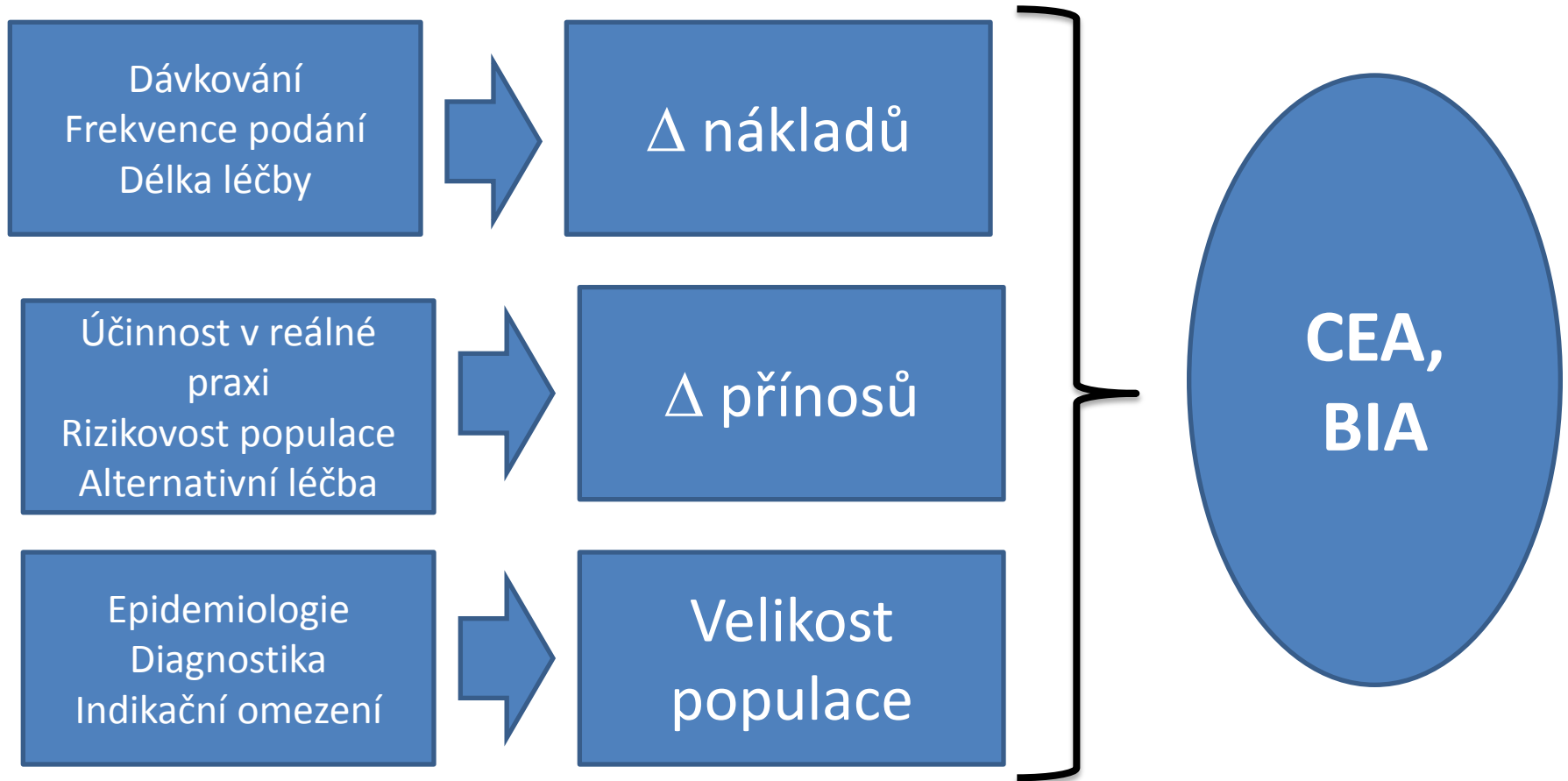
- Principy dočasné úhrady obecně
- Legislativa
- Situace v ČR
- Příklady

V OKAMŽIKU VSTUPU NEMUSÍM MÍT VŠECHNA DATA



**Proces se musí opakovat, pokud se změní základní parametry
(ceny/náklady, potřeba, údaje o přínosech a rizicích)**

NEJISTOTA → ↑ HODNOTA INFORMACE



DŮVODY K ŘÍZENÉMU VSTUPU LÉČIV

(KLEMP 2011)

Schéma	Důvody
Kontrola budgetu	Ekonomická udržitelnost
Otázka nejistoty účinnosti a nákladové efektivity	Převoditelnost výsledků na jiné populace Dlouhodobá účinnost Dávkování, dávkovací interval, čerpání zdrojů; jiné komparátory
Kontrola a optimalizace použití	Definice a kontrola cílové populace /subpopulace pacientů Složitost technologie

§ 39D ZÁKONA 48/1997 (ZÁSADY PRO ÚHRADU VYSOCE INOVATIVNÍCH PŘÍPRAVKŮ)

- **Zásady pro úhradu vysoce inovativních přípravků**
- (1) Je-li to ve veřejném zájmu (§ 17 odst. 2), Ústav rozhodne o výši a podmínkách dočasné úhrady vysoce inovativního přípravku, u něhož není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, a to pouze tehdy, odůvodňují-li dostupné údaje dostatečně průkazně přínos vysoce inovativního přípravku pro léčbu a splňuje-li vysoce inovativní přípravek ostatní podmínky pro stanovení úhrady a je-li hrazen z veřejných prostředků alespoň ve 2 zemích referenčního koše. Při stanovení základní úhrady Ústav postupuje podle § 39c obdobně.

ČÁST PÁTÁ - § 40 (ODBORNÁ KRITÉRIA A POSTUPY PRO POSUZOVÁNÍ VYSOCE INOVATIVNÍHO PŘÍPRAVKU)

- (1) Při posuzování, zda je přípravek možné označit za vysoce inovativní, se hodnotí:
 - a) srovnatelnost účinku k léčbě vysoce závažného onemocnění, které je léčitelné jinou terapií, jde-li o terapii...
 - b) zda lze přípravek jako první využít k léčbě vysoce závažného onemocnění, které dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií, nebo
 - c) zda jde o přípravek určený k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterého dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi.

DOČASNÁ ÚHRADA (VILP)

- Cílem je získat data z reálné klinické praxe
- Podívat se na to jaké jsou výsledky (účinnost, bezpečnost), jaká je cílová populace a jaké je reálné dávkování (...a reálné náklady).
- Pokusit se o srovnání s daty z klinických studií (pokud je to možné...léčená populace, režim)
- A na základě těchto reálných dat kalkulovat analýzu **nákladové efektivity**, případně upřesnit **dopad na rozpočet**

Neintervenční sledování/fáze IV

CO SE STANE PO 3 LETECH?

- Po skončení dočasné úhrady jsou na VILP aplikována pravidla nákladové efektivity vč. Explicitní hranice ochoty platit (3x HDP)
- **Nejpravděpodobnější scénář:**
 - Ve většině případů se jen potvrdí výsledky známe z klinických studií
 - Nejsou data na provedení prokazatelné CEA (chybí dlouhodobá data, nejsou údaje o QoL, malé počty pacientů)
 - OD se „nedostane“ do hranice ochoty platit, i když data má (nulový komparátor = vysoké inkrementální náklady)

DUBEN 2013 = SUKL APLIKUJE TVRDOU HRANICI OCHOTY PLATIT NA VŠECHNY LÉKY

- „Na základě výše hodnoty ICER, která překračuje obecně akceptovatelnou hranici ochoty platit, Ústav úhradu nepřiznává“
- Použita metodika WHO-CHOICE z roku 2003 = vše přes 3xHDP/QALY je „nákladově neefektivní“...1 097 000 Kč
- Aplikace veřejného zájmu (*§39b odst. 2, písm. d*)
- Dohoda mezi výrobcem a plátcem může vést ke snížení ICER pod tuto hranici, ALE....to je v 90% případů nereálné

SYSTÉM JE NADUŽÍVÁN (ZNEUŽÍVÁN)

- Neřeší jen takové případy, kde existuje nejistota a potřeba dat z reálné praxe, ale také:
 - Léky, kde nelze spočítat kvalitní farmakoekonomiku (CUA/QALY) pro nedostatek validních dat (= zejm. orphany)
 - Léky, u kterých se ICER nedostane pod hranici ochoty platit
 - Získávám čas na kvalitnější FE hodnocení
- V mnoha (možná většin) případech je VILP status jen odkladem problému, které se opět objeví....

4 ZÁKLADNÍ TYPY VILPŮ

- 1. má to cenu, sběr dat nachází novou informaci, které je využitelná pro CEA/BIA (*QUTENZA u neuropatické bolesti*)
- 2. vypadá to ztraceně, ale někdy můžeme mít štěstí (*AFINITOR u mRCC*)
- 3. jen méně kvalitní replikace klinických studií = zbytečná investice (*VIMPAT u refrakterní epilepsie*)
- 4. marná snaha, protože to stejně nemůže vyjít (orfany, ultraorfany) (*XYREM u narkolepsie*)

Příklad 1

SLEDOVÁNÍ QUTENZY V REÁLNÉ KLINICKÉ PRAXI

- Celkem 300 pacientů (největší kohorta v Evropě)
- Sledování: 0, 3, 6 a 12 měsíc od zahájení terapie
- Sledované parametry
 - Demografické údaje
 - NPRS, postižená plocha
 - Konkomitantní medikace
 - Náklady
 - Kvalita života
- Unikátní data o kvalitě života (...QALY)

Shrnutí

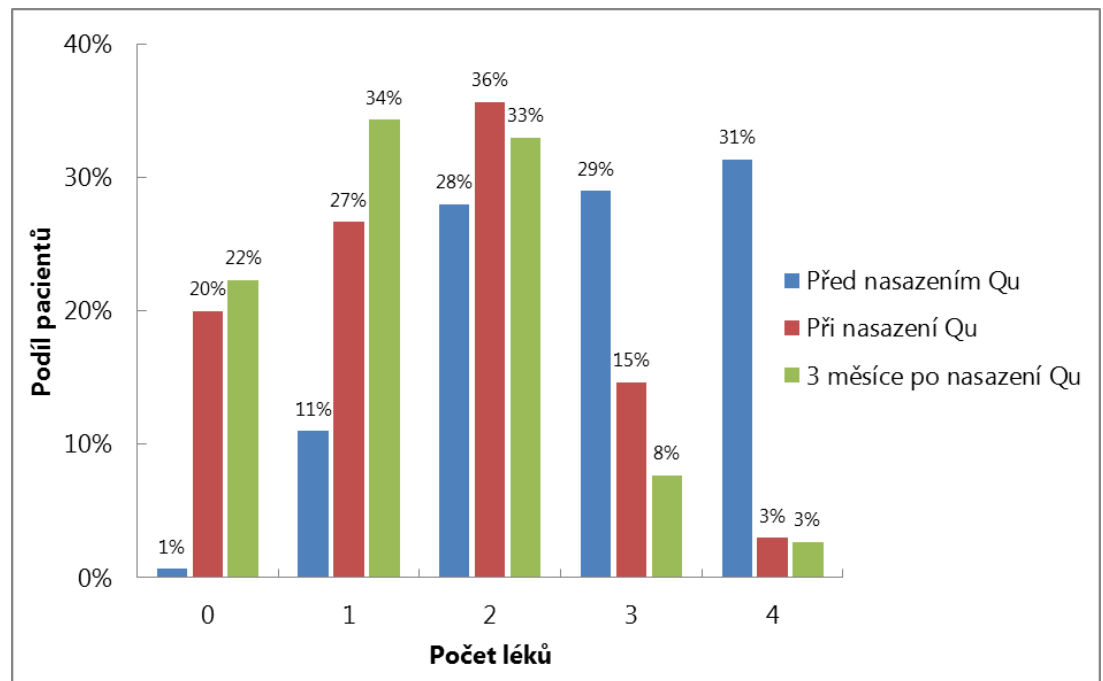
- Porovnání s klinickou studií

	Klinická studie fáze III (Backonja 2008)	Klinická praxe v ČR
Počet pacientů	206	300
Věk	71,5 let	60,8 let
Délka sledování	12 týdnů	12 týdnů
Doba od diagnózy	4,1	4,7
Výchozí NPRS	6,0	6,8
Procento respondérů	44%	50%
Jiná antineurop. medikace	50 %	99 %

- Po zahájení terapie LP Qutenza došlo k významnému zlepšení kvality života, snížení intenzity bolesti, redukci konkomitantní medikace

JINÁ ANTINEUROPATICKÁ MEDIKACE

Před: 2 a více = 88% pacientů...po 3 měsících pokles na 53%
Po 6 měsících: souběžná medikace – 74% pacientů
Po 12 měsících: souběžná medikace 58,7% a 2 a více jen 26,3%



Kvalita života pacientů

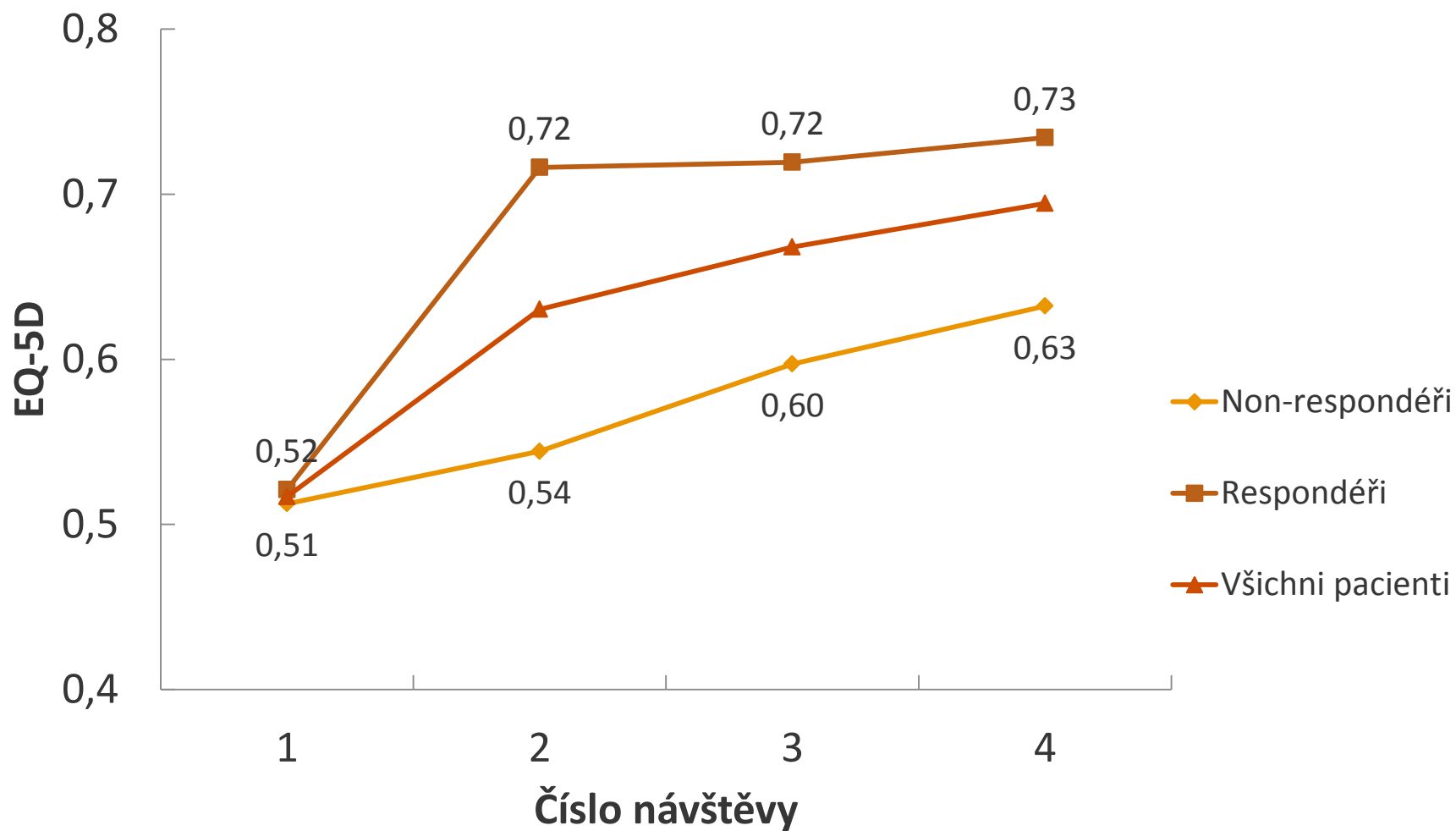
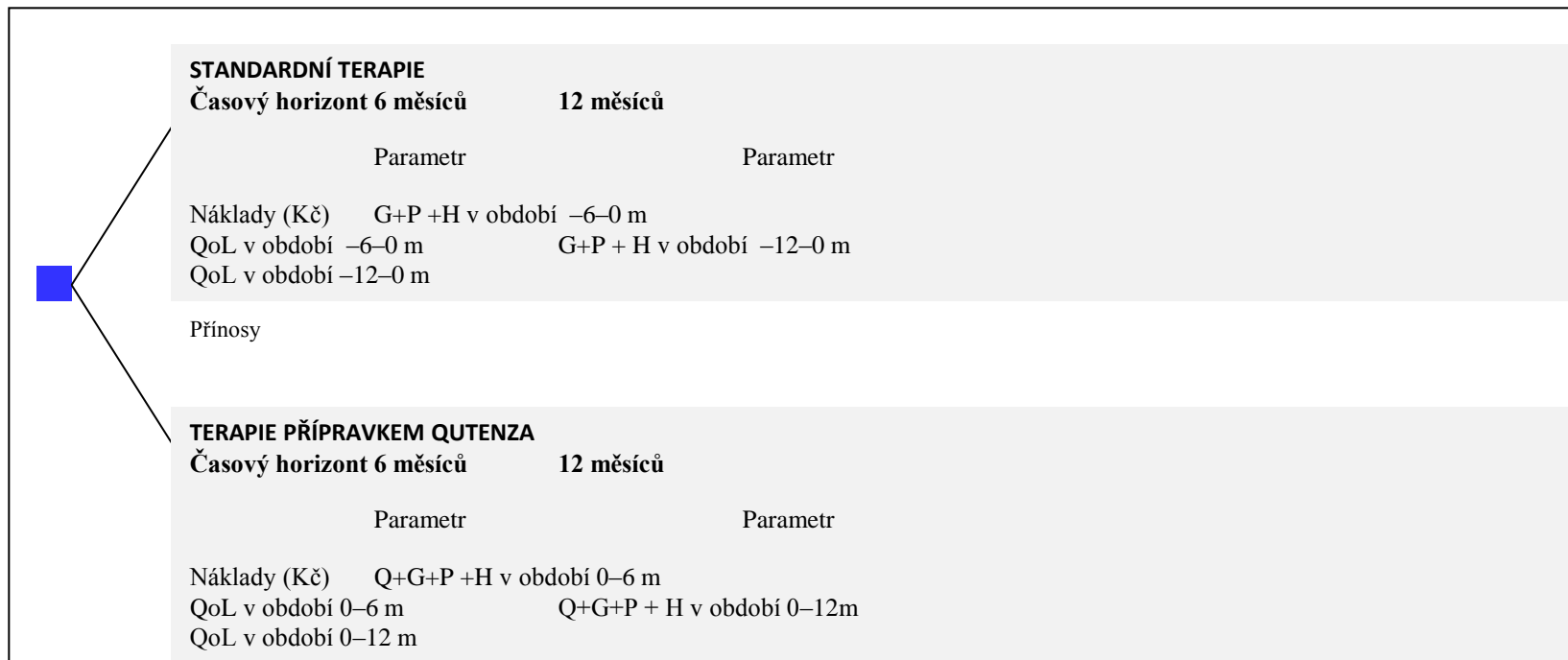


SCHÉMA ANALÝZY NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY



Obrázek Model CEA (Q = Quenza, G = gabapentin, P = pregabalin, QoL = kvalita života, H = hospitalizace)

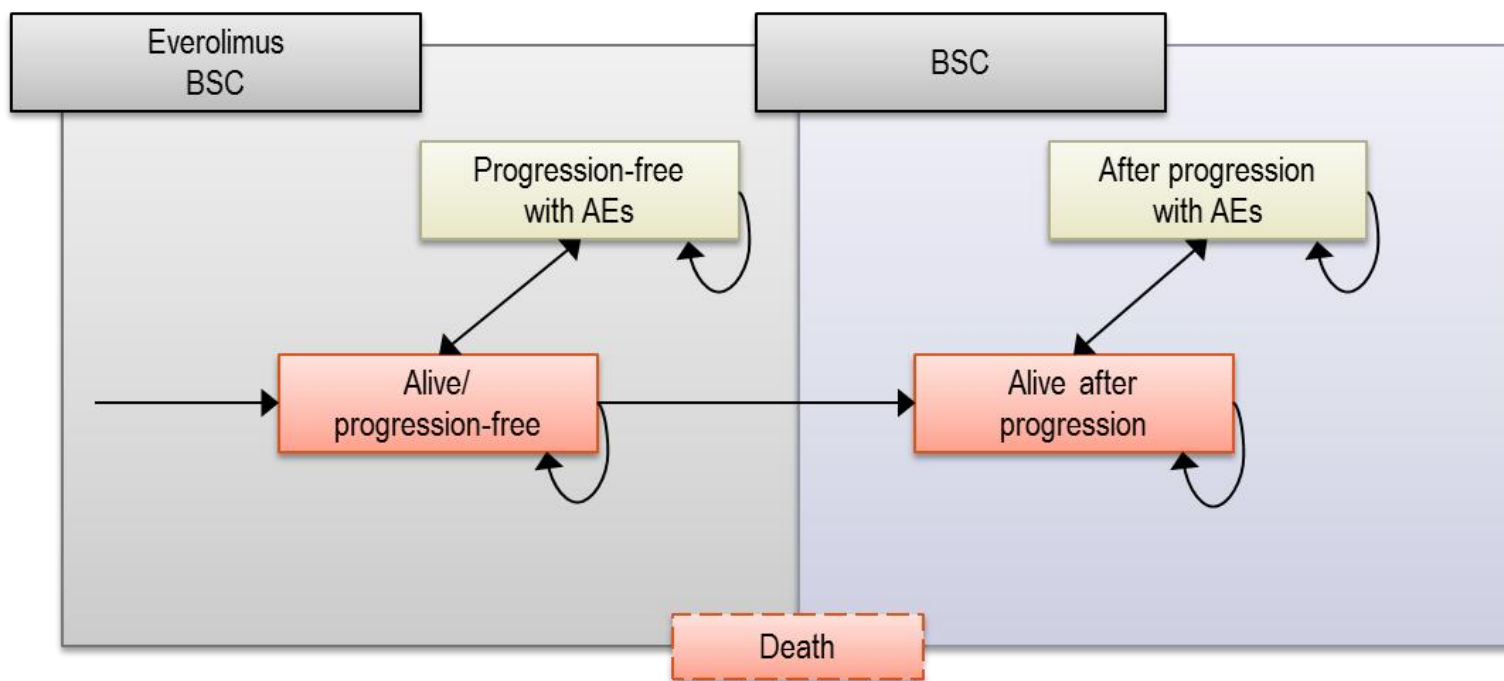
ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY PRO 3. LINII

	Qutenza	Standardní terapie	Rozdíl
Farmakoterapie	20 653 Kč	17 699 Kč	2 954 Kč
Hospitalizace	2 260 Kč	5 829 Kč	-3 569 Kč
Celkové náklady	22 913 Kč	23 528 Kč	-615 Kč
QALYs	0,631	0,517	0,114
ICER (Kč/QALY)			-5 395

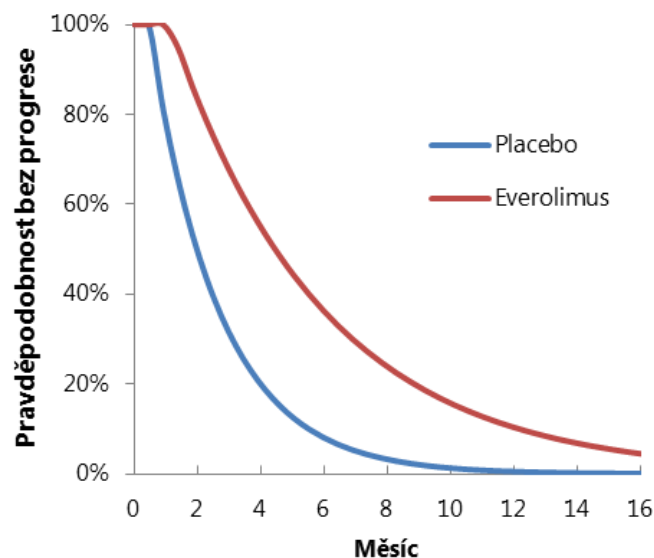
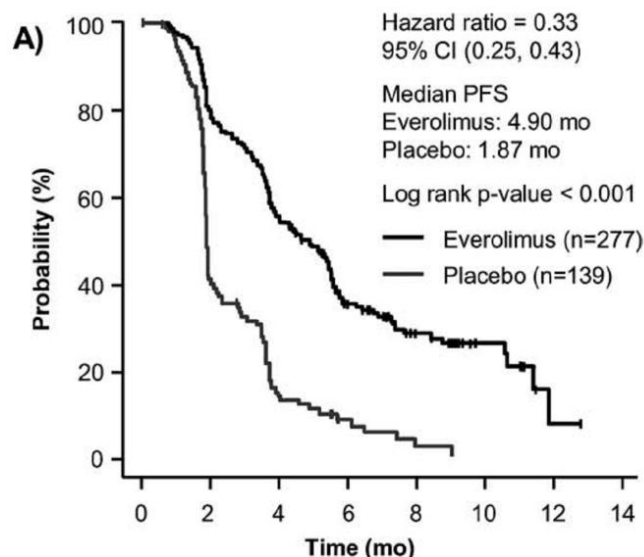
Příklad 2

Everolimus ve druhé linii mRCC

- Pacienti s pokročilým metastatickým renálním karcinomem pro progresi na předchozí TKI léčbě...vs. BSC
- ...výsledky CUA podle studie RECORD-1 a registru RENIS

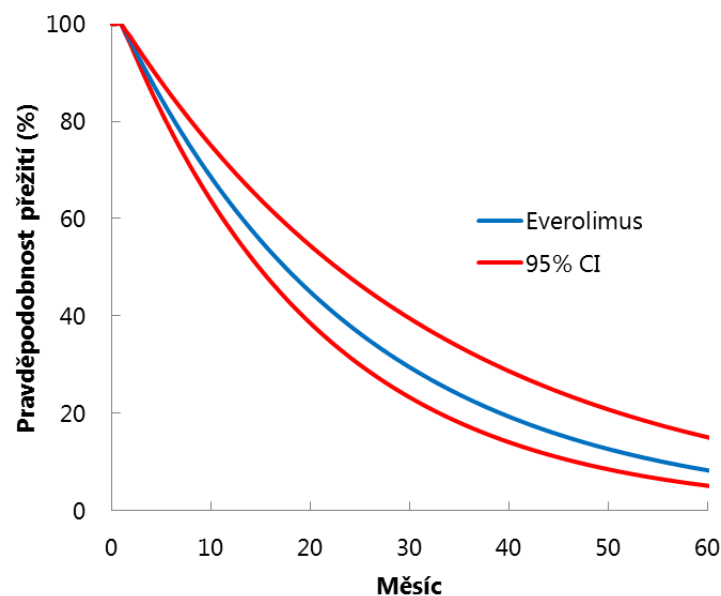
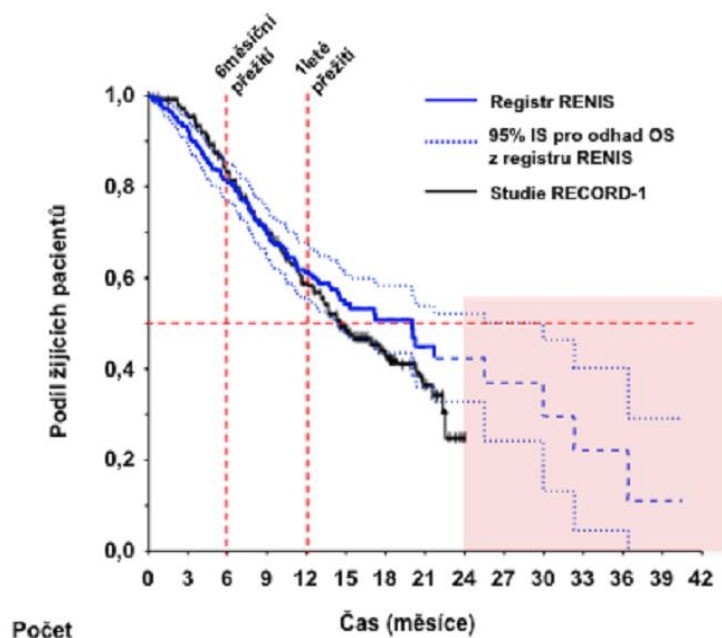


Everolimus podle studie RECORD-1



	Náklady (Kč)	Přínosy* (QALY/LYG)	ICER
Cost-utility analysis			
Everolimus	720 286	1,178	
BSC	130 366	0,765	
Rozdíl	589 920	0,414	1 426 075 Kč/QALY
Cost-effectiveness analysis			
Everolimus	720 286	1,679	
BSC	130 366	1,095	
Rozdíl	589 920	0,584	1 010 048 Kč/LYG

Výsledky podle registru RENIS



	Náklady (Kč)	Přínosy* (QALY/LYG)	ICER
Cost-utility analysis			
Everolimus	665 693	1,329	
BSC	130 366	0,765	
Rozdíl	535 327	0,565	948 025 Kč/QALY
Cost-effectiveness analysis			
Everolimus	665 693	1,901	
BSC	130 366	1,095	
Rozdíl	535 327	0,805	664 819 Kč/LYG

Příklad 3

Úvod

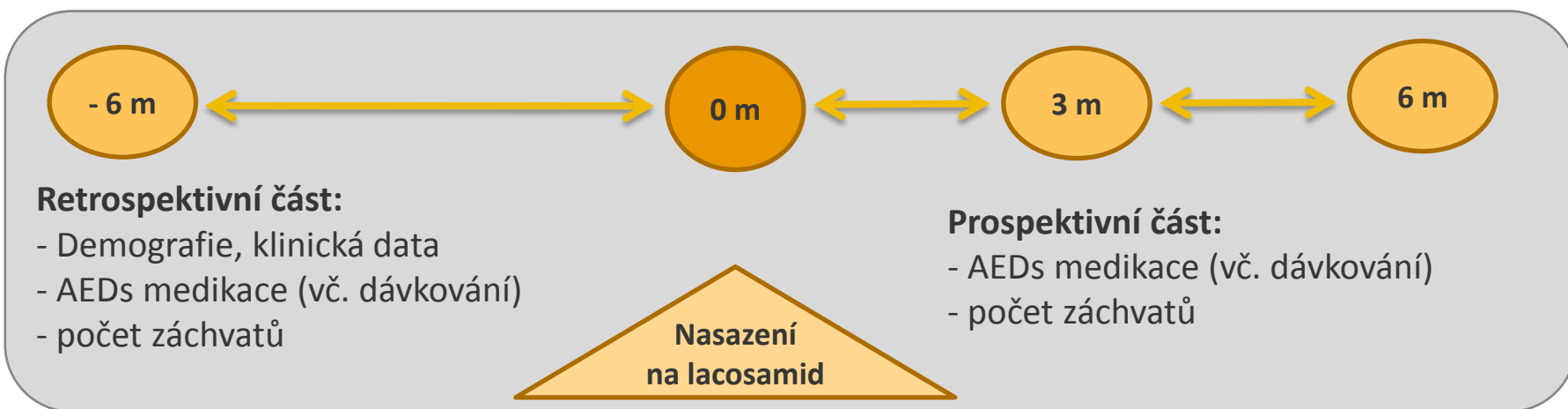
- Lacosamid byl dočasně hrazen z prostředků v.z.p. do 1. února 2013 u pacientů:
 - Starších 16 let k terapii parciálních záchvatů u epilepsie rezistentní na jiná antiepileptika (AEDs) nebo při jejich nesnášenlivosti.
 - Léčba se přeruší, nedejde-li k úpravě stavu během 3 měsíců terapie.
- Situation in the past and future perspective



- Nutnost prokázat účinnost a bezpečnost v běžné klinické praxi v ČR
→ registr (403 pacientů)
- Na základě údajů z tohoto registru →
 - **Analýza nákladové efektivity (CEA)**
 - **Dopad do rozpočtu (BIA)**

Neintervenční retrospektivní sledování

- Retrospektivně prospektivní sběr dat (403 pac.)



Neintervenční sledování - výsledky

- Účinnost

Počet záchvatů

Čas	Před nasazením lacosamidu				Po nasazení na lacosamid			
	Průměr	Medián	Min–Max		Průměr	Medián	Min–Max	
1 měsíc	15,0	5,0	1	342	9,2	3,0	0	190
3 měsíce	40,3	12,0	1	1 000	25,9	7,0	0	768
6 měsíců	79,0	24,0	2	2 500	34,0	11,0	0	848

Snížení počtů záchvatů

Parametr účinnosti	Výsledek
Snížení počtu záchvatů po 3 měsících nastalo u	76,8 %
Snížení počtu záchvatů alespoň o 50 % po 3 měsících nastalo u	44,9 %
Medián snížení počtu záchvatů (změny) – po 3 měsících	41 %
Průměr snížení počtu záchvatů (změny) – po 3 měsících	30 %

NIS vs. Klinické studie RCT

	NIS CZ	Ben-Menachem 2007	Halász 2009	Chung 2010
Počet pacientů léčených lacosamidem	N=403	N=321	N=322	N=301
Průměrný věk	40 let	37,8 let	39,9 let	38,3 let
Jiná AED	všichni	84% (2 AED)	87% (≥ 2 AED)	82% (≥ 2 AED)
>50% pokles záchvatů	44,9%	39-40%	40,5%	38-41%
Medián snížení počtu záchvatů	41%	39-40%	36%	37%

Analýza typu CUA

- 20letý časový horizont,
- 3% diskontní sazba
- Údaje o účinnosti z registru a dlouhodobých studií¹,
- Pacienti rozděleni do 5 skupin podle počtu záchvatů:

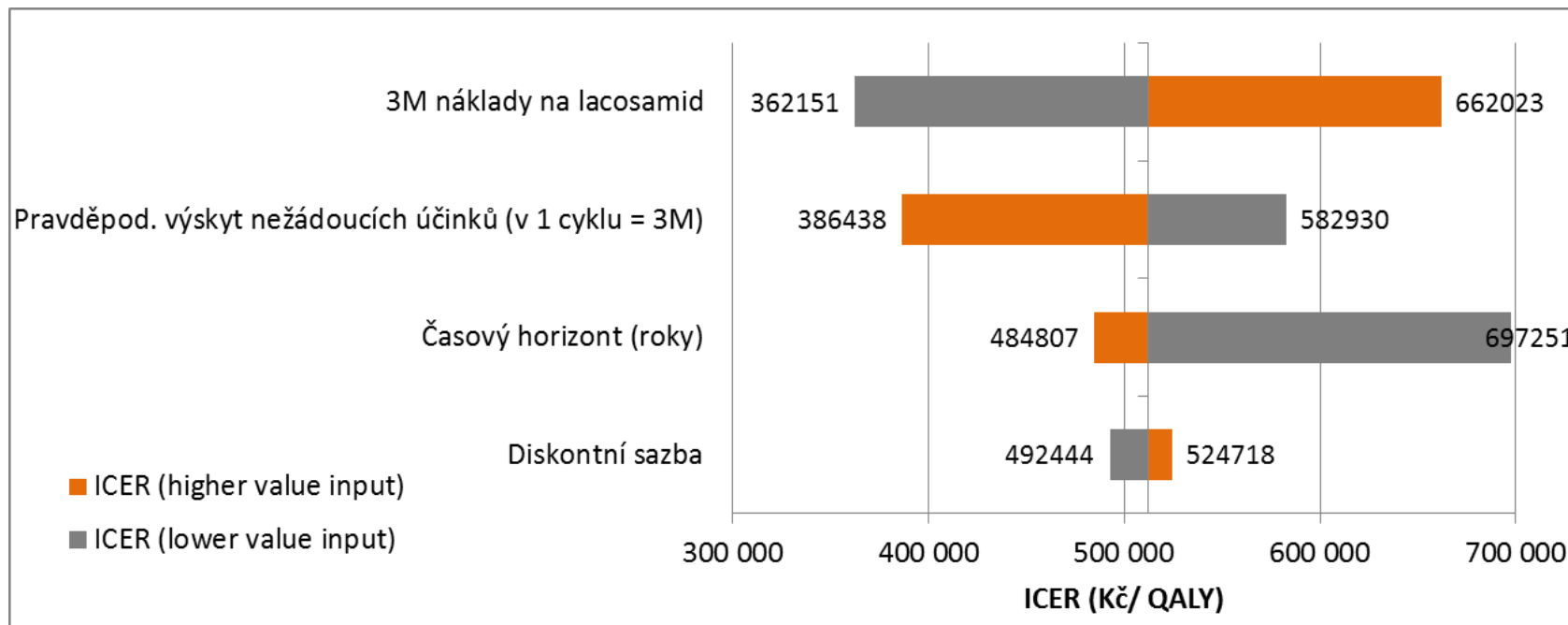
	Použité utility ²
Level 1: Nežádoucí účinek	0,40
Level 2: ≥ 29 záchvatů během 3 měsíců	0,66
Level 3: 5–28 záchvatů během 3 měsíců	0,79
Level 4: 1–4 záchvatů během 3 měsíců	0,91
Level 5: bez záchvatů	0,96
w: vysazení pro neúčinnost (bez snížení počtu záchvatů)	

- Lacosamid jako „add on“ terapie srovnávaná se standardními AEDs
- Uvažovány byly pouze náklady na medikaci
- *Pro modelaci byl použit program TreeAge Pro 2012*

¹ Husain A. et al. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: Results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia* 2012;53:521-28
² Maltoni S, Messori A. Lifetime Cost-Utility Analysis of Patients with Refractory Epilepsy Treated with Adjunctive Topiramate Therapy: Cost-Effectiveness in Refractory Epilepsy. *Clin Drug Invest* 2003;23:225-232

Výsledky CUA, OWSA

	Náklady (Kč)	Přínosy (QALY)	ICER (Kč/QALY)
Standardní terapie	600 584	10,8	
Vimpat + standardní terapie	870 366	11,3	
Rozdíl	269 782	0,5	512 087



Příklad 4

XYREM (sodium oxybát) – narkolepsie s kataplexií

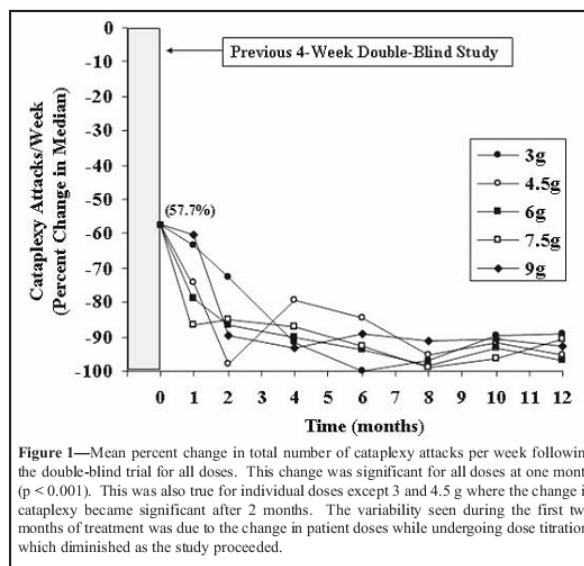
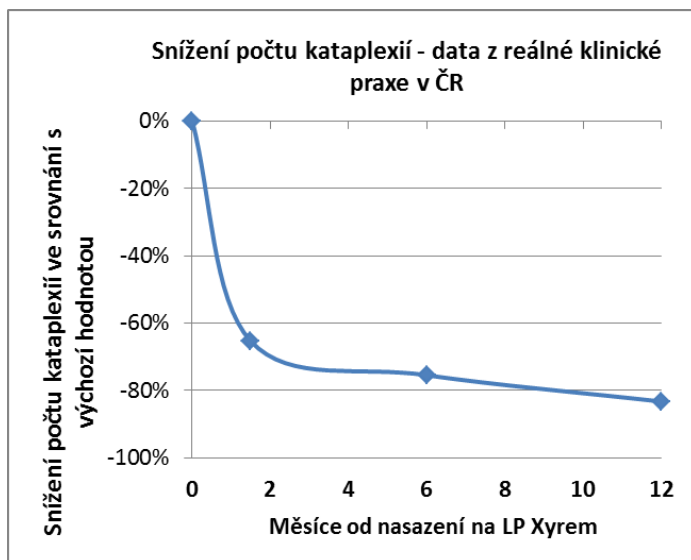
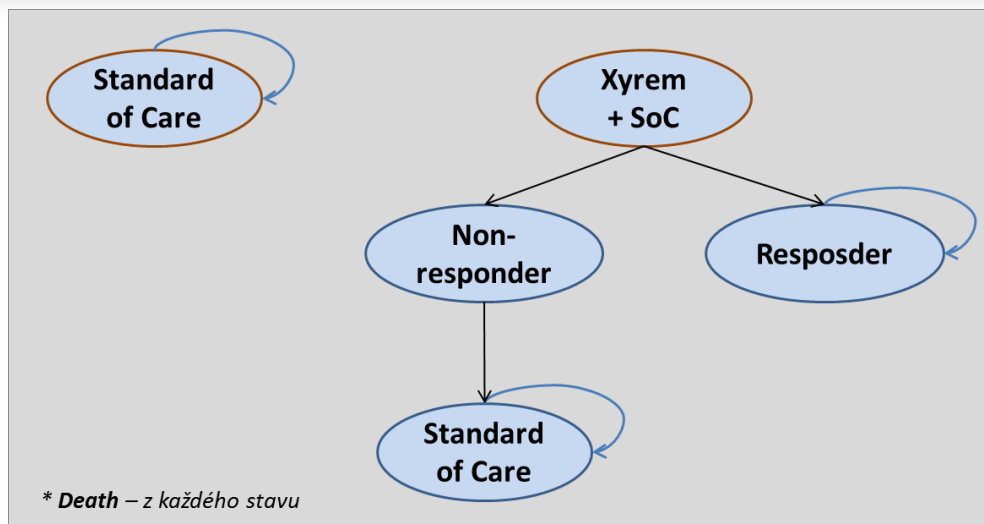
- Jen 15 analyzovatelných pacientů za 3 roky (1 centrum v ČR)
- Velmi heterogenní data
- Oxybát sodný (Xyrem) jako add-on terapie/ respektive terapie poslední volby pacientů s narkolepsií s kataplexiemi, které nereagují na jinou léčbu

Parametr	Před léčbou		Během léčby, po 4-8 týden		Pokles		P-value
	Průměr	Median	Průměr	Median	absolutní	relativní (%)	
Epworthská škála spavosti	18,2	17,0	14,4	15,0	-3,8	-20,9	< 0,001*
Počet neplánovaných denních usnutí	5,6	2,0	2,9	1,0	-2,7	-48,2	0,001**
Počet kataplexií za týden	17,9	6,0	6,2	3,0	-11,7	-65,4	0,002**
Průměrné trvání kataplexií (min)	72,3	30,0	27,8	15,0	-44,5	-61,5	0,018**
Průměrná závažnost kataplexií	1,6	1,3	1,2	1,0	-0,4	-23,2	0,075**
Průměrný počet nočních probuzení	9,9	8,3	3,3	3,0	-6,6	-66,7	0,012*

* Párový t-test

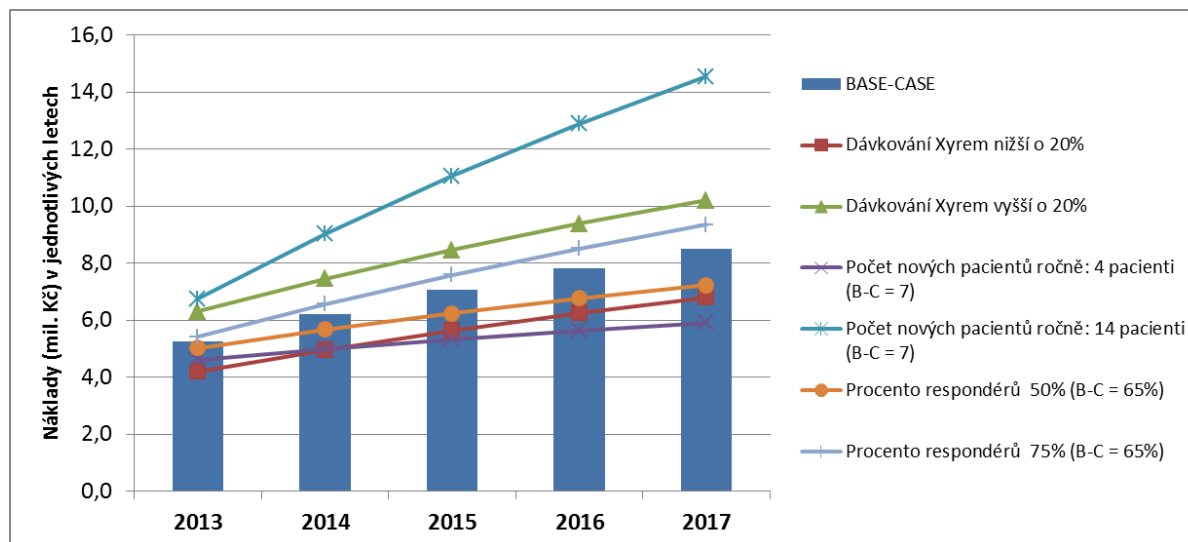
** Wilcoxonův párový test

FE analýza...model



CEA výsledky (10-letý horizont)

	Xyrem	Standard of care	Rozdíl (Xyrem - SoC)
Celkové náklady (Kč)	1 575 293	31 876	1 543 416
ambulantní návštěvy	13 425	14 516	-1 091
Hospitalizace	16 056	17 360	-1 304
Medikace	1 545 811		1 545 811
(Xyrem)			
QALYs	5,73	5,17	0,56
ICER: Kč/ QALY			2 764 441





Děkuji za pozornost !

www.iheta.org

dolezal@iheta.org