

UNIVERZITA KARLOVA  
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ  
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**Hranice dopadu do rozpočtu a nákladové efektivity v kontextu  
dalších kritérií při rozhodování o úhradě léčivých přípravků**

**The budget impact and cost-effectiveness thresholds in the  
context of other criteria in reimbursement decision making of  
medicinal products**

Duong Thuy Linh

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jiří Klimeš, PhD., MBA

Hradec Králové, 2021

*„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem, které jsem vypracovala samostatně (pod vedením konzultanta). Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“*

*V Hradci Králové dne 4.9.2021*

*Poděkování:*

*Chtěla bych moc poděkovat svému vedoucímu práce panu doktoru Jiřímu Klimešovi za skvělé vedení a konzultace dále panu inženýrovi Milanu Vocolkovi, doktorovi Leoši Fuksovi a doktorovi Matěju Haluskovi za podněty a diskuze. Všem výše zmíněným za umožnění příležitosti napsat diplomovou práci na toto téma, a nakonec děkuji všem kamarádům a rodině za podporu.*

# Obsah

<b>1. ÚVOD .....</b>	<b>7</b>
<b>2. CÍL PRÁCE .....</b>	<b>9</b>
<b>3. HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH INTERVENČÍ (HTA) .....</b>	<b>10</b>
3.1. TYPY ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÝCH HODNOCENÍ .....	12
3.2. VÝSLEDKY ZDRAVOTNĚ EKONOMICKÝCH ANALÝZ .....	13
3.3. HODNOCENÍ DOPADU DO ROZPOČTU (BIA) .....	15
<b>4. HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH ANALÝZ V ČR.....</b>	<b>16</b>
4.1. DALŠÍ KRITÉRIA PŘI VYHODNOCENÍ VÝSLEDKŮ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ .....	18
4.2. DOPORUČENÉ POSTUPY PRO HODNOCENÍ A VYTVÁŘENÍ ZDRAVOTNĚ-EKONOMICKÝCH ANALÝZ .....	21
<b>5. MCDA V HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH INTERVENČÍ .....</b>	<b>23</b>
5.1. VYMEZENÍ A PŮVOD .....	23
5.2. OBECNÝ POSTUP PROCESU MCDA.....	23
5.3. METODY MCDA .....	24
5.3.1. <i>Value measurement model</i> .....	25
5.3.2. <i>Outranking method</i> .....	26
5.3.3. <i>Aspiration level approach</i> .....	26
5.4. VYUŽITÍ MCDA V HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH INTERVENČÍ .....	26
5.4.1. <i>MCDA a vztah k nákladové efektivitě</i> .....	30
<b>6. PRAKTICKÁ ČÁST .....</b>	<b>31</b>
6.1. METODIKA .....	31
6.2. VYBRANÁ SPRÁVNÍ ŘÍZENÍ .....	32
6.3. VYBRANÁ KRITÉRIA.....	33
6.4. VÝSLEDKY .....	41
6.4.1. <i>Výsledky 12 správních řízení</i> .....	42
6.4.2. <i>Výsledky 8 správních řízení zařazených jako vysoce inovativní přípravky</i> .....	50
6.5. DISKUZE.....	57

<b>ZÁVĚR.....</b>	<b>59</b>
<b>PŘÍLOHA.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCE .....</b>	<b>107</b>

## **Abstrakt**

### **Hranice dopadu do rozpočtu a nákladové efektivity v kontextu dalších kritérií při rozhodování o úhradě léčivých přípravků**

KLÍČOVÁ SLOVA: Nákladová efektivita, hranice ochoty platit, léky, multikriteriální rozhodovací analýza

#### **CÍL:**

Cílem této studie bylo na základě retrospektivní analýzy vybraných rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv podat strukturovaný přehled nad vybranými kritérii, která jsou/mohou být klíčová pro přijetí nové inovativní technologie. Na základě multikriteriální analýzy (a výsledků skórování) byl pak následně zjišťován vztah mezi jednotlivými kritérii a hodnotou ICER a BIA pro tyto do systému vstupující léčivé přípravky.

#### **METODIKA:**

Retrospektivní analýza vybraných pravomocně uzavřených veřejně dostupných správních řízení Státního ústavu pro kontrolu léčiv v období leden 2020–květen 2021. Celkem tak bylo pro konečnou analýzu vybráno 20 správních řízení, z čehož bylo vybráno 12 léčivých přípravků, které vstoupily do trvalé úhrady a pak dalších 8 léčivých přípravků hrazených jako tzv. VILP1 – tedy vstoupily do systému na pozadí první dočasné úhrady a zároveň všechna splňovala kritéria VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek). Na základě teoretické části byla pak vybrána sada 9 kritérií, která se pak použila pro zhodnocení jednotlivých přípravků (intervencí) ve vybraných správních řízeních. Každému vybranému kritérii bylo podle získaných informací z analýzy správních řízení uděleno bodové skóre (koeficient). Na konci se pak provedl součet, čímž bylo získáno výsledné skóre charakterizující danou hodnocenou intervencí.

#### **VÝSLEDKY:**

Nejvyšší možné celkové skóre, které mohl léčivý přípravek dosáhnout byla hodnota 21. Výsledky celkového skóre u léčivých přípravků hodnocených jako VILP se tolik nelišily (celkové skóre v rozmezí 10 až 13), zatímco u 12 správních řízení, které vstoupily do systému trvalé úhrady byly větší odchylky (celkové skóre v rozmezí 7 až 13). Pro uvedená kritéria ICER a BIA nebylo možné zcela zhodnotit význam a vztah k ostatním vybraným kritériím, jelikož uvedené hodnoty nezohledňovali neveřejné slevy, finanční ujednání, tzv. dohody o sdílení rizik/managed entry

agreements mezi výrobcem a zdravotní pojišťovnou pro hodnocený nebo komparovaný přípravek. Tyto informace byly součástí obchodního tajemství.

#### ZÁVĚR:

Hodnocení/posouzení přidané hodnoty intervence prostřednictvím dalších kritérií (vedle výsledků CEA, BIA), tedy za pomoci multikriteriální analýzy může být nástrojem pro posuzování intervencí v rámci systému úhrad a to především u těch intervencí, kde není dostatek klinických údajů pro vytvoření analýzy nákladové efektivity, resp. s ohledem na malou konečnou populaci léčených pacientů (např. orphan léčiva), a tedy vysoké náklady na samotnou terapii, by tato léčiva nenaplňovala standardní hranici ochoty platit. Tato retrospektivní studie pak může pomoci nastavit jistý rámec pro vyhodnocení a následnou interpretaci dalších kritérií, za kterých by inovativní léčiva mohla vstupovat do systému hrazené péče v ČR. K zamyšlení a dalšímu výzkumu je kultivace metodiky, především pak s ohledem na systém pro skórování a jeho pravidla nebo využití systému vah pro jednotlivá kritéria.

## **Abstract**

### **The budget impact and cost-effectiveness thresholds in the context of other criteria in reimbursement decision making of medicinal products**

KEY WORDS: cost-effectiveness analysis, Willingness to pay threshold, medicines, MCDA – multi-criteria decision analysis

#### OBJECTIVES:

The aim of this study was to provide a structured overview of selected criteria that are / may be key to adopt new innovative technology in the reimbursement system, based on a retrospective analysis of selected decisions of the State Institute for Drug Control. It was investigated the relationship between the individual criteria (and scoring results) coming from the multi-criteria analysis and the value of ICER and BIA, for these medicinal products entering the reimbursed system.

#### METHODS:

Retrospective analysis of selected legally closed, published and publicly available administrative proceedings of the State Institute for Drug Control in the period January 2020 – May 2021. A total of 20 administrative proceedings were selected for the final analysis, of which 12 medicinal products that were selected, entered the permanent reimbursement and the other 8 medicinal products reimbursed as so-called VILP1– i.e., entered the system as temporary reimbursed in the 1<sup>st</sup> period and at the same time all met the criteria of VILP (highly innovative medicinal product). Based on the theoretical part, a set of 9 criteria was selected, which was then used to evaluate individual products (interventions) in selected administrative proceedings. According to the information obtained from the analysis of administrative proceedings, a point score (coefficient) was given to each selected criterion. Each score coming from the individual criteria was sum up to obtain the final score characterizing the each evaluated intervention.

#### RESULTS:

The highest possible total score that the medicinal product could achieve was 21. The results of the total score for the medicinal products evaluated as VILP did not differ so much (total score between 10 and 13), while for the 12 medicinal products that entered the permanent reimbursement system, there were higher deviations (total score between 7 and 13).



However, it might be misleading to fully assess significance and relationship between the final publically available values of ICERs and BIAs, with other selected criteria, as these values (ICER, BIA) did not take into account non-public discounts, financial arrangements and other risk-sharing agreements) between the manufacturer and the health insurance company for the evaluated or compared intervention. This information was part of a trade secret.

#### CONCLUSION:

Assessment/ Appraisal of added value for interventions through other criteria (in addition to the results of CEA, BIA), i.e., with via multi-criteria decision analysis (MCDA) can be a useful additional tool for reimbursement decision making process. This MCDA tool might be in particularly useful for interventions with the absence of robust clinical data to create cost-effectiveness analyses, resp. given the small target population treated (e.g., orphan drugs), and thus the high cost of the therapy itself, these interventions would not meet the standard willingness-to-pay threshold. This retrospective study might support to set up a framework for the evaluation and subsequent interpretation of other criteria under which innovative drugs/ interventions could enter the reimbursed system in the Czech Republic. The objective of next research might be cultivation of methodology with regard to use of scoring system and its rules or the use of weights for individual criteria.

## Zkratky

<b>AIFP</b>	Asociace inovativního farmaceutického průmyslu
<b>BIA</b>	Business Impact Analysis
<b>BSC</b>	Best supportive care (nejlepší podpůrná péče)
<b>CBA</b>	Cost-Benefit Analysis
<b>CCA</b>	Cost-Consequences Analysis
<b>CEA</b>	Cost-Effectiveness Analysis
<b>CMA</b>	Cost-Minimization Analysis
<b>CUA</b>	Cost-Utility Analysis
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EU</b>	Evropská unie
<b>EUNetHTA</b>	European Network for Health Technology Assessment
<b>HTA</b>	Hodnocení zdravotnických intervencí
<b>ICER</b>	Incremental cost-effectiveness ratio
<b>ICUR</b>	Incremental cost-utility ratio
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>ISPOR</b>	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
<b>ISŘ</b>	Individuální správní řízení
<b>LYG</b>	Life years gained
<b>MCDA</b>	Multikriteriální rozhodovací analýza
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NÚ</b>	Nežádoucí účinky
<b>OMP</b>	Orphan Medicinal Product (lék na vzácné onemocnění)
<b>PZLÚ</b>	Potraviny pro zvláštní lékařské účely

<b>QALY</b>	Quality adjusted life years
<b>SPC</b>	Summary of product characteristic (Souhrn údajů o léčivém přípravku)
<b>VBP</b>	Value based pricing
<b>VILP</b>	Vysoce inovativní léčivý přípravek
<b>WTP</b>	Willingness to pay (Hranice ochoty platit)

## 1. Úvod

Farmakoekonomika jako vědní disciplína vyvíjející se od šedesátých let minulého století, která vznikla na základě zvyšování se ekonomické náročnosti zdravotnictví, které přitom disponuje pouze omezenými finančními zdroji. Důvody růstu ekonomické náročnosti zdravotnictví, a tím i jeho většího podílu na spotřebě hrubého domácího produktu jsou kupříkladu vstupy nových a obvykle finančně nákladnějších technologií do medicíny, zvyšování nároků na bezpečnost přípravků, rozvoj nákladnějších ale přesnějších diagnostických metod nebo stárnutí populace při prodlužování střední délky života.<sup>1</sup>

Nejen v České republice je cílem zdravotní politiky státu zajistit správné efektivní využití finančních prostředků pocházející z veřejných zdravotních pojišťoven pro zajištění zdravotní péče pro co nejvíce pacientů. Systém hodnocení zdravotnických technologií (HTA), které v České republice zastává Státní ústav pro kontrolu léčiv spadající pod Ministerstvo zdravotnictví zajišťuje dohled a kontrolu nad správným a racionálním vstupem intervencí do zdravotnictví. Zdravotnické technologie se neustále porovnávají, dokazuje se jejich účinnost, bezpečnost, správný účinek. Kromě toho se systém také snaží nahlížet na zdravotnické intervence i z ekonomické stránky, jak moc vysoké výdaje to bude znamenat pro plátce zdravotní péče.<sup>2</sup>

Obecně jsou preferovány technologie, které budou mít vyšší přínosy/účinek a zároveň bude tento přínos spojen s úsporou či přijatelným nárůstem nákladů, tedy technologie bude nákladově efektivní. Obecně je nákladově efektivní také postup, který při stejném či vyšším účinku generuje nižší celkové náklady (dominantní nebo náklady šetřící intervence).<sup>2</sup> Dále je tu ale otázka, co pak se zdravotnickými technologiemi určených například pro velmi vzácná onemocnění, pro která nejsou zatím na trhu podobně dostupná alternativa. Velmi často jsou tyto léčivé přípravky také finančně náročné. Je to otázka etická, za jakých okolností by neměla být hrazena nějaká zdravotnická technologie jen proto, že z hlediska farmakoekonomického není zcela výhodná, existuje nějaká spravedlivá hranice? Právě dosáhnout, co nejspravedlivějšího rozhodnutí a neustálá snaha zdokonalovat současné systémy pro hodnocení těchto zdravotnických intervencí, aby se na tzv. výjimečné případy pohlíželo jinak, resp. v širších souvislostech.

Pro farmakoekonomická hodnocení máme již danou hranici ochoty platit (WTP) podle které se lze orientovat, ale i ona má určité limity v tom, že není upravena s ohledem na typ a závažnost onemocnění. Tato hranice ale není úplně určena pro situace v případě zásadních inovací, např. terapie pro vzácná onemocnění a situace, kdy nový léčivý přípravek vstupuje do oblasti, ve které

dosud nebyl žádný takový léčivý přípravek. Je možné v těchto případech uvažovat o jakési proměnlivé hranici ochoty platit, která nebude jistě pevně daná.

V současné chvíli je téma vstupu inovativních lékových technologií a dostupnost léčivých přípravků pro vzácná onemocnění aktuální diskutované téma, a to i v zahraničí. V České republice tomu nasvědčuje i probíhající legislativní proces Novela zákona č. 48/1997 (Sněmovní tisk 992), který byl předložen v září roku 2020.<sup>3</sup> Tato novela vznikla, jako reakce na zpomalený a administrativně náročný proces vstupu inovativních léčivých přípravků do systému úhrad. S touto změnou by se mělo k inovativním léčivým přípravkům dostat standardním přístupem více pacientů, kteří do té doby museli žádat o tuto hrazenou péči přes §16 zákona č.48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění.

## 2. Cíl práce

Diplomová práce je rozdělena na dvě části, teoretickou a experimentální. Skrze teoretickou část provést rešerši možných přístupů k hodnocení výsledků nákladové efektivity (NEF), respektive hranici dopadu na rozpočet (BIA) spolu s dalšími kritérii při hodnocení zdravotnických technologií se zaměřením na léčivé přípravky a rozhodování o úhradě. Je zde vysvětlen postup hodnocení zdravotnických intervencí pomocí metody MCDA, vyzdvihnuta její možná pozitiva a negativa. Dále je zde zmíněn i aktuálně probíhající legislativní proces novely zákona č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a její možné implikace při přijetí této novely do hodnotící praxe Ústavu.

V experimentální části je primárním cílem zanalyzovat publikovaná rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv ve věci stanovení či změny podmínek úhrady léčivých přípravků, představující tzv. „first in class“, resp. inovativní přístup v terapii (metodika výběru – viz. dále). Součástí práce bylo i hledání a následná selekce kritérií, která jsou relevantní pro hodnocení zdravotnických intervencí a selekce pro jaký typ léčivých přípravků bude tato analýza určena (léčivé přípravky které vstoupily do systému úhrad (nejčastěji status orphan) /přiznána první úhrada, jako vysoce inovativní léčivý přípravek). Jednalo se pouze o veřejně dostupná publikovaná rozhodnutí vydané Ústavem v časovém období 2020 až květen 2021.

Ze získaných dat z jednotlivých rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv je zjišťován vztah mezi hodnotou ICER, BIA hodnocené intervence včetně dalších kritérií, která jsou/byla v ISŘ zmíněná/hodnocená, resp. by byla rozhodná v rámci návrhu novely zákona č. 48/1997 Sb. **Cílem práce je tak podat strukturovaný přehled nad vybranými kritérii, která jsou/mohou být klíčová pro přijetí nové technologie a těmto kritériím přiřadit skóre dle metodiky. Celkové skóre následně poukazuje na hodnotu intervencí/ vybraných léčivých přípravků (splňující definovaná kritéria inovace), které byly přijaty do systému úhrad.**

Závěrem experimentální části bude pak návrh na další analýzy/zpracování výsledků hodnocení dalších parametrů (a jejich zpracování, resp. prezentace) ve smyslu přípravy podkladů pro hodnocení ze strany Ústavu a posuzování ze strany relevantních institucí (např. poradní orgán při Ministerstvu zdravotnictví).

### 3. Hodnocení zdravotnických intervencí (HTA)

Hodnocení zdravotnických intervencí je multidisciplinární proces, který hodnotí a podává informace o vybrané zdravotnické intervenci z hlediska jejich sociálních, medicínských, ekonomických a etických vlastností. Cílem tohoto procesu je zajistit maximálně racionálního vynakládání prostředků veřejných financí, resp. adherence s lékovou zdravotní politikou dané země/ zdravotního a sociálního systému. Jako zdravotnické intervence jsou zde myšleny všechny léčivé přípravky, zdravotnické potřeby, metody a postupy, která jsou používána ve zdravotní péči k prevenci, diagnóze a léčbě v oblasti klinické praxe, veřejného zdraví a organizace zdravotnictví.<sup>4</sup>

Neustálý rozvoj nových technologických inovací spolu s vyššími nároky pacientů, rozvojem chronických chorob a zvýšení střední délky života člověka jsou příčinou nárůstu nákladů na zdravotnictví. Rozšíření zdravotní péče v souvislosti se znalostmi, investicemi do zařízení, přístrojů a léků, v tomto celém procesu se objevily problémy v pořizování, šíření a využití lékařské techniky.<sup>2</sup>

Ve zdravotnictví se tak neustále řeší dilema, které vychází právě z těchto technologických pokroků, jak zajistit pro pacienty přístup k novým inovacím, zároveň ale i garantovat jejich dostatečnou efektivitu a účelnost s ohledem na veřejný zájem. Řešením se tak stalo systematické hodnocení těchto zdravotnických intervencí, jejich přínosy v širším kontextu a náklady, tedy systém hodnocení zdravotnických intervencí (HTA).<sup>5</sup>

Proces hodnocení zdravotnických intervencí je rozdělen do tří oddělených částí, hodnocení, posouzení a následně rozhodnutí. V první fázi je třeba získat, co nejvíce informací o dané hodnocené intervenci z vědeckých nebo volně dostupných zdrojů, případně provedením vlastních experimentálních studií, tedy provedení komplexního hodnocení. Další fáze je posouzení výsledků tohoto hodnocení a doporučení, tzv. appraisal, které posuzuje (např. za pomoci určité komise) objektivně a validně hodnocené výsledky zdravotnické intervence. Všechny tyto získané informace a doporučení jsou klíčové pro rozhodující orgány ke stanovení rozhodnutí o zařazení intervence do systému hrazené péče. V následujícím Obrázek 1 je tento proces hodnocení zdravotnické intervence znázorněn.<sup>5,6,7</sup>

Proces HTA tvoří vlastně rámeček cesty léčivého přípravku od jeho vývoje, resp. potenciálního uvedení na trh až do rukou lékaře a pacienta k užití. Farmaceutické firmy musejí nejdříve pro registraci léčivého přípravku (přes EMA nebo jinou registrační agenturu, např. SÚKL) předložit

všechny dostupné důkazy o klinické účinnosti, bezpečnosti a kvalitě, mluvíme pak tedy o registračním procesu.<sup>6</sup>

**Obrázek 1** HTA proces hodnocení zdravotnických intervencí<sup>6,7,15</sup>



Hodnocením zdravotnických intervencí v kontextu celé Evropy se zabývá EUNetHTA (síť pro hodnocení zdravotnických technologií), která vznikla během let 2005 ve snaze o vytvoření efektivního a udržitelného modelu hodnocení HTA. Byla vytvořena za finanční podpory Evropské komise a jednotlivých členských zemí EU. Cílem byla kultivace metodických postupů pro zajištění spolehlivých, transparentních a přenositelných informací o HTA jednotlivým členským státům a jejich organizacím a zavedení vzájemné spolupráce mezi evropskými státy.<sup>8,9</sup> Česká republika je v ní zastoupena prostřednictvím zástupců delegovaných ministerstvem zdravotnictví, konkrétně Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav).

Tuto síť pro hodnocení zdravotnických intervencí podporuje směrnice Evropského parlamentu a Rady o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči, přesněji článek 15 (spolupráce v oblasti hodnocení zdravotnických intervencí), který právě pojednává o vzájemném poskytování informací o relativní účinnosti a efektivnosti zdravotnických technologií a umožnit tak účinnou výměnu těchto informací mezi vnitrostátními orgány a subjekty. Tím se pak snaží jednotlivým státům zjednodušit zbytečné duplicitní hodnocení navíc.<sup>8</sup>



### 3.1. Typy zdravotně ekonomických hodnocení

Rozlišujeme více typů zdravotně ekonomických analýz.

- a) **Analýza minimalizace nákladů** (Cost-Minimization Analysis, CMA) – Jedná se o nejjednodušší farmakoekonomickou studii, kdy se analyzují pouze náklady na dvě srovnávané technologie.<sup>1</sup> Tato metoda se použije v případě, kdy jsou jasně předloženy důkazy o tom, že přínosy hodnocené intervence a komparátorů jsou stejné (účinnost, bezpečnost, QALY), proto nelze vybrat jeden parametr, se kterým se bude porovnávat. V tomto případě se pracuje pouze s náklady. Využití této metody není tak časté, jelikož málokdy jsou intervence úplně shodné v účinnosti, bezpečnosti, ale i v kvalitě života pacientů.<sup>10</sup>
- b) **Analýza užitečnosti nákladů** (Cost-Utility Analysis, CUA) – Tato analýza využívá jako výsledek hodnocení QALY (roky života se standardní kvalitou života), díky tomuto společnému parametru lze pak srovnávat intervence napříč diagnózami a terapeutickými oblastmi.<sup>10</sup> Tento typ analýzy je preferovaný pro Ústav při posuzování nákladové efektivity pro stanovení úhrady zdravotnických intervencí.
- c) **Analýza nákladové efektivity** (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) – Jedná se o farmakoekonomický model, kde smyslem je najít alternativu, která za optimální cenu ovlivní nejlépe průběh onemocnění. Porovnává náklady a určitý typ efektu léčby (přínos) vyjádřený biologickými změnami.<sup>1,10</sup> Přínosy v této analýze mohou být vyjádřeny jinými parametry než QALY. První skupinou tzv. hard endpoints, jako jsou LYG (počet zachráněných životů/počet získaných roků života, počet), počet klinických příhod, kterým se zabránilo jsou preferovanější než skupina parametrů surrogate endpoints, jako například snížení krevního tlaku, cholesterolu. Využívá se nejčastěji ke srovnání zdravotnických intervencí jedné stejné zdravotnické komplikace/nemoci nebo pokud nelze využít analýzu s parametrem přínosu QALY (např. u orphan drugs).<sup>10</sup>
- d) **Analýza dopadu na rozpočet (BIA)** – Tato metoda vyjadřuje celkové inkrementální náklady za danou intervenci (zavedení, aplikace, vše, co s ní souvisí). Délka studie je obvykle v horizontu tří až pěti let. V České republice je součástí farmakoekonomického hodnocení léčiv v rozhodování zařazení léčiv do hrazené zdravotnické péče. Více je dále rozepsáno v kapitole 3.3.
- e) **Náklady vynakládané za nemoc (Cost of illness, COI)** – Nejedná se zde o komplexní zdravotně-ekonomické hodnocení, výstupy z této analýzy se pak použijí ke všem

ostatním analýzám, jelikož nákladová stránka je součástí každé zdravotně-ekonomické analýzy.<sup>10</sup>

- f) **Analýza nákladů a dopadů** (Cost-Consequences Analysis, CCA) – Náklady na intervenci a přínosy jsou v této metodě pouze vypsány ale prezentují se zvlášť. Čtenář si poté má sám provést komplexní hodnocení. Nejedná se o používanou metodu.<sup>10</sup>
- g) **Analýza nákladů a přínosů** (Cost-Benefit Analysis, CBA) – V této analýze se porovnávají finanční náklady spolu s přínosy vyjádřenými finanční částkou. Podmínkou pro provedení je znalost jednotlivých ocenění přínosů v peněžní částce. De-facto se jedná o přidělení finančního vyjádření přínosu do výsledků analýzy typu CEA/CUA.<sup>10</sup>

### 3.2. Výsledky zdravotně ekonomických analýz

Všechny výsledky zdravotně ekonomických analýz by měly být prezentovány transparentně. Je potřeba, aby autor popsal všechny významné vstupy do analýzy, metodiku jejich zpracování a dílčí a kompozitní výsledek.

Výsledky nákladové efektivity, platné pouze pro CUA/CEA jsou nakonec předloženy ve formě přírůstkové analýzy ICER/ICUR. ICER (incremental cost-effectiveness ratio) se získá výpočtem jako poměr inkrementálních nákladů (C) k inkrementálním přínosům (E), kde H označuje hodnocenou a K porovnávanou intervenci:<sup>10</sup>

$$ICER = \frac{Cost_H - Cost_K}{Effectiveness_H - Effectiveness_K} = \frac{\Delta Costs}{\Delta Effectiveness} = \frac{\Delta C}{\Delta E}$$

Hodnotu ICER lze pak interpretovat jako dodatečné náklady za zisk jednoho dodatečného QALY, buď numericky (Kč za QALY) nebo graficky (incremental cost-effectiveness plane) s příslušnou numerickou hodnotou ICER.<sup>10</sup>

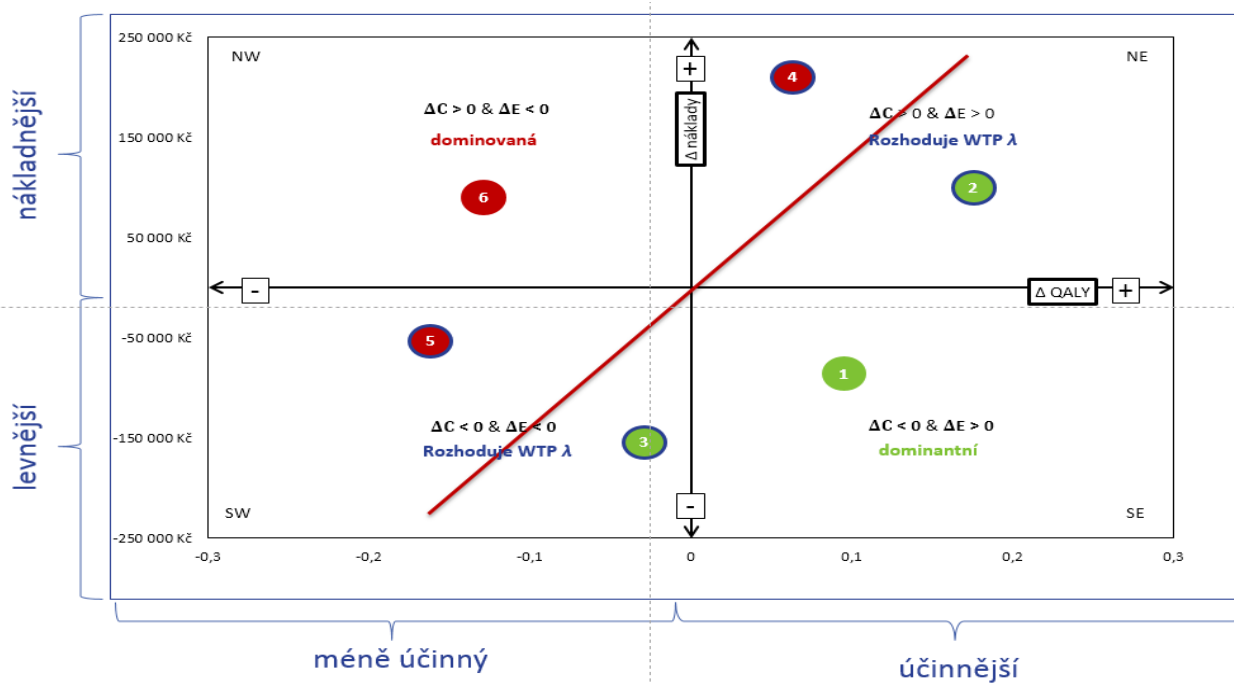
Díky incremental cost-effectiveness plane/diagramu (graf) lze vizuálně znázornit rozdíly v nákladové efektivitě jednotlivých zdravotnických intervencí (hodnocené a srovnávané).<sup>11</sup>

Zdravotnické intervence pak lze zařadit do čtyř kategorií podle toho do jakého kvadrantu výsledek nákladové efektivity náleží. V praxi je několik způsobů označení těchto kvadrantů: podle světových stran (NE– north east, SE– south east, SW– south west, NW= north west) nebo numericky (I.-IV. kvadrant). V češtině se také často setkáme s označením pravý horní, pravý dolní, levý horní a levý dolní kvadrant.<sup>10</sup>

Nákladově efektivní se považují výsledky, které náleží do pravého dolního kvadrantu, což znamená, že intervence je, jak účinnější, tak i méně nákladná než porovnávaná intervence. Naopak výsledky v levém horním kvadrantu jsou nákladově neefektivní. Se zbývajícími dvěma kvadranty se pak podle tzv. hranice ochoty platit.<sup>12</sup>

Hranice ochoty platit (anglicky: willingness to pay – WTP) je ve farmakoekonomice termín, který kvantifikuje ochotu zaplatit za získanou jednotku přínosu navíc (zpravidla QALY). Hranice ochoty platit ale nepředstavuje pevně danou hranici, při které by po překročení už hodnocená intervence nemohla být přijata. WTP představuje pouze pravděpodobnost, s jakou by daná hodnocená intervence (s daným poměrem nákladů a přínosů) byla přijata nebo zamítnuta.<sup>12</sup> Na Obrázek 2 je označena pod zkratkou  $\lambda$ .

Obrázek 2 Možné výsledky incremental cost-effectiveness plane<sup>10</sup>



V následující Tabulka 1 jsou shrnuty možné interpretace výsledků nákladové efektivity.

**Tabulka 1 Shrnutí interpretace výsledků<sup>10</sup>**

Scénář	KVADRANT	$\Delta C$	$\Delta E$	$\Delta C/\Delta E \sim \lambda$
1	SE	$\Delta C < 0$	$\Delta E > 0$	Nákladově efektivní intervence (dominantní intervence)
2	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICER < \lambda$ , nákladově efektivní
3	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICER > \lambda$ , nákladově efektivní
4	NE	$\Delta C > 0$	$\Delta E > 0$	$ICER > \lambda$ , nákladově neefektivní
5	SW	$\Delta C < 0$	$\Delta E < 0$	$ICER < \lambda$ , nákladově neefektivní
6	NW	$\Delta C > 0$	$\Delta E < 0$	Nákladově neefektivní intervence, (dominovaná intervence)

### 3.3. Hodnocení dopadu do rozpočtu (BIA)

Před vstupem zdravotnické intervence na trh se z hlediska farmakoekonomiky kromě analýzy nákladové efektivity ještě provádí analýza dopadu na rozpočet (BIA). Nejedná se o variantu k analýze nákladové efektivity, pouze ji doplňuje a využívá některé společné zdroje vstupních údajů jako například náklady pro plánování rozpočtů.<sup>10</sup>

S ohledem na omezené zdroje ve zdravotním systému je potřeba stanovit jaký finanční dopad bude mít hodnocená intervence v předem stanoveném období. Jde tu hlavně o to zjistit, jak moc se změní celkové náklady při zavedení nové technologie nebo při schválení změny úhrady, oproti stávajícímu stavu, ideálně s ohledem na dopad zdravotního a sociálního rozpočtu, dopad z celospolečenské perspektivy.<sup>10</sup>

Ideálně by měla být v hodnocení dopadu na rozpočet perspektiva celospolečenská. V České republice je analýza dopadu na rozpočet pro účely zařazení do systému úhrad hodnocena jako náklady z perspektivy plátců zdravotní péče v horizontu 5 let a musí být v souladu s veřejným zájmem podle novely z. 48/1997 §17 odst. 2.<sup>13,3,15</sup>

Státní Ústav pro kontrolu léčiv zveřejnil na svých webových stránkách návod/postup pro provádění analýzy hodnocení dopadu do rozpočtu stejně tak i nákladové efektivity, ve kterém

se pro další přesnější informace odkazuje na jiné organizace jako ISPOR nebo ČFES doporučené postupy.<sup>18,19</sup>

## 4. Hodnocení zdravotnických analýz v ČR

V České republice roli HTA vykonává Státní Ústav pro kontrolu léčiv, který je výkonný orgán Ministerstva zdravotnictví. V roce 2020 byla předložena novela zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění (dále jen novela zákona č. 48), proto v této kapitole byly zohledněny i s ní spojené změny.<sup>3,14</sup>

V zákoně č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění (dále jen zákon č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění) jsou definovány termíny jako účelná terapeutická intervence:

*„Účelnou terapeutickou intervencí se rozumí zdravotní služby poskytované k prevenci nebo léčbě onemocnění za účelem dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby při zachování nákladové efektivity.“<sup>14</sup>*

V novele zákona č. 48/1997 je tato definice doplněna:

*„Účelnou terapeutickou intervencí se rozumí zdravotní služby poskytované k prevenci nebo léčbě onemocnění za účelem dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby při zachování nákladové efektivity a finančního dopadu do systému zdravotního pojištění (dále jen „dopad do rozpočtu“), který je v souladu s veřejným zájmem podle § 17 odst. 2. Jde-li o léčivé přípravky určené k léčbě vzácného onemocnění podle § 39da, účelnou terapeutickou intervencí se rozumí zdravotní služby poskytované k prevenci nebo léčbě vzácného onemocnění za účelem dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby, pokud farmakoterapeutické ovlivnění tohoto onemocnění má celospolečenský význam a dopad do rozpočtu je v souladu s veřejným zájmem podle § 17 odst. 2“<sup>3</sup>*

Dále se v zákoně č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění nachází i samotná definice nákladové efektivity:

*„Nákladovou efektivitou se rozumí určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ve srovnání s použitím jiného léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu.“<sup>14</sup>*

Kromě toho jsou zde vypsány i parametry přínosu, komparátor, všechny situace, za kterých je požadováno provedení hodnocení nákladové efektivity a jaké jsou pravomoce Státního ústavu pro kontrolu léčiv.

*„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 zdravotního pojištění.“<sup>14</sup>*

Podle §39b se při stanovení výše a podmínek úhrady u léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely posuzuje i tzv. veřejný zájem, který je definován podle §17 (2):

*„...veřejným zájmem na zajištění **kvality a dostupnosti** hrazených služeb, fungování systému zdravotnictví a jeho **stability** v rámci **finančních** možností systému veřejného zdravotního pojištění (dále jen „veřejný zájem“) ...“<sup>3,13</sup>*

Jak již bylo zmíněno, v současné chvíli aktuálně probíhá jednání ohledně novely zákona č. 48 o veřejném zdravotním pojištění. Kromě těchto níže zmíněných cest získání úhrady léčiv, a to: na splnění všech kritérií dle §39 odst. 2 zákona č. 48/1997, dočasné úhrady uznáním statutu VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek) anebo dále možnost získání individuální úhrady dle §16 zákona č.48/1997 je také nově cestou určenou hlavně pro tzv. orphan léčiva a léčiva pro moderní terapii (§39da léčivý přípravek pro vzácné onemocnění).<sup>3</sup>

V této novele jsou do rozhodovacího procesu poprvé zohledněny i pacientské organizace, hlavní slovo ale bude mít tzv. poradní orgán vytvořený ministerstvem zdravotnictvím se zastoupením hodnotitelů za stát, veřejné zdravotní pojišťovny, odbornou lékařskou společnost a pacientskou veřejnost. Díky tomu by mělo být zajištěno spravedlivé rozložení hodnot napříč všemi dotčenými stranami.<sup>3</sup>

Na základě rozhodnutí poradního orgánu pak ministerstvo zdravotnictví vydá závazné stanovisko, podle kterého poté Ústav stanoví hodnocenému léčivému přípravku úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Tímto způsobem hodnocení by mělo dojít ke snížení počtu žádostí o úhradu podle §16 zákona č. 48/1997 a do budoucna by měl být využit pouze pro případy individuálně specifické.<sup>3,13</sup>

Jde-li o léčivé přípravky určené k léčbě vzácného onemocnění podle § 39da, účelnou terapeutickou intervencí se rozumí zdravotní služby poskytované k prevenci nebo léčbě vzácného onemocnění za účelem dosažení co nejúčinnější a nejbezpečnější léčby, pokud

farmakoterapeutické ovlivnění tohoto onemocnění má celospolečenský význam a **dopad do rozpočtu je v souladu s veřejným zájmem podle § 17 odst. 2.**<sup>3</sup>

Zde jsou pro porovnání zobrazeny, jaká kritéria jsou vyžadována při rozhodování o úhradě léčivých přípravků (tzv. non-orphany) a jaká kritéria by byla hodnocena u léčivých přípravků pro vzácná onemocnění, tzv. orphany (§39da)<sup>15</sup>:

**Obrázek 3 Kritéria hodnocení zdravotnických technologií**<sup>3,14,15</sup>

<b>§ 39b Zásady stanovení nebo změn výše a podmínek úhrady léčivých přípravků</b>	<b>§ 39da Zásady pro úhradu léčivých přípravků k léčbě vzácných onemocnění</b>
a) <b>terapeutická účinnost a bezpečnost</b>	a) <b>jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,</b>
b) <b>závažnost onemocnění</b>	b) <b>závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,</b>
c) <b>nákladová efektivita – náklady a přínosy na jednoho pojištěnce a celkové náklady na zdravotní péči hrazenou ze zdravotního pojištění</b>	c) <b>jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,</b>
d) <b>veřejný zájem</b>	d) <b>celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,</b>
e) <b>vhodnost cesty podání, formy, síly</b>	e) <b>jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,</b>
f) <b>obvyklé dávkování</b>	f) <b>reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,</b>
g) <b>nezbytná délka léčby</b>	g) <b>doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,</b>
h) <b>míra součinnosti osoby, které je podáván</b>	h) <b>podmínky jeho úhrady z prostředků zdravotního pojištění navržené v žádosti, včetně případných smluv uzavřených ve veřejném zájmu držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami omezujících dopad na prostředky zdravotního pojištění nebo upravujících sdílení rizik souvisejících s účinností tohoto léčivého přípravku v podmínkách klinické praxe,</b>
i) <b>jeho nahraditelnost jiným léčivem</b>	i) <b>nákladová efektivita</b>
j) <b>předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění</b>	j) <b>dopad do rozpočtu</b>
k) <b>doporučené postupy odborných institucí a odborníků, a to vždy z hlediska nákladové efektivity a s ohledem na dopad na finanční prostředky</b>	

## 4.1. Další kritéria při vyhodnocení výsledků zdravotně-ekonomických analýz

Při hodnocení zdravotně-ekonomických analýz se kromě výsledku nákladové efektivity ICER a dopadu do rozpočtu mohou zohlednit i další kritéria, která jsou právě i předmětem v novele zákona č. 48/1997.<sup>15</sup>

Je potřeba si dát pozor na tzv. dvojité započtení, aby hodnocené kritérium nebylo již obsaženo v analýzách předchozích. Příkladem, kdy se berou v potaz i další kritéria je například hodnocení vzácných nebo vysoce vzácných onemocnění u nichž omezeně dostupná data, jako kvalita života, mortalita pacientů ve srovnání se stávajícím standardem terapie, pro výpočet solidní nákladové efektivity.<sup>10</sup>

Jedním ze způsobů, jak lze zařadit i další, resp. flexibilní kritéria do HTA procesu a do rozhodovacích procesů je tzv. Value-Based Pricing (VBP). Metoda využívá princip flexibilní

hranice ochoty platit, která je závislá podle dalších doplněných kritérií. Čím horší situace z pohledu vzácnosti onemocnění, nenaplněné potřeby léčby, úmrtnosti atd. by se měla pak i zvýšit hranice ochoty platit a naopak.<sup>10</sup>

- a) **Terapeutická účinnost a bezpečnost** – Obvykle se jedná o výsledky klinických studií. Z hlediska terapeutické účinnosti hodnocená intervence má vliv na mortalitu, morbiditu, kvalitu života nebo jiné další významné klinické parametry. Preferovány jsou intervence, které jsou schopny prodloužit život, zvýšit jeho kvalitu nebo nějakým způsobem zabránit dalším komplikacím, invaliditě. Z hlediska terapeutické bezpečnosti hodnocená intervence může mít méně nežádoucích účinků než dosavadní dostupné terapie.<sup>3,13,15</sup>
- b) **Vzácnost onemocnění** – V samotné analýze nákladové efektivity nelze zahrnout toto kritérium, které je ale obzvláště důležité u tzv. orphan drugs (léky na vzácná onemocnění). Toto kritérium lze zahrnout do analýzy dopadu do rozpočtu, z čehož plyne s menším počtem pacientů by měl být dopad do rozpočtu nízký, avšak je třeba se ještě podívat na samotné náklady pro danou terapii.<sup>10</sup> Dle prevalence v EU definice vzácného onemocnění méně jak 5 z 10 000 (<256 000 pacientů, vzhledem k EU populaci 512 mil.)<sup>16</sup> Obecně je definované typem registrace při EMA hodnocení, která přijímá a následně hodnotí žádosti o orphan designaci a svůj postoj pak předloží Evropské komisi, která pak nakonec udělí rozhodnutí o statutu orphan designace. Uznání statutu orphan designace neznamena, že daná intervence má již platnou registraci, jedná se o jiný proces. V okamžiku, kdy daný OMP (orphan medicinal product) získá registraci u Evropské komise, může být pak předepisován v celé EU, každopádně dostupnost a úhrada je v kompetenci rozhodnutí národních autorit jednotlivých zemí EU podle jejich stanovených pravidel.<sup>17</sup>
- c) **Nenaplněná potřeba** – Nenaplněná potřeba léčby jako dosavadní neexistence adekvátní alternativní terapie onemocnění (z důvodu NÚ, nízkého zisku QALY, nedostatečná účinnost dosavadních léků), které ale nějakým způsobem zásadně ovlivňuje život pacienta. Dá se očekávat, že by i toto kritérium mohlo být zahrnuto do analýzy nákladové efektivity, s tím, že se zvýšenou nenaplněnou potřebou by měl být získán i vyšší potenciál zisku QALY.<sup>10</sup>
- d) **Sociální důsledky a dopad na rodinu a pečovatele** – V určitých případech může dojít i ke snížení kvality života rodiny a pečovatelů o pacienta s určitým typem onemocnění (dětští pacienti, pacienti s významnou disabilitou) nebo se mohou postupně vyvinout i



jiné zdravotní problémy (deprese, sociální vyloučení). Pokud se ale do analýzy zahrne toto kritérium, je třeba mít na opatrnosti právě dvojité započítávání, které by mohl zkreslit výsledek.<sup>10</sup>

- e) **Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, jehož léčbě je určen a dopady léčby na systém zdravotního pojištění sociálního zabezpečení** – V tomto kritériu se hodnotí, jaké jsou sociální/celospolečenské náklady, ztráta produktivity, významná invalidita (závislost a jiných osobách). V hodnocení by měli být zahrnuti i tzv. nepřímé náklady (ztráta pracovní produktivity, náklady sociálního systému). Pokud se prokáže, že hodnocená intervence má pozitivní vliv na dopad na okolí pacienta, zvýší se soběstačnost jedince s nemocí, jedná se o plusové body.<sup>3,13,15</sup>
- f) **Závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen** – Toto kritérium zobrazuje, jak moc zasáhne onemocnění do života pacienta, např. jaká by byla očekávaná délka života pacienta bez léčby nebo jako procentuální zkrácení délky života, kvalita života, rozvoj komplikací. V novele zákona č. 48/1997 § 48 je uvedena definice „vysoce závažného onemocnění“ v ustanovení § 39d odst. 2: *„onemocnění vyžadující trvalou nebo dlouhodobou hospitalizaci, onemocnění vedoucí k častým opakovaným hospitalizacím po dobu několika let nebo k invaliditě, onemocnění, které má za následek trvalé závažné poškození zdraví, úplnou nebo téměř úplnou ztrátu zraku, sluchu, řeči nebo pohybu, nebo onemocnění, které zkracuje předpokládanou délku života více než o 20 %.“*<sup>3,10,15</sup>
- g) **Ovlivnění kvality života** – Prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta, tzn. změna kvality života pacienta před léčbou oproti po/na léčbě s využitím validovaných generických a pro danou nemoc specifických nástrojů (dotazníků).<sup>15</sup>
- h) **Nahraditelnost jinými hrazenými postupy** – V tomto případě se pomocí např. guidelines odborných společností nebo přítomností komparátorů na trhu popíše, jakým způsobem a s jakou účinností do této chvíle probíhaly léčebné postupy. Za vyšší potřebu se považují takové terapie, které nemají dostatek jiných různých léčebných postupů pro dané onemocnění.<sup>3,15</sup>
- i) **Doporučené postupy odborných institucí a odborníků** – Zhodnocení existence a doložení příslušných doporučených postupů v české případně na evropské/celosvětové úrovni. Výhodou u nového léku může být to, že je součástí doporučených postupů evropských společností, ideálně s pozitivně hodnoceným stupněm evidence, kvalitou důkazů a stupněm doporučení.<sup>15</sup>

## 4.2. Doporučené postupy pro hodnocení a vytváření zdravotně-ekonomických analýz

V České republice jsou dostupné dva oficiální doporučené postupy pro hodnocení zdravotnických technologií. Česká farmakoekonomická společnost vydává veřejně na svých internetových stránkách doporučené postupy, SÚKL na svých internetových stránkách publikuje farmakoekonomické doporučené postupy sloužící především jako určitý návod pro výrobce/žadatele o stanovení nebo změnu výše a podmínek úhrady (hodnocení nákladové efektivity nebo BIA) léčivého přípravku nebo potravin pro zvláštní lékařské účely v systému veřejného zdravotního pojištění České republiky.<sup>18,19</sup>

V dokumentu – **Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity** (SP-CAU-028-W) jsou popsány základní požadavky na farmakoekonomické hodnocení analýzy nákladové efektivity a kritéria, která jsou relevantní pro posuzování hodnotitelem – pracovníkem Sekce cenové a úhradové regulace, který je zodpovědný za odborné zpracování a posouzení podkladů o účinnosti, bezpečnosti, nákladové efektivitě a dopadu na rozpočet. V souladu s ustanovením § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění Státní Ústav pak vydá rozhodnutí, kdy za akceptovatelnou hranici je považováno 1,2 miliónů Kč/QALY.<sup>18</sup>

V České republice byla do roku 2017 uplatňována hranice nákladové efektivity odvozená od doporučení WHO-CHOICE. Podle metodiky WHO-CHOICE se za vysoce nákladově efektivní terapeutické postupy řadily ty, které dosáhly při poměru inkrementálních nákladů a přínosů jednonásobku HDP/osoba/QALY /tj. cca 300 tisíc Kč/QALY. V zákoně o veřejném zdravotním pojištění není sice zmíněná návaznost nákladové efektivity na metodiku WHO-CHOICE, avšak Ústav pak provedl analýzu akceptovatelných postupů, ze které stanovil akceptovatelnou hranici 1,2 miliónů Kč/QALY. Dá se však říct, že tato hodnota historicky z doporučení WHO vychází.<sup>18</sup>

V dokumentu – **Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet** (SP-CAU-027-W) jsou zase popsány základní požadavky pro posuzování dopadu na finanční prostředky zdravotního pojištění. BIA je třeba vypracovat pro změnu výše a podmínek úhrady LP/PZLÚ. Cílem je předložit rozdíl nákladů na léčbu, kdyby na trhu byla dostupná intervence, a naopak kdyby nebyla v systému úhrad péče z veřejného zdravotního pojištění. Tato analýza se dělá vždy z pohledu plátce zdravotní péče, přípustná je tedy pouze perspektiva zdravotních pojišťoven ČR a vždy v časovém horizontu pěti let. Ostatní náklady (sociální a související se ztrátou produktivity) musejí být vždy uvedeny zvláště.<sup>19</sup>

V České republice není dle /stavu explicitně stanovena akceptovatelná výše dopadu do rozpočtu. Ústav po předložení analýzy dopadu do rozpočtu porovná výsledek s předchozími správními řízeními k terapii stejného onemocnění bez ohledu na linii léčby nebo provede rešerši správních řízení terapií obdobných onemocnění a porovná, zda byl dopad ve stejné/obdobné výši přijat, či nikoli, to vše je uvedeno pouze informativně. Finální slovo mají zdravotní pojišťovny, které se k uvedenému dopadu vyjadřují, zda je v souladu s veřejným zájmem, Ústav v reakci na to potom v konečném rozhodnutí označí jako akceptovatelný/neakceptovatelný dopad na rozpočet.<sup>19</sup>

ISPOR jako nadnárodní farmakoekonomická společnost pravidelně vydává tzv. reports of good practices (zprávy z osvědčených postupů), jedná se o vysoce citovaná doporučení odborného konsensu. Všechny tyto zprávy jsou veřejně dostupné jako součást poslání společnosti.<sup>20</sup>

Na svých stránkách mají pak odkazy na jednotlivé soubory doporučených postupů jednotlivých zemí světa dělená podle tří kategorií: farmakoekonomická publikovaná doporučení, což jsou pokyny pro ekonomická hodnocení specifická pro danou zemi nebo doporučení zveřejněná odborníky v dané oblasti, ale nejsou „oficiálně“ uznána nebo vyžadována orgány/subjekty rozhodujícími o zdravotní péči v této zemi/regionu k úhradě. Druhou kategorií jsou farmakoekonomické pokyny (guidelines), jsou to pro danou zemi specifické „oficiální“ pokyny důležité pro ekonomické hodnocení, jsou uznávány nebo i vyžadovány orgány/subjekty rozhodující o zdravotní péči v dané zemi/regionu k úhradě. Poslední kategorie jsou pokyny pro předkládání (submission guidelines), která jsou pro danou zemi specifická „oficiální“ pokyny týkající se požadavků na podávání léků pro jednotlivé země s částí/sekcí ekonomického hodnocení a jsou vyžadovány orgány/subjekty rozhodujícími o zdravotní péči v této zemi/regionu k úhradě.<sup>20</sup>

## 5. MCDA v hodnocení zdravotnických intervencí

Existuje spousta různých metod pro hodnocení přidané hodnoty (added value) zdravotnické technologie v HTA. Při hodnocení zdravotnické technologie se zabýváme nejprve klinickou účinností a benefitem, ekonomickým hodnocením a také dalšími kritérii, která rámují přidanou hodnotou technologie. Přitom poslední z nich, přidaná hodnota, její hodnocení není zatím nikde přesně charakterizována specifickým typem metodologie.

Právě na toto kritérium je poslední dobou kladen důraz, jelikož ukončení hodnocení na pouze farmakoekonomickém hodnocení, ze kterého se má poté určit další přidané hodnoty zdravotnické technologie je často považováno za nedostatečné a neadekvátní.<sup>21,22</sup>

Za účelem komplexního posouzení přidané hodnoty a zvýšení transparentnosti při rozhodování v hodnocení zdravotnických intervencí byla objevena metoda MCDA.<sup>23</sup>

### 5.1. Vymezení a původ

Multikriteriální analýza je analytický kvantitativní nástroj, který má za cíl podpořit proces rozhodování mezi alternativními produkty podle různých kritérií.<sup>24</sup>

Historicky první případ s využitím způsobu vyhodnocování MCDA je spojen s Benjaminem Franklinem, který popisoval s využitím vah a popisem výhod a nevýhod k docílení správného rozhodnutí. Tento jednoduchý způsob byl ale aplikovatelný pro maximálně dvě alternativy.<sup>25</sup>

Postupně se začaly objevovat metody pro rozhodování se mezi více než dvěma alternativami, dokonce se spoluúčastí rozhodovacích orgánů, jak prezentovali Ralph Keeney a Howard Raiffa ve své knize *Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs* (1993).<sup>25</sup>

Využití MCDA ve zdravotnictví je nespočet, společné mají všichni čtyři hlavní body a to: alternativa, kritéria, váhy a preference rozhodovacích orgánů.<sup>22</sup> MCDA se kromě zdravotnictví využívá i v jiných odvětvích, jako například v armádě, životním prostředí, energetice nebo v managementu.<sup>26</sup>

### 5.2. Obecný postup procesu MCDA

Postup pro MCDA analýzu můžeme rozdělit do několika hlavních kroků. Tyto kroky nemusejí být proveditelné přesně v tomto pořadí, jak jsou zde napsány.

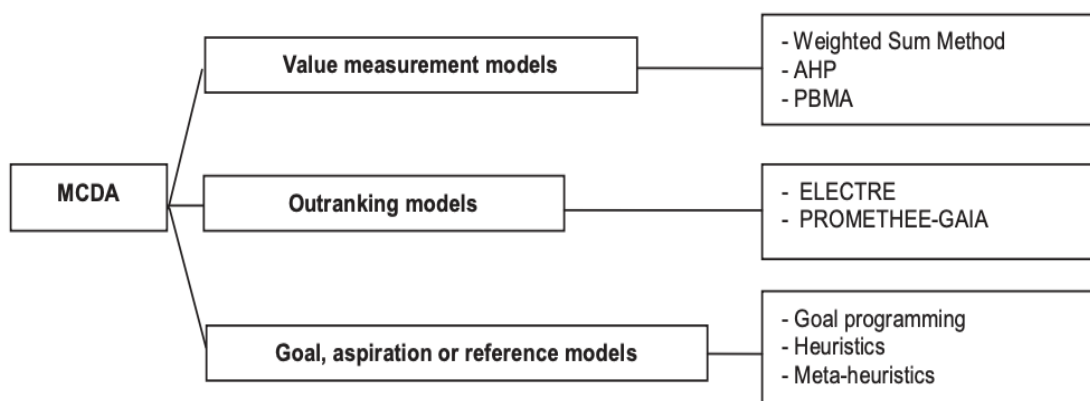
Prvním krokem je nalezení a popsání **rozhodovacího problému**, který se bude řešit. Identifikovat vše, co může souviset s rozhodováním, tzn. všechna alternativa, rozhodovací orgány a další zúčastněné strany. Druhým krokem je **specifikace kritéria**. Klade se důraz na spolehlivost a správnost kritérií a relevantnost v rozhodovacím procesu. Podle těchto kritérií se pak jako další krok změří výkony zvolených alternativ. Čtvrtý a pátý krok jsou trochu propojené, je zde zahrnuto udělení **skóre** jednotlivým vybraným alternativám, a navíc ještě udělení **váh** jednotlivým kritériím podle důležitosti pro rozhodovací orgány. Jedná se o čísla, kdy nejnižší číslo odpovídá i nejnižší prioritě. Znásobením každého skóre jednotlivých alternativ spolu s udělenými váhami se poté získají čísla, která po sečtení dají dohromady konečné hledané **celkové skóre** pro hodnocenou zdravotní intervenci a pro její alternativa. Při prezentování výsledků se doporučuje ještě podpořit výsledky analýzou senzitivity.<sup>25</sup>

Nakonec ze získaných výstupů, které mohou být prezentovány, jak v tabulkách nebo grafech se použijí pro podporu v rozhodovacím procesu podle toho, pro jaký účel se použila tato metoda. Z výsledků je důležité si uvědomit, že jde pouze o vyobrazení toho, co si sami rozhodovací orgány určili jako prioritní. MCDA může tak dopomoci ke snadnějšímu dosažení rozhodnutí nebo také jako další způsob komunikace a odůvodnění konečného rozhodnutí.<sup>25</sup>

### 5.3. Metody MCDA

Rozlišují se tři metody přístupu k hodnocení MCDA. Zde je zobrazen přehledný obrázek<sup>26</sup>:

**Obrázek 4** Klasifikace metod MCDA<sup>26</sup>



### 5.3.1. Value measurement model

Tato metoda při rozhodování využívá srovnání intervencí podle tzv. overall value neboli jejich celkové hodnoty. U každé hodnocené intervence se stanoví skóre pro každé kritérium zvlášť. Kromě toho je jednotlivým kritériím ještě udělena váha (číslo, označuje důležitost daného kritéria oproti ostatním kritériím).

Nakonec se z těchto získaných výsledků, které se mohou zpracovat do tabulky (viz. Tabulka 2), spočítá podle Weighted Sum Approach (WSA, metoda váženého součtu) celkový výsledek, tzv. overall value (celková hodnota) pro danou hodnocenou intervenci, která je založena na této rovnici, kde  $v(a)$  je celkový výsledek (overall value) pro hodnocenou intervenci ( $a$ ). Získá se součtem násobků skóre (viz. rovnice dále) jednotlivých kritérií  $v_i$  se stanovenou vahou  $w_i$ . Podle této metody je pak vybrána taková hodnocená intervence, která s porovnáním s ostatními získala nejvyšší skóre, tedy nejvyšší overall value.<sup>26</sup>

Tato metoda není tak složitá k použití, je třeba si ale dát pozor na stanovení vah jednotlivým kritériím, jelikož mohou velice snadno ovlivnit celkový výsledek, a proto k celkovému výsledku také takto přistupovat.<sup>22,27,28</sup>

**Tabulka 2 Výsledky jednotlivých kritérií hodnocených intervencí<sup>26</sup>**

<i>Kritérium (i)</i>	<i>Hodnocená intervence (a)</i>	<i>Hodnocená intervence (b)</i>	<i>Stanovená váha (w<sub>i</sub>)</i>
Kritérium i <sub>1</sub>	Skóre v <sub>i1</sub> (a)	Skóre v <sub>i1</sub> (b)	W <sub>i1</sub>
Kritérium i <sub>2</sub>	Skóre v <sub>i2</sub> (a)	Skóre v <sub>i2</sub> (b)	W <sub>i2</sub>
Kritérium i <sub>3</sub>	Skóre v <sub>i3</sub> (a)	Skóre v <sub>i3</sub> (b)	W <sub>i3</sub>
Kritérium i <sub>4</sub>	Skóre v <sub>i4</sub> (a)	Skóre v <sub>i4</sub> (b)	W <sub>i4</sub>
Kritérium i <sub>5</sub>	Skóre v <sub>i5</sub> (a)	Skóre v <sub>i5</sub> (b)	W <sub>i5</sub>

$$v(a) = \sum_{i=1}^n w_i v_i(a)$$

### 5.3.2. Outranking method

Hodnocené intervence jsou mezi sebou porovnávány pro každé kritérium a vše se nakonec spojí, aby se zjistila nejlepší hodnocená alternativa. Kromě toho se zde využívají i algoritmy jako: ELECTRE (Elimination and Choice Expressing Reality) I, ELECTRE II, III, IV <sup>29</sup>nebo PROMETHE, GAIA.<sup>26</sup>

### 5.3.3. Aspiration level approach

Tato metoda je založená na technikách lineárního programování, kdy se hledá alternativa, která má nejbližší k dosažení již předem definované úrovně výsledku pro každé kritérium zvlášť. Oproti předchozím metodám u této metody nelze výsledky prezentovat vizuálně.<sup>26,30</sup>

## 5.4. Využití MCDA v hodnocení zdravotnických intervencí

Stále jsou zde odlišné názory na použití MCDA v HTA ze strany zdravotnických ekonomů a ti, co jsou proti by raději upřednostňovali konvenční techniky, nejčastěji se jedná o již zmíněnou analýzu nákladové efektivity.

Jedním z výhod MCDA pro HTA je právě nalezení a snaha o co nejpřesnější a vyčerpávající, zároveň tak nejvíce objektivní charakterizaci přidané hodnoty terapie, která by měla pak vést ke snadnějšímu, lepšímu a objektivnějšímu rozhodování. Dále snaha o co nejpřesnější definování jednotlivých kritérií při rozhodovacích procesech může posloužit pro různá zdravotnická odvětví, jako dobrý obraz toho, čeho si společnost váží nejvíce. Udělování vah jednotlivým kritériím je explicitní, což zajišťuje vyšší transparentnost rozhodovacích orgánů.<sup>25</sup>

Odmítnutí MCDA metody může být její komplexnost a risk toho, že z těchto rozhodovacích procesů se stanou pouhé algoritmy, které nemusejí být správně pochopeny zúčastněnými stranami. Při udělování správných vah a skóre je důležité také umožnit debatu jednotlivým zúčastněným stranám, na druhou stranu Walker ve svém článku upozorňuje na možné zneužití osobami, které toto skórování budou připravovat.<sup>31</sup>

Podobné obavy se objevily i od jiných autorů, zda opravdu skórování a udělování vah jednotlivým kritériím přispěje k dosažení, co nejlepšího možného výsledku, nebo naopak, aby nedošlo místo toho k sílení role lidí spravujících tyto procesy. Takovéto obavy by měly být zmírněny spolu s tím, jak se porozumění pro MCDA postupem času do budoucna bude zvyšovat, včetně procesu

skórování a udělování vah, které lze pak podpořit použitím nějakého dobře srozumitelného softwaru.<sup>25</sup>

V roce 2012, britská HTA agentura, která má na starosti vyhodnocování nových zdravotnických intervencí, NICE označila použití metody MCDA jako nedostatečnou oproti stávajícím procesům hodnocení zdravotnických technologií, z hlediska zaznamenání nějakého zlepšení nebo inovativnosti technologií.<sup>25</sup>

V roce 2020 americká HTA organizace ICER (Institute for Clinical and Economic Review) publikovala nové navrhované změny ve svém dosavadním value assessment framework, kde také odmítl použití multikriteriálního analytického přístupu hodnocení. Jedním z důvodů bylo shledání způsobu přidělování vah jednotlivým prvkům jako nedostatečný, ne dost spolehlivý pro hodnocení přidané hodnoty zdravotnické technologie. Celou metodu pak také označil jako příliš komplikovanou na zavedení do běžné praxe. Místo toho navrhnul, aby členové komise hodnotili tzv. třístupňovým Likert-scale přístupem. Tento třístupňový Likert-scale sestává ze tří možností výběru: „nízká hodnota“, „střední hodnota“ a „vysoká hodnota“. Od předchozího modelu, podle kterého doposud ICER hodnotil přidanou hodnotu zdravotnické technologie odpověďmi ano/ne, tento nový způsob stupňování by měl podle ICER zvýšit transparentnost hodnocení a také umožnit členům komise lepší porozumění před úplně konečným hlasováním.<sup>23</sup>

Likert scale schéma: Původní schéma (A) zahrnuje pouze otázky typu ano/ne. Druhé schéma (B) je nově aktualizované, tedy hodnocení třemi úrovněmi: nízký/střední/vysoký přínos. Poslední schéma (C) je navrhované, kde se nejdříve ohodnotí skórem výkon dané intervence s ostatními intervencemi, nastaví se váhy, spojí se skóre a váhy dohromady, aby se získal celkový výsledek a podle toho se pak pozmění i cenová prahová hodnota.<sup>23</sup>

Na toto rozhodnutí o odmítnutí metody MCDA v hodnocení zdravotnických intervencí reaguje článek, ve kterém autoři navrhnou další přezkoumání metody, hlavně pečlivým a nepřetržitým testováním v praxi. Dále doporučují, aby se vytvořila určitá spolupráce mezi HTA odborníky MCDA a pracovníky v HTA a společně se pak podíleli na rozvíjení rozhodovacích metod kvantitativní analýzy. Vzhledem k jejich explicitní a transparentní povaze by tyto metody mohly sloužit jako určitý vzor pro budoucí inovace právě tím, že povedou vývoj nových intervencí ve zdravotnictví směrem, kterým si ho příslušní aktéři a lidská společnost bude nejvíce cenit.<sup>21</sup>

Právě transparentnost metody byla zmíněna také ve studii, která testovala použití MCDA přesněji metody AVF (= Advance Value Framework) ve spolupráci s HTA a zdravotními pojišťovnami v jednotlivých čtyřech státech Evropské unie ke zjištění její užitečnosti a limitaci



pro hodnocení zdravotnických intervencí. Jednalo se o intervence pro po kastraci rezistentní metastatický karcinom prostaty. Metodu AVF nakonec shledala jako přínosný pomocný nástroj při rozhodování, díky transparentní konstrukci metody, a i přes rozdílné hodnoty v jednotlivých státech, konečné pořadí posuzovaných intervencí se ukázalo být u všech států stejné.<sup>32</sup>

Likert-scale schéma<sup>21</sup>



### **5.4.1. MCDA a vztah k nákladové efektivitě**

Zahrnutí nákladů, efektivity spolu s hodnocením nákladové efektivity do konstrukce MCDA by znamenalo dvojitě započítávání kritérií a mohlo by tak dojít ke zkreslení získaných výsledků. Kromě toho použití poměru nákladové efektivity jako jedno z hodnotících kritérií MCDA, a ještě mu udělit váhu je pohlíženo skepticky, jelikož poměr jako kritérium může být vytvořeno z mnoha různých kombinací nákladů a zdravotních přínosů, to znamená, že pouze přes preference určitého poměru nelze správně zachytit preference pro náklady a zdravotní přínosy.<sup>25</sup>

## 6. Praktická část

### 6.1. Metodika

Retrospektivní analýza vybraných publikovaných pozitivních Rozhodnutí ze správních řízení Státního ústavu pro kontrolu léčiv v období leden 2020–květen 2021 (řízení pravomocně skončeno). Všechna správní řízení jsou veřejně dostupná na stránkách [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).<sup>33</sup>

Byla vybrána pouze správní řízení, která se týkala hodnocení nových léčivých přípravků, tzv. first-in-class drugs, léků na vzácná onemocnění a vysoce inovativní léčivé přípravky, všechny ostatní typy správních řízení (generika, biosimilars, správní řízení na změnu úhrady, me-too drugs) byla vynechána. U všech těchto správních řízení bylo o úhradě rozhodnuto Ústavem, bylo provedené hodnocení CEA a stanovena maximální cena a výše a podmínky úhrady (ne léčivé přípravky, u kterých bylo správní řízení přerušeno nebo ukončeno tzv. zpětvzetím žádosti), to vše v podobě veřejně dostupného dokumentu s názvem „Rozhodnutí“, uvedeného u každé hodnocené intervence.

Prvotní výběr správních řízení, který zahrnoval 110 správních řízení byl předložen Státnímu Ústavu pro kontrolu léčiv, který nakonec poskytl seznam o 25 správních řízení, z čehož bylo vybráno **12 léčivých přípravků**, které vstoupily do trvalé úhrady a pak dalších **8 léčivých přípravků** hrazených jako tzv. VILP1 – tedy vstoupily do systému na pozadí první dočasné úhrady a zároveň všechna splňovala kritéria pro vysoce inovativní léčivý přípravek – definovanou míru přínosu pro účinnost/bezpečnost, eventuálně neexistence alternativy, vše podle zákonných ustanovení § 40 vyhlášky 376/2011 Sb.<sup>55,58</sup> **Celkem tak bylo pro konečnou analýzu vybráno 20 správních řízení.**

Z těchto důvodů bylo hodnocení správních řízení v experimentální části rozděleno do dvou částí podle statutu hodnocených intervencí. První část tvořily léčivé přípravky, u kterých byla uznána trvalá úhrada dle § 39c zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění a druhou část tvořily léčivé přípravky, u kterých byl uznán status VILP s první dočasnou úhradou dle § 39d zákona č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění.<sup>14</sup>

Na základě teoretické části byla pak vybrána sada kritérií, která se pak použila pro hodnocení jednotlivých přípravků (intervencí) ve vybraných správních řízeních. Každému vybranému kritériu bylo podle získaných informací z analýzy správních řízení uděleno bodové skóre (viz. dále

kapitola 6.3). Na konci se pak provedl celkový součet, čímž bylo získáno výsledné celkové skóre charakterizující danou hodnocenou intervencí.

## 6.2. Vybraná správní řízení

Zde je uveden seznam 12 vybraných správních řízení, která splňovala všechny podmínky (dle viz. výše). Ke každému správnímu řízení je uveden i odkaz na Rozhodnutí vydané Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

	ČÍSLO SPRÁVNÍHO ŘÍZENÍ	NÁZEV LP	ÚČINNÁ LÁTKA	ŽADATEL
1	SUKLS116543/2020 <sup>34</sup>	KISQALI	RIBOCICLIBI SUCCINAS	Novartis Europharm Limited
2	SUKLS163800/2020 <sup>35</sup>	ALUNBRIG	BRIGATINIBUM	TAKEDA PHARMA A/S
3	SUKLS308886/2019 <sup>36</sup>	NERLYNX	NERATINIBI MALEAS	Pierre Fabre Medicament
4	SUKLS362998/2018 <sup>37</sup>	VENCLYXTO	VENETOCLAXUM	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG
5	SUKLS369669/2018 <sup>38</sup>	MYLOTARG	GEMTUZUMABUM OZOGAMICINUM	Pfizer Europe MA EEIG
6	SUKLS383609/2017 <sup>39</sup>	TECENTRIQ	ATEZOLIZUMABUM	ROCHE REGISTRATION LTD
7	SUKLS413841/2018 <sup>40</sup>	MEKTOVI	BINIMETINIBUM	Pierre Fabre Medicament
8	SUKLS437340/2018 <sup>41</sup>	ALECENSA	ALECTINIBI HYDROCHLORIDUM	Roche Registration GmbH
9	SUKLS55249/2019 <sup>42</sup>	XERMELO	TELOTTRISTATI ETIPRAS	Ipsen Pharma S.A.S.
10	SUKLS75075/2020 <sup>43</sup>	MAYZENT	SIPONIMODUM ET ACIDUM FUMARICUM	Novartis Europharm Limited
11	SUKLS79389/2019 <sup>44</sup>	IMFINZI	DURVALUMABUM	AstraZeneca AB
12	SUKLS86413/2019 <sup>45</sup>	ERLEADA	APALUTAMIDUM	Janssen-Cilag International N.V.

Níže je uveden seznam 9 správních řízení vyhovujících jako VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek), z čehož nakonec relevantních bylo pouze 8 (přípravek č. 9 ADCETRIS vyznačen červeně byl shledán Ústavem v Rozhodnutí jako nerelevantní).

	ČÍSLO SPRÁVNÍH O ŘÍZENÍ	NÁZEV LP	ÚČINNÁ LÁTKA	ŽADATEL	VILP
1	SUKLS1710 30/2020 <sup>46</sup>	ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL	IRINOTECANI SUCROSO FATUM	Les Laboratoires Servier	ANO
2	SUKLS1897 62/2020 <sup>47</sup>	XOSPATA	GILTERITINIBI FUMARAS, GILTERITINIBUM	Astellas Pharma Europe B.V.	ANO
3	SUKLS2602 21/2020 <sup>48</sup>	LYNPARZA	OLAPARIBUM	AstraZeneca AB	ANO
4	SUKLS2767 8/2020 <sup>49</sup>	LIBTAYO	CEMIPLIMABUM	Regeneron Ireland Designated Activity Company	ANO
5	SUKLS3253 40/2019 <sup>50</sup>	CABLIVI	CAPLACIZUMABUM	Ablynx NV	ANO
6	SUKLS3394 65/2018 <sup>51</sup>	OPDIVO	NIVOLUMABUM	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	ANO
7	SUKLS8394 7/2019 <sup>52</sup>	VENCLYXTO	VENETOCLAXUM	AbbVie Deutschland GmbH & Co.KG	ANO
8	SUKLS8746 3/2019 <sup>53</sup>	JINARC	TOLVAPTANUM	Otsuka Pharmaceutical Netherlands B. V	ANO
9	SUKLS3330 13/2018 <sup>54</sup>	<b>ADCETRIS</b>	BRENTUXIMABUM VEDOTINUM	TAKEDA PHARMA A/S	ANO <b>(nerelevantní)</b>

### 6.3. Vybraná kritéria

Pro hodnocení jednotlivých správních řízení byla vybrána sada kritérií (viz. Tabulka č. 3). Kritéria byla vybrána na základě teoretické části s cílem sestavit, co nejrelevantnější sadu kritérií, která by se měla dát vyčíst z jednotlivých veřejně dostupných správních řízení – Rozhodnutí vydaných Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Některá kritéria byla dále ještě rozdělena do dalších kategorií. Pro tyto jednotlivé kategorie bylo pak uděleno číselné skóre, podle kterého se pak při analýze správních řízení ke zjištěnému údaji toto bodové skóre přiřadilo.

**Tabulka 3 Kritéria pro hodnocení jednotlivých správních řízení**

Kritérium a hodnota koeficientu k	Terapeut. přínos (inkrement QALY)	k1	Velikost populace	k2	Nenaplněná potřeba	k3	Relativní bezpečnost	k4	Relativní účinnost	k5	Závažnost	k6	Vzácnost onemoc.	k7	ICER	BIA
	CMA	0	1–300	0			nižší než komparátor	0	Nižší než komparátor	0	drobné nesnáze	0				
	do 1,0	1	301–3000	1	„běžná“	1	stejná jako komparátor	1	Stejná jako komparátor	1	choroba/stav ovlivňující kvalitu života	1	„běžná“ onem.	1		
	1,0–2,0	2	3001–30000	2	vysoká	2	zlepšení bezpečnosti	2	Vyšší než komparátor	2	choroba/stav spojená s invaliditou	2	vzácné onem.	2		
	nad 2,0	3	nad 30001	3	zásadní	3	výrazné zlepšení bezpečnosti	3	Výrazně vyšší než komparátor	3	život ohrožující choroba/stav	3	vysoce vzácné onem.	3		

V Tabulce č. 4 jsou uvedena a popsána jednotlivá hodnocená kritéria a podrobnější způsob, jakým se postupovalo při zařazování/udělování skóre.

**Tabulka 4 Popis hodnocení jednotlivých kritérií**

Hodnocená kritéria	Způsob stanovení skóre
1. Inkrement QALY	<p>Terapeutický účinek spočívající v prodloužení délky a zlepšení kvality života v jednom parametru se získá právě QALY, tj. rok získaného života o plné kvalitě / plném zdraví.<sup>18</sup></p> <p>Pro hodnocení bylo QALY vyjádřeno jako inkrement neboli <math>\Delta</math> QALY oproti nejvíce 1) relevantnímu komparátoru anebo (pokud nebyl takový komparátor identifikován), pak oproti 2) nejúčinnějšímu komparátoru, pokud jich bylo více. Inkrement QALY hodnocených intervencí se získal ze správních řízení v části analýzy nákladové efektivity hodnocené intervence, kde nejčastějším typem analýzy byla právě CUA (QALY). Pokud se u léčivého přípravku hodnotila analýza typu CMA, předpokládalo se, že terapeutický účinek obou intervencí je shodný, tím pádem se hodnotily pouze náklady na hodnocenou intervenci a jako skóre se uvedlo číslo 0.</p>
2. Velikost populace	<p>Kritérium velikost populace byla zde hodnocena, jako počet pacientů vhodných k léčbě hodnoceným léčivým přípravkem na základě splnění podmínek indikačního omezení. Data pro toto kritérium se čerpala ze správních řízení v části analýza dopadu do rozpočtu (BIA), ve kterém byl uveden cílený počet pacientů ještě před uplatněním procentuální penetrace – zisk market share. Pokud byl uveden pouze údaj o počtu pacientů, který již zahrnoval v sobě penetraci, pak se pouze provedl zpětný výpočet. Podle toho, do jaké kategorie počtu pacientů získané číslo spadalo se potom intervenci udělilo i odpovídající skóre.</p>
3. Nenaplněná potřeba	<p>Tento parametr charakterizuje nenaplněnou potřebu jako přehled dosavadní existence a dostupnost nebo naopak neexistence adekvátní alternativní terapie onemocnění. Skóre pro nenaplněnou potřebu se pro tuto analýzu se získal jako tzv. syntéza na základě jiných parametrů hodnocení. Podle údajů uvedených ve správním řízení, jaký byl zvolen</p>



	<p>relevantní komparátor pro danou hodnocenou intervenci a poté také, jak dopadlo jeho hodnocení relativní účinnosti a bezpečnosti.</p> <p>Pokud byl jako relevantní komparátor zvolen dle Ústavu placebo/BSC/nebyl shledán žádný relevantní komparátor a co se týče relativní účinnosti, léčivý přípravek prokázal spíše vyšší účinnost, přidělilo se mu skóre 3 (zásadní).</p> <p>Naopak, v případě, kdy se u léčivého přípravku hodnotila v analýze nákladové efektivity analýza CMA, a tedy relativní účinnost se předpokládá stejná jako relevantní komparátor, v tomto případě se udělilo skóre 1 („běžná“). Skóre 2 (vysoká) odpovídalo intervencím, které za relevantní komparátory neměly ty, co jsou uvedeny výše ve skóre 1, ale pro danou indikaci byla uvedena dostupná hrazená terapie a v hodnocení relativní účinnosti daný hodnocený léčivý přípravek prokázal vyšší účinnost než relativní komparátor.</p>
<p>4. Relativní bezpečnost</p>	<p>Relativní bezpečnost definována jako redukce nežádoucích účinků spojených s novou technologií ve srovnání s komparátorem. Jako hranice pro rozlišení, zda relativní bezpečnost hodnocené intervence bude mít skóre 2 (vyšší bezpečnost oproti komparátoru) nebo skóre 3 (výrazně vyšší bezpečnost oproti komparátoru) se vycházelo z definice uvedené v § 28 (bezpečnost) ve vyhlášce č. 376/2011 Sb.<sup>55</sup>, Bonifikace a malifikace s ohledem na bezpečnost, odstavec (2)</p> <p><b>(2)</b> „Za přípravek s vyšší bezpečností se považuje přípravek, u kterého se při posuzování podle odstavce 1 prokáže klinicky významný</p> <p><b>a)</b> výskyt závažných nežádoucích účinků nižší alespoň o 30 %,</p> <p><b>b)</b> podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nižší alespoň o 30 %, nebo</p> <p><b>c)</b> vznik závažných lékových interakcí nižší alespoň o 30 %.</p> <p>Pokud hodnocená intervence splňovala některou z těchto výše uvedených podmínek, bylo ji přiznáno skóre 3 (výrazně vyšší bezpečnost oproti komparátoru).</p>

<p>5. Relativní účinnost</p>	<p>Relativní účinnost jako schopnost technologie produkovat požadovaný efekt ve srovnání s alternativní technologií.<sup>56</sup> Podle správních řízení byla hodnocena relativní účinnost intervence v porovnání s dle Ústavu vybraným relevantním komparátorem. Pokud je pro danou indikaci stanoven jako relevantní komparátor (většinou se jedná o standard terapie) placebo/BSC, klinický přínos intervence se pak hodnotí oproti tomuto. V případě, že existuje pro danou indikaci i jiná aktivní terapie, která nebyla součástí primární klinické studie (např. byl hodnoceno léčivo vs. placebo), klinický přínos je pak zhodnocen na základě nepřímého srovnání.</p> <p>Pro hodnocení relativní účinnosti léčivých přípravků uvedených v této analýze se postupovalo na základě parametrů uvedených z definice v § 27 (účinnost) ve Vyhlášce č. 376/2011 Sb.<sup>55</sup>, Bonifikace a malifikace s ohledem na účinnost, odstavec (2):</p> <p><b>(2)</b> „Za přípravek s vyšší účinností se považuje přípravek, u kterého se při posuzování podle odstavce 1 prokáže klinicky významné</p> <p>a) snížení úmrtnosti pacientů alespoň o 20 %,</p> <p>b) prodloužení předpokládané doby života alespoň o 40 % u pacientů, u nichž je předpokládané přežití kratší než 24 měsíců,</p> <p>c) prodloužení doby do nezbytné hospitalizace alespoň o 30 %, nebo</p> <p>d) snížení závažných klinicky významných projevů onemocnění alespoň o 30 %.“</p> <p>Pro skóre 3 (výrazně vyšší účinnost oproti komparátoru) byly zařazeny ty intervence, které splňovaly jednu z podmínek v § 27 Vyhláška č. 376/2011 Sb. odst. 2.<sup>55</sup></p>
<p>6. Závažnost</p>	<p>Závažnost onemocnění se hodnotilo hlavně podle popisu onemocnění dostupné ze správních řízení, jak moc dané onemocnění ovlivňuje a zasahuje do života pacienta. Směr stupnice je založen na etickém principu poctivosti, jenž přiděluje vyšší skóre technologiím, které zmírňují situaci u těch, kteří jsou v nejhorším stavu. Skóre bylo tedy</p>

	<p>uděleno spíše dle subjektivního pocitu, jelikož jednotlivá skóre byla dostatečně podrobně popsána: <b>skóre 3 (život ohrožující onemocnění)</b>, pokud se jednalo o vysoce závažné onemocnění, které významně zkracovalo předpokládanou délku života pacienta (čerpáno z definice v § 2 písm. f) ve Vyhlášce č. 376/2011 Sb.<sup>55</sup>), jednalo se o neléčitelné onemocnění, typicky se zde zařazovala onemocnění nějakého typu nádorového onemocnění.</p> <p>Skóre 2 choroba/stav spojená s invaliditou, onemocnění, která by mohla splňovat status vysoce závažného onemocnění (definice v § 2 písm. f) ve Vyhlášce č. 376/2011 Sb.<sup>55</sup>) ale nedochází u nich k významnému zkrácení předpokládané délky života (např. onemocnění jejichž střední délka života pacientů je téměř stejná, jako u populace netrpící tímto onemocněním). Dále se zde posuzovalo skóre 1 (choroba/stav ovlivňující kvalitu života) a nakonec skóre 0 (drobné nesnáze), které vycházelo z definice v § 2 písm. g) ve Vyhlášce č. 376/2011 Sb.<sup>55</sup>:</p> <p><i>„nezávažným onemocněním onemocnění, které způsobuje jen krátkodobou mírnou poruchu zdraví,“</i></p>
<p>7. Vzácnost onemocnění</p>	<p>Pokud bylo ve správním řízení uvedeno, že dané onemocnění je klasifikováno jako vzácné onemocnění (status orphan disease), bylo mu uděleno skóre 2 (vzácné onemocnění). Obecně nemoc je označena jako vzácné onemocnění při prevalenci <b>pět z 10 000 lidí</b> (méně než 1:2000).<sup>57</sup> Ostatním onemocněním, která nebyla označena ve správním řízení jako vzácné onemocnění (nebylo orphan disease), bylo přiřazeno skóre 1 („běžné onemocnění“).</p> <p>Udělení skóre 3 (vysoce vzácné onemocnění) vycházelo z evropské definice pro tzv. ultra rare disease (ultra vzácné onemocnění) s prevalencí 1:50 000. Proto u všech analyzovaných státních řízení, ve kterých byl přiznán status orphan se pak údaje o prevalenci pro udělení skóre 2/3 hodnotilo podle webových stránek EMA</p>

	(dostupných pro veřejnost), ve kterých byla uvedena prevalence v době udělení designace hodnocené intervenci.
8. ICER	<p>Tento parametr byl klíčový hlavně pro první syntézu/výběr relevantních správních řízení určených k analýze této praktické části. Pro tuto analýzu nesloužilo jako kritérium pro konečné skórování, ale bylo zde uvedeno, jako jeden z klíčových parametrů při rozhodování o úhradě léčiv. U většiny léčivých přípravků z důvodu obchodního tajemství nebyla uvedena konečná uznaná hodnota ICER, je třeba upozornit, že uvedené údaje k tomuto kritériu je třeba interpretovat s opatrností, nejedná se o konečná reálná čísla.</p> <p>U vysoce inovativních léčivých přípravků z důvodu uznání statutu VILP není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění<sup>14</sup> prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno, až v případě žádosti o stanovení trvalé úhrady.<sup>58</sup></p>
9. BIA	<p>Hodnocení dopadu do rozpočtu (BIA) pro tuto praktickou část sloužilo pro konečný přehled, k vyhodnocení vztahu k jednotlivým hodnoceným kritériím, jelikož hodnocení dopadu do rozpočtu je nezbytnou podmínkou pro uznání trvalé úhrady léčivému přípravku. Je třeba zdůraznit, že uvedené údaje nejsou konečná reálná čísla, jelikož zde nejsou zahrnuty slevy a finanční ujednání, které byly uvedeny pod obchodním tajemstvím.</p> <p>U vysoce inovativních léčivých přípravků z důvodu uznání statutu VILP není dopad na rozpočet u dočasné úhrady posuzován (limitace dopadu ošetřena závazkem VILP).<sup>58</sup></p> <p>Kromě toho některé údaje z hodnocení dopadu do rozpočtu, jako například stanovení velikosti cílové populace pro hodnocenou intervenci, byly pak využity pro skórování kritéria „Velikost populace“.</p>
10. Návrh finančního ujednání	Tento parametr byl součástí hodnocení ICER a BIA ale pro větší přehlednost a snazší hodnocení výsledků byl zahrnut i do tabulky hodnocení správních řízení. Pokud při hodnocení nákladové efektivity nebo hodnocení dopadu do rozpočtu bylo ve správním řízení uvedeno,

	<p>že proběhlo nějaké finanční ujednání mezi žadatelem (výrobcem) a zdravotní pojišťovnou, nemuselo se jednat pouze o hodnocenou intervenci, finanční ujednání mohlo proběhnout i u některého z komparátorů, dal se pak předpokládat jiný konečný výsledek hodnocení analýzy nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu, než byl uveden ve správním řízení (pod obchodním tajemstvím).</p>
--	---

## 6.4. Výsledky

Byla provedena retrospektivní analýza 12 správních řízení o léčivých přípravcích s přiznanou trvalou (standardní) úhradou a 8 správních řízení posouzených jako vysoce inovativní léčivé přípravky, které vstoupily do systémů na pozadí první dočasné úhrady. Výsledky byly pak i tímto způsobem rozděleny na dvě části. V příloze jsou pak uvedeny vypsané informace k jednotlivým léčivým přípravkům vyčtených z Rozhodnutí, které sloužilo hlavně pro přehlednost a pro následné konečné udělování jednotlivých skóre. U některých kritérií, pokud nebylo možno vyčíst údaj z Rozhodnutí (díky existenci obchodního tajemství), v těchto případech byl požádán Ústav, aby poskytl informaci, jaký koeficient skóre by zařadil pro dané kritérium, v souladu s metodikou.

Na základě metodiky uvedené v 6.3 Vybraná kritéria se provedlo skórování vybraných kritérií pro každý léčivý přípravek a následně se tyto hodnoty sečetly, čímž se získalo celkové skóre. Celý tento proces je pak shrnut v **Tabulka 5** a **Tabulka 6**, kde je uvedeno skóre pro každé hodnocené kritérium a na konci je údaj o celkovém skóre (po součtu), který by měl charakterizovat daný léčivý přípravek. Léčivé přípravky, které dosáhly nejvyššího celkového skóre by měly být z hlediska tohoto způsobu hodnocení nejvíce přínosné.

Je třeba zdůraznit, že hodnoty ICER a BIA uvedené v této analýze je třeba interpretovat s opatrností, nedají se považovat za konečná reálná čísla, jelikož nezohledňují různé slevy, finanční ujednání atd. (tzv. dohody o sdílení rizik/ managed entry agreements mezi výrobcem a zdravotní pojišťovnou) pro hodnocený léčivý přípravek nebo pro jeho komparátory. Tyto informace jsou často součástí obchodního tajemství. U vysoce inovativních léčivých přípravků z důvodu uznání statutu VILP není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno, až v případě žádosti o stanovení trvalé úhrady. Dopad na rozpočet u dočasné úhrady také není posuzován (limitace dopadu ošetřena závazkem VILP).

Dále pak byly vytvořeny grafy pro každé jednotlivé kritérium zvlášť, aby bylo možné zhodnotit, při jakých hodnocených kritériích dosáhly léčivé přípravky nejvyššího skóre. Nakonec byl pro každý léčivý přípravek sestrojen paprskový graf s uvedeným celkovým skóre a získanou hodnotou ICER a BIA.

Nejvyšší možné celkové skóre, které mohl léčivý přípravek dosáhnout byla hodnota 21. Výsledky celkového skóre u léčivých přípravků hodnocených jako VILP se tolik nelišily (celkové

skóre v rozmezí 10 až 13), zatímco u 12 správních řízení, které vstoupily do systému trvalé úhrady byly větší odchylky (celkové skóre v rozmezí 7 až 13).

Pro kritérium relativní bezpečnost, většina hodnocených léčiv měla skóre 0 (nižší než komparátor), jelikož v posuzované indikaci byla určena do kombinace se stávající léčbou anebo daný hodnocený léčivý přípravek byl porovnáván s placebem, v těchto případech byl výskyt nežádoucích účinků samozřejmě vyšší u hodnocené intervence.

### **6.4.1. Výsledky 12 správních řízení**

V následující **Tabulka 5** jsou zobrazeny výsledky v podobě skóre pro každý jednotlivý léčivý přípravek. Nejvyšší celkové skóre získal léčivý přípravek č. 8 ALECENSA (účinná látka: ALECTINIBI HYDROCHLORIDUM) s celkovým skóre 13, v indikaci monoterapie jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK), dále je indikován v monoterapii k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC po předchozí léčbě crizotinibem.

Nejnižší celkové skóre 7 bylo u dvou léčivých přípravků ALUNBRIG (účinná látka BRIGATINIBUM) v indikaci léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic a MEKTOVI (účinná látka BINIMETINIBUM) v indikaci maligního melanomu u dospělých s prokázanou mutací genu BRAF (viz. podrobně v příloze). Skoro u všech těchto přípravků bylo uzavřeno určité finanční ujednání, které bylo uvedeno pod obchodním tajemstvím, proto uvedené hodnoty ICER a BIA nelze brát jako konečná reálná čísla.

Tabulka 5 Výsledky analýzy 12 správních řízení – skórování jednotlivých domén

		NÁZEV LP	Inkrement QALY	Vel. popul.	Nenapl. potřeba	Relat. bezp.	Rel. účin.	Závažnost	Vzácn. onem.	ICER	Návrh finan. ujednání	BIA (v 1. až 5. roce)	Celkové skóre
1	SUKLS11 6543/20 20	KISQALI	1	1	2	0	3	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	BIA 1: 115,1 až 579,1 mil. Kč BIA 2: 115,0 až 306,7 mil. Kč BIA 3: 82,6 až 218,6 mil. Kč	11
2	SUKLS16 3800/20 20	ALUNBRIG	0	0	1	1	1	3	1	nedostupné <sup>1</sup>	ANO	4,5 - 16,0 mil. Kč	7
3	SUKLS30 8886/20 19	NERLYNX	1	0	3	0	3	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	95,6 až 174,4 mil. Kč	11
4	SUKLS36 2998/20 18	VENCLYXTO	1	0	2	0	3	3	2	<1,2 mil. Kč/QALY	NE	12,6 –úspora 31,5 mil. Kč	8
5	SUKLS36 9669/20 18	MYLOTARG	1	0	2	0	3	3	1	579 480 - 802 405 Kč/QALY	ANO (komparátor)	59,1–34,8 mil. Kč až 64,8–50,0 mil. Kč	10
6	SUKLS38 3609/20 17	TECENTRIQ	1	1	1	1	1	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY; CMA nedostupné <sup>1</sup>	ANO (komparátor)	42,0–59,6 mil Kč	9
7	SUKLS41 3841/20 18	MEKTOVI	0	0	1	1	1	3	1	CMA nedostupné <sup>1</sup>	ANO	0,3 – 1,2 mil. Kč	7
8	SUKLS43 7340/20 18	ALECENSA	2	0	2	2	3	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	3,6 – 6,4 mil. Kč	13

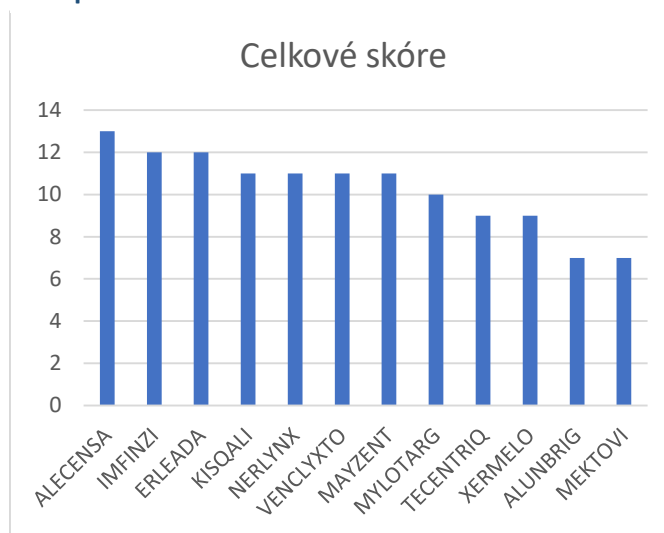
<sup>1</sup> Tento údaj nebyl uveden (součást obchodního tajemství), jelikož bylo uzavřeno finanční ujednání.



9	SUKLS55 249/201 9	XERMELO	1	0	2	0	3	1	2	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	2,5 – 12,3 mil. Kč	9
10	SUKLS75 075/202 0	MAYZENT	1	1	2	<b>2</b>	2	2	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	23,5 až 154,3 milionů Kč	11
11	SUKLS79 389/201 9	IMFINZI	2	0	3	0	3	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	94 až 338 mil. Kč	12
12	SUKLS86 413/201 9	ERLEADA	2	1	2	0	3	3	1	<1,2 mil. Kč/QALY	ANO	32,0 až 228,4 milionů Kč	12

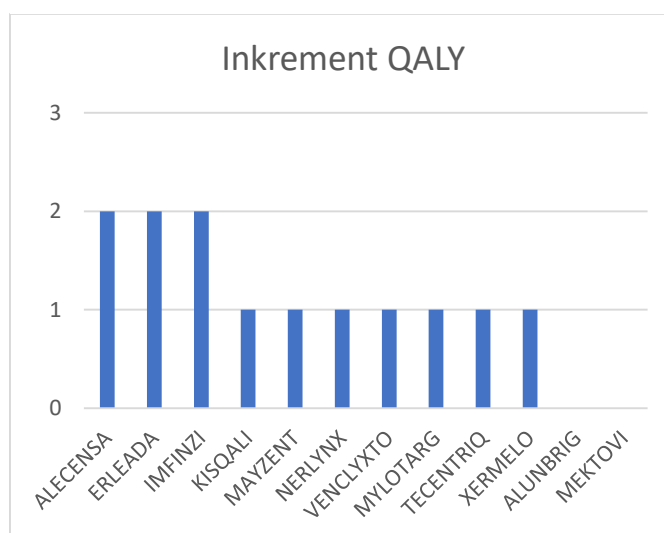
Zde je sestrojen graf pro celkové skóre seřazený sestupně od léčivého přípravku, který dosáhl nejvyššího celkového skóre.

**Graf 1 Celkové skóre pro 12 správních řízení seřazeno sestupně**

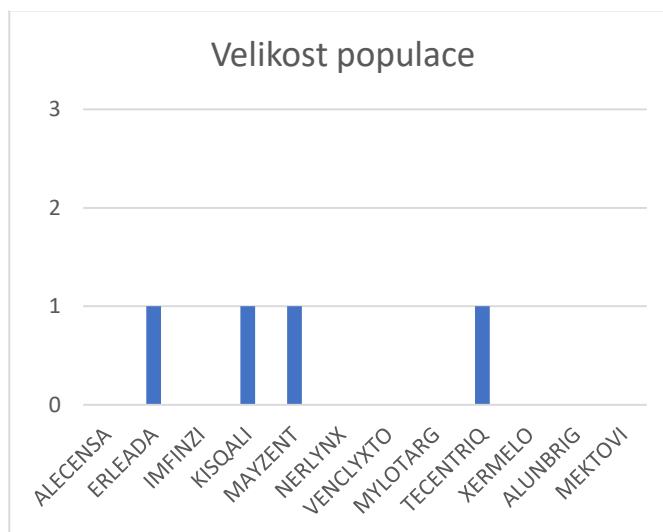


V následujících stránkách jsou zobrazeny grafy sestrojené pro jednotlivé hodnotící kritéria. Pořadí bylo určeno na základě celkového skóre sestupně. Hodnota QALY je pro tuto analýzu uvedena jako inkrement QALY.

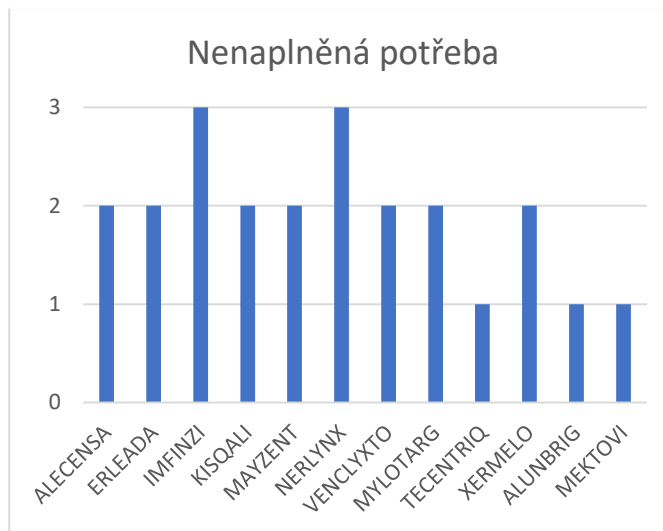
**Graf 2 Skóre pro kritérium inkrement QALY**



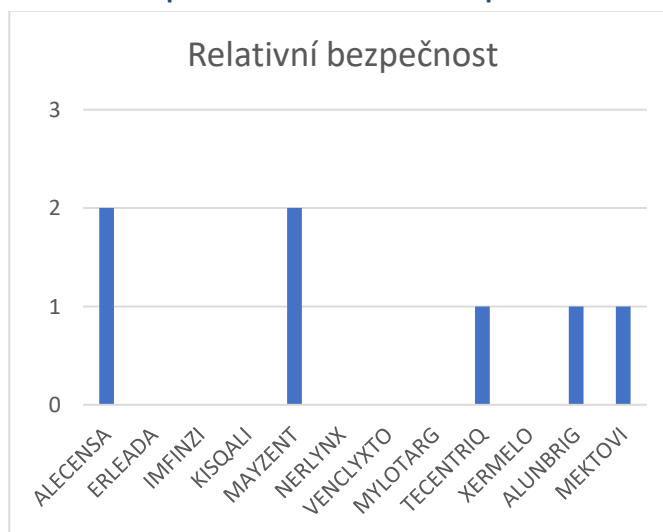
**Graf 3 Skóre pro kritérium velikost populace**



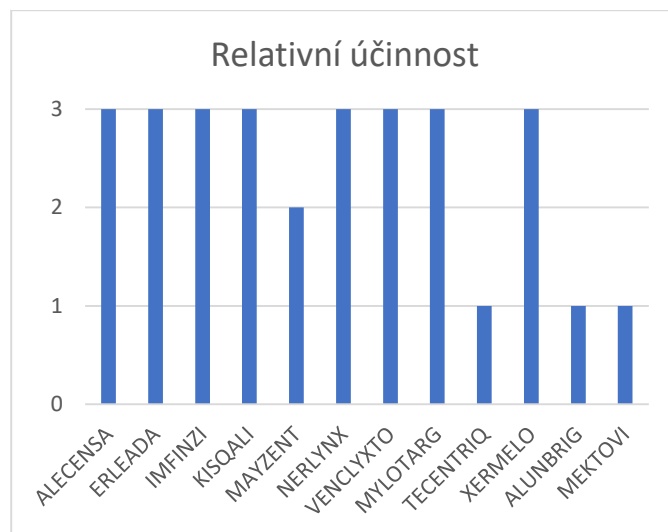
**Graf 4 Skóre pro kritérium nenaplněná potřeba**



**Graf 5 Skóre pro kritérium relativní bezpečnost**



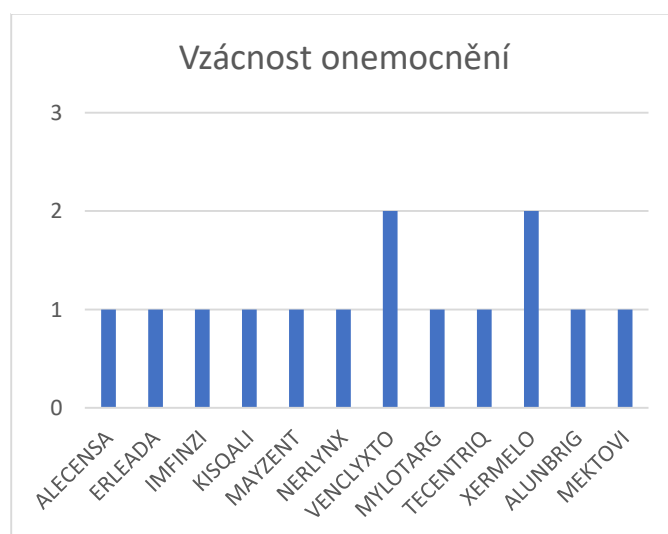
**Graf 6 Skóre pro kritérium relativní účinnost**



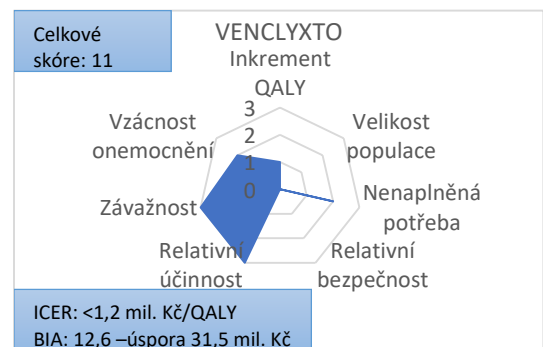
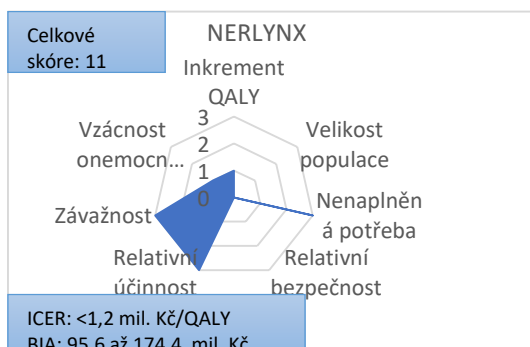
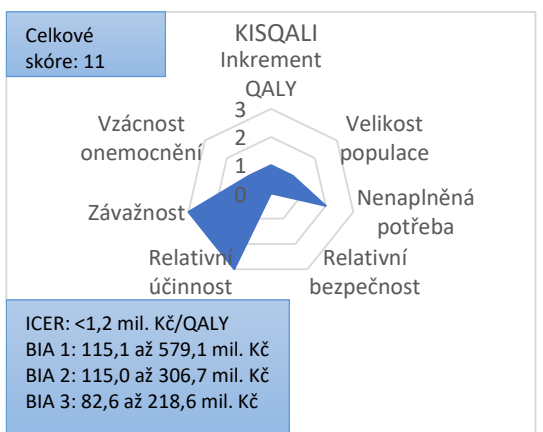
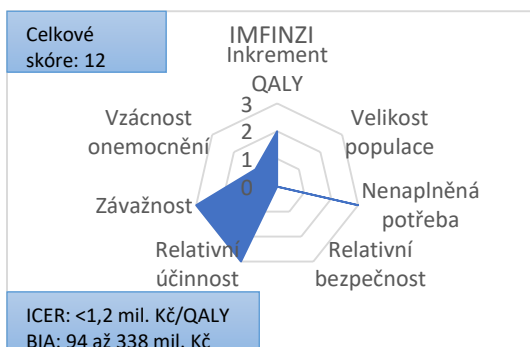
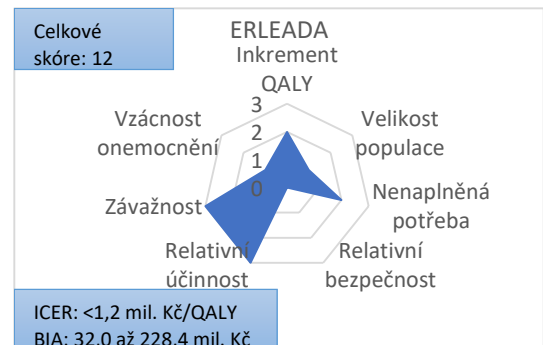
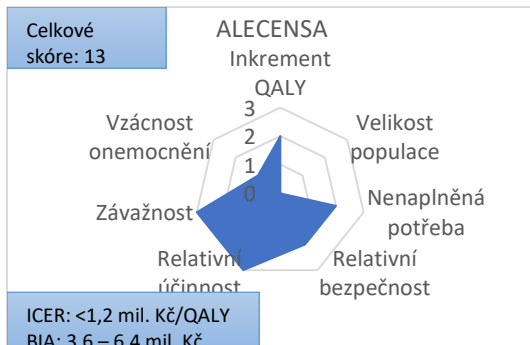
**Graf 7 Skóre pro kritérium závažnost onemocnění**

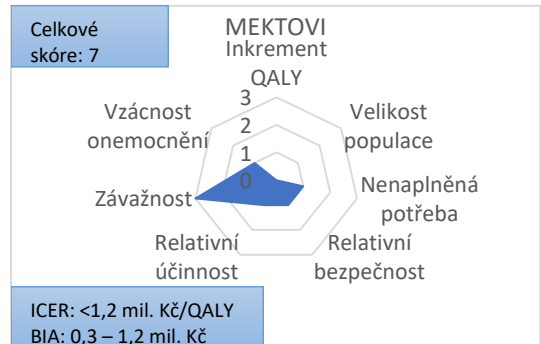
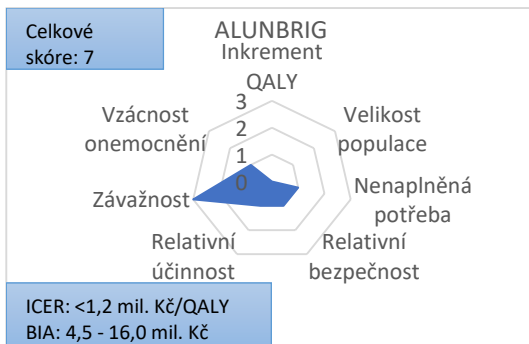
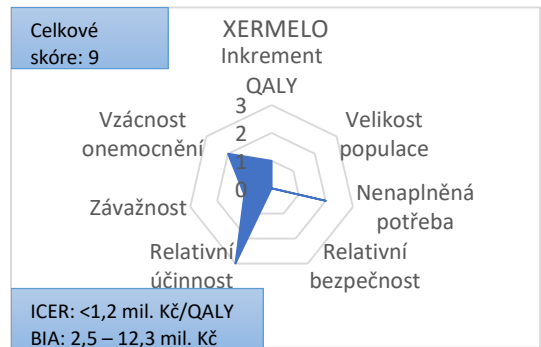
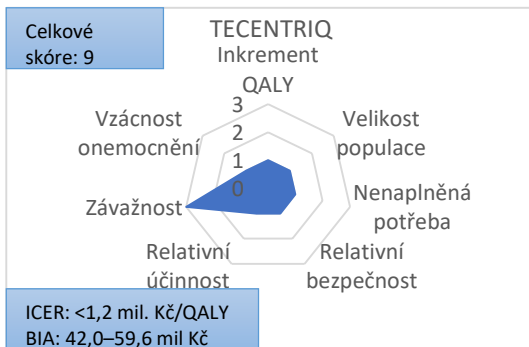
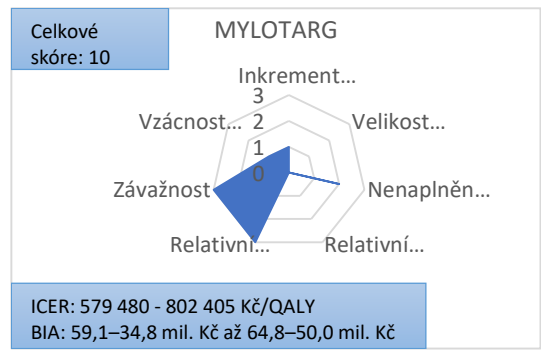
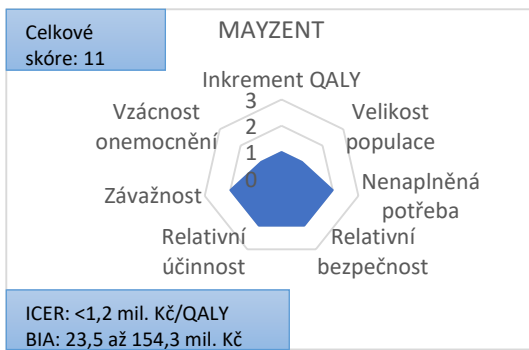


**Graf 8 Skóre pro kritérium vzácnost onemocnění**



Zde jsou uvedeny sestrojené paprskové grafy pro každý jednotlivý léčivý přípravek zvlášť a výsledek celkového skóre. Grafy jsou seřazeny sestupně léčivým přípravkem s nejvyšším celkovým skórem. Hodnota QALY je pro tuto analýzu uvedena jako inkrement QALY. Hodnoty ICER a BIA jsou zde uvedeny pouze informativně, nepředstavují konečná reálná čísla (součást obchodního tajemství).





## 6.4.2. Výsledky 8 správních řízení zařazených jako vysoce inovativní přípravky

Výsledky z analýzy 8 správních řízení, léčivé přípravky, které dostaly první úhradu VILP1 – tedy vstoupily do systému na pozadí první dočasné úhrady a zároveň všechna splňovala kritéria VILP (vysoce inovativní léčivý přípravek) jsou uvedeny v **Tabulka 6**.

Nejvyšší celkové skóre 13 měly dva léčivé přípravky a to, č. 5 CABLIVI (účinná látka CAPLACIZUMABUM) v posuzované indikaci léčby dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnou plazmy a imunosupresí. Stejného skóre dosáhl ještě léčivý přípravek č. 7 VENCLYXTO (účinná látka VENETOCLAXUM) v posuzované indikaci léčba chronické lymfocytární leukémie (CLL) v kombinaci s rituximabem anebo v monoterapii podle delece 17p (viz. PŘÍLOHA).

Naopak nejnižší celkové skóre ze všech měl léčivý přípravek č. 1 ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (účinná látka IRINOTECANI SUCROSFATUM), celkové skóre 10, v posuzované indikaci kombinační terapie s 5-fluorouracilem/leukovorinem (5FU/LV) u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří progredovali na léčbě založené na gemcitabinu. Avšak v porovnání s 12 hodnocenými léčivými přípravky (uznaných pro trvalou úhradu) stále převyšuje jejich nejnižší celkové skóre 7.

Uvedené hodnoty pro ICER a BIA nelze brát jako konečná reálná čísla, jelikož zde nejsou zahrnuty slevy, finanční ujednání atd. pro léčivý přípravek nebo jeho komparátory. U těchto hodnocených léčiv, z důvodu uznání statutu VILP není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno, až v případě žádosti o stanovení trvalé úhrady a dopad na rozpočet u dočasné úhrady není posuzován (limitace dopadu ošetřena závazkem VILP).

**Tabulka 6 Výsledek analýzy 8 správních řízení (VILP)**

		NÁZEV LP	Inkrement QALY	Vel. popul.	Nenapln. potřeba	Relat. bezp.	Relat. účin.	Závažnost	Vzácn. onem.	ICER	Návrh finan. ujednání	BIA (v 1.až 5. roce)	VILP	Celkové skóre
1	SUKLS1710 30/2020	ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL	1	0	2	0	3	3	1	3 918 507 Kč/QALY	NENÍ	7,2 - 61,9 mil. Kč	ANO	10
2	SUKLS1897 62/2020	XOSPATA	1	0	2	0	3	3	2	4,3 - 4,4 mil. Kč/QALY	NENÍ	42,8 - 75,2 mil. Kč	ANO	11
3	SUKLS2602 21/2020	LYNPARZA	1	0	3	0	3	3	1	nerelevantní <sup>2</sup>	ANO	80,8 - 149,1 mil. Kč	ANO	11
4	SUKLS2767 8/2020	LIBTAYO	2	0	3	0	3	3	1	2 mil. Kč/QALY	NENÍ	77,1 - 128,7 mil. Kč	ANO	12
5	SUKLS3253 40/2019	CABLIVI	3	0	2	0	3	3	2	1,76 mil. Kč/QALY	NENÍ	82,8 - 129,5 mil. Kč	ANO	13
6	SUKLS3394 65/2018	OPDIVO	1	0	2	2	2	3	1	nerelevantní <sup>2</sup>	NENÍ	42,0 - 63,3 mil. Kč	ANO	11
7	SUKLS8394 7/2019	VENCLYXTO	2	0	3	0	3	3	2	2 633 686 Kč/QALY	NENÍ	53,9 - 196,2 mil. Kč	ANO	13
8	SUKLS8746 3/2019	JINARC	1	1	3	0	3	3	1	5,17 mil. Kč/QALY	NENÍ	113,1 - 178,8 mil. Kč	ANO	12

<sup>2</sup> Ústav shledal žadatelem předloženou analýzu nákladové efektivity jako nerelevantní, ale jelikož se jedná o léčivý přípravek uznávaný jako vysoce inovativní (VILP), není zde potřeba prokázání nákladové efektivity (neřeší se dále).

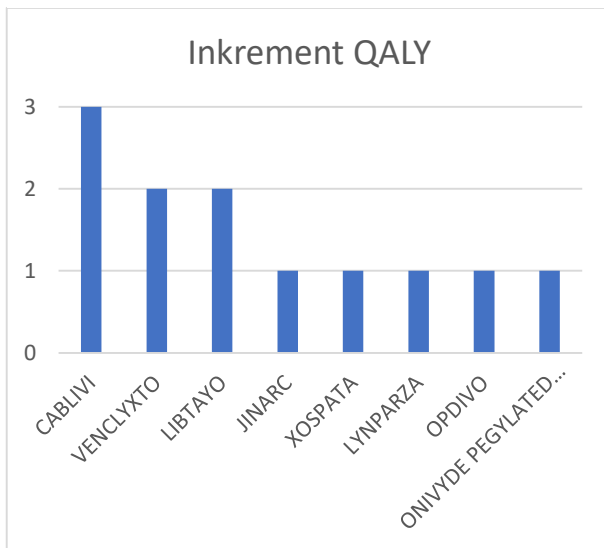


Zde je sestrojen graf, který ukazuje celkové skóre léčivých přípravků seřazených sestupně od přípravků s nejvyšším celkovým skóre po nejnižší. Dále jsou tu pak zobrazeny grafy pro každé jednotlivé kritérium zvlášť. Hodnota QALY je pro tuto analýzu uvedena jako inkrement QALY.

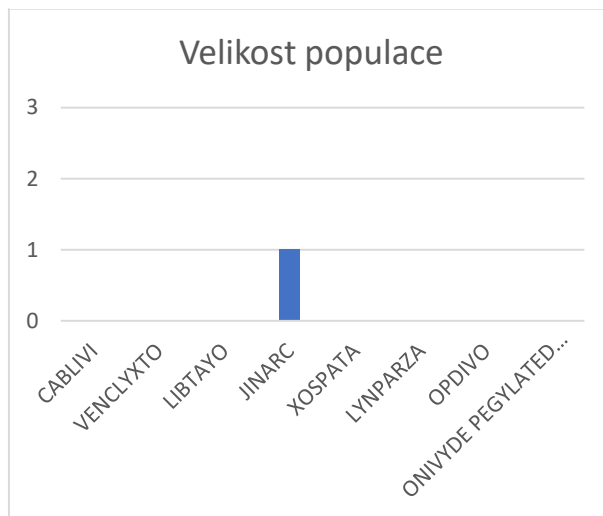
**Graf 9 Celkové skóre 8 správních řízení VILP seřazených sestupně**



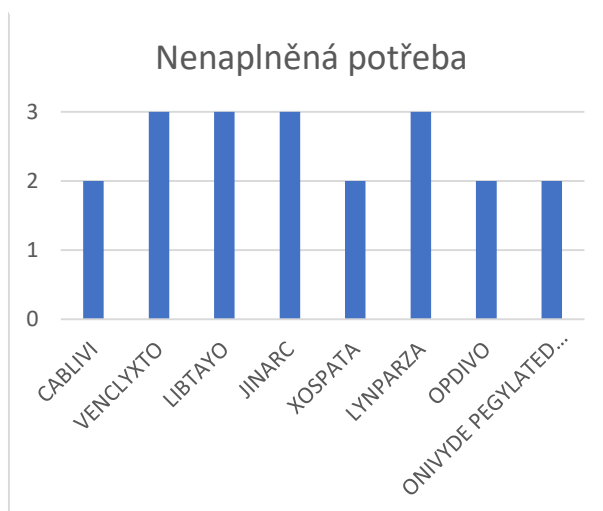
**Graf 10 Skóre pro kritérium inkrement QALY**



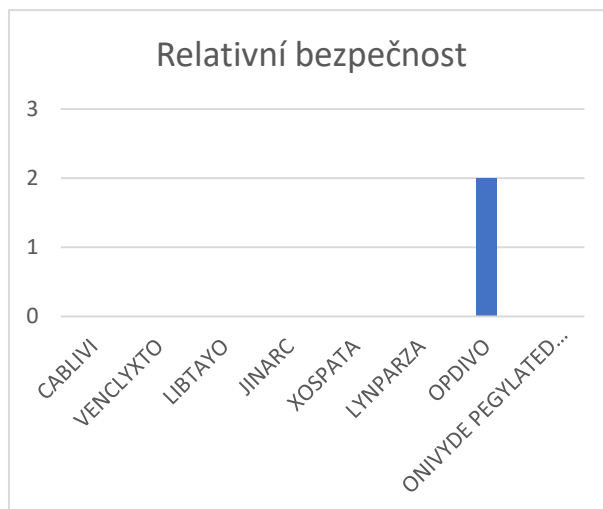
**Graf 11 Skóre pro kritérium velikost populace**



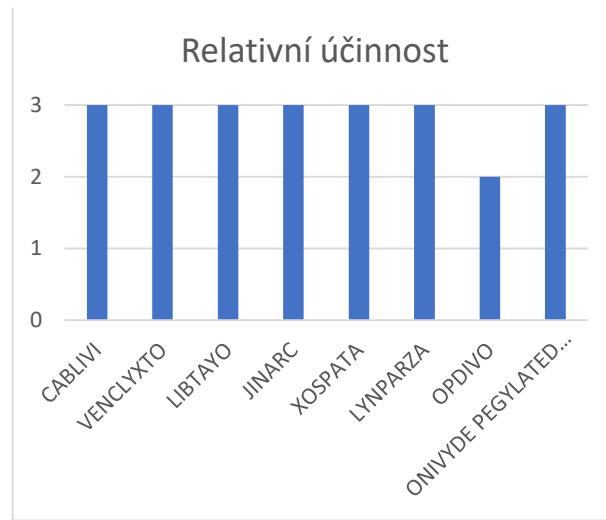
**Graf 12 Skóre pro kritérium nenaplněná potřeba**



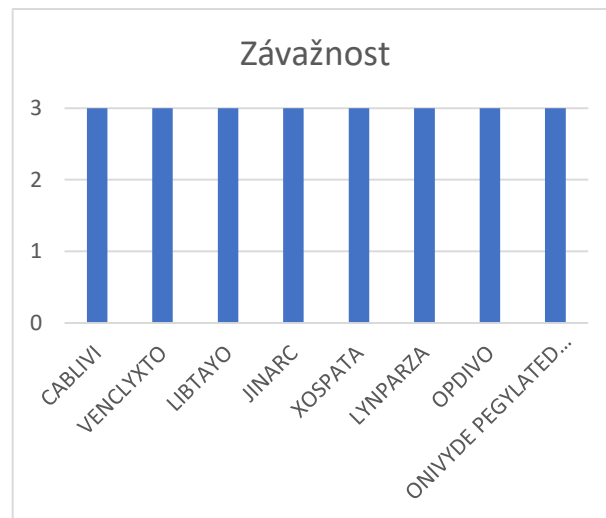
**Graf 13 Skóre pro kritérium relativní bezpečnost**



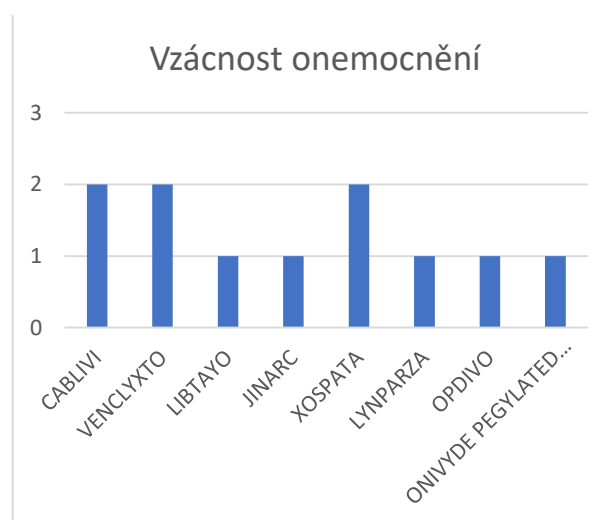
**Graf 14 Skóre pro kritérium relativní účinnost**



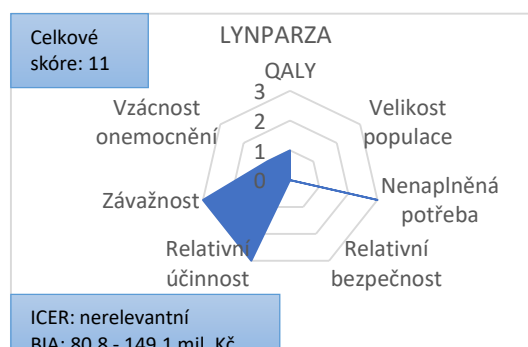
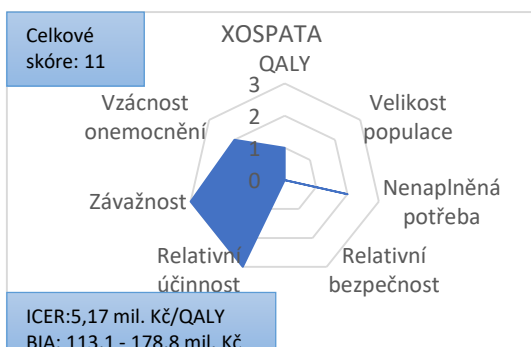
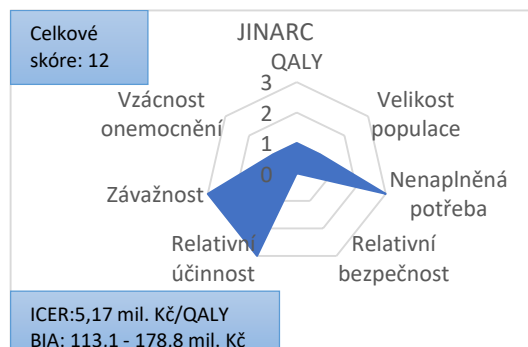
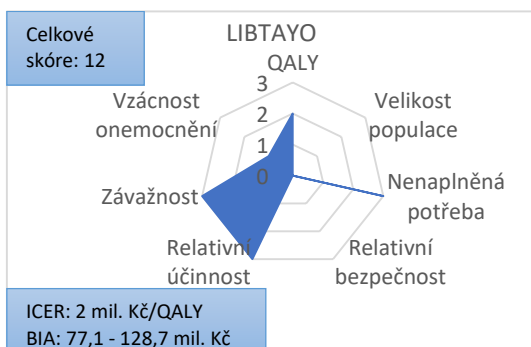
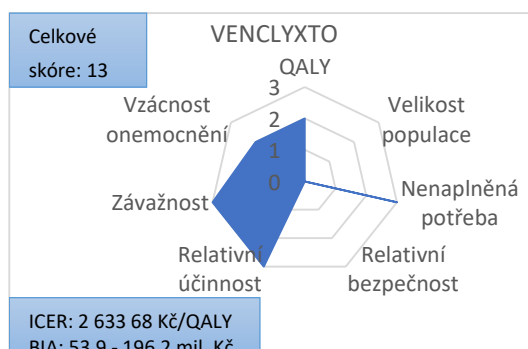
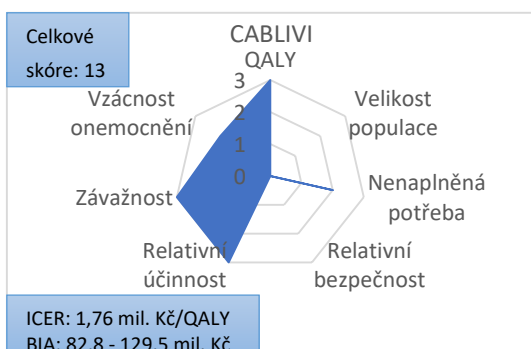
**Graf15 Skóre pro kritérium závažnost onemocnění**

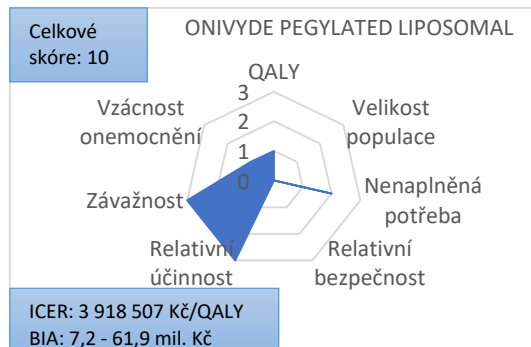
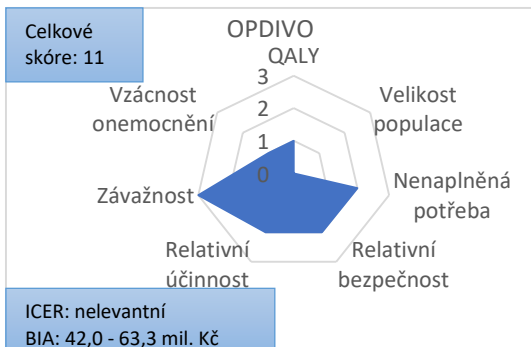


**Graf 16 Skóre pro kritérium vzácnost onemocnění**



Pro každý léčivý přípravek byl sestaven ještě paprskový graf, který ukazuje jednotlivé skóre pro dané hodnocené kritérium, a kromě toho je zde uvedeno ještě celkové skóre, které dosáhl léčivý přípravek. Hodnota QALY je pro tuto analýzu uvedena jako inkrement QALY. Hodnoty ICER a BIA jsou zde uvedeny pouze informativně, nepředstavují konečná reálná čísla. V tomto případě, jelikož se jedná o uznání úhrady, jako vysoce inovativní léčivý přípravek, není u nich vyžadováno prokázání nákladové efektivity, i přesto, že tato analýza byla provedena a Ústav tento výsledek shledal jako nerelevantní.





## 6.5. Diskuze

Tato práce představuje pilotní projekt jedné z možných implementací multikriteriální analýzy při posuzování léčivých přípravků. Díky zamyšlení se nad metodikou (výběr typu správního řízení, výběr relevantních kritérií až po jejich skórování) a její následná aplikace v praktické části bylo možné zachytit a zamyslet se více nad některými prvky v hodnocení, které by mohly být dále využity pro dosažení přesnějších výsledků, a především zahrnutí dalších kritérií do HTA systému (hodnocení, posouzení, rozhodování).

Při volbě způsobu udělování skóre u hodnoceného kritéria je třeba zdůraznit, že pro některá kritéria, jako například nenaplněná potřeba nebo vážnost onemocnění, bylo obtížné definovat přesnou, resp. objektivní hranici pod jaké skóre by daný léčivý přípravek měl patřit čili některé výsledky jsou bezpochyby ovlivněny subjektivním názorem hodnotitele/posuzovatele. Proto je třeba vždy (obecně) zmínit i důležitost metodiky pro multikriteriální analýzu, jaké přesné důkazy (preferenze měřitelných parametrů) by měly být dokládány u jednotlivých kritérií pro případné zpětné ověření správnosti a maximální transparentnost.

U hodnocených léčivých přípravků, které dosáhly stejného celkového skóre (tzn. stejný přínos), by jednou z možností pro přesnější rozlišení takovýchto výsledků mohl být uplatněn systém udělení vah jednotlivým kritériím, jelikož by byla zohledněna různá důležitost jednotlivých kritérií (za podmínek spravedlivé distribuce vah, tzn. jejich zjištění a ustanovení z celospolečenské perspektivy).

Na tyto výše zmíněné postřehy určitým způsobem reaguje i aktuálně řešená novela zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve které jsou právě rozšířena, jaká kritéria by byla posuzována při rozhodování o úhradě u tzv. orphan léčiv (§39da).<sup>3</sup> Je třeba zmínit, že samotný status orphan léčiva neznamena, že má technologie vyšší hodnotu/vyšší přínosy než jiná léčiva (non-orphan). Je to pouze důkaz o výskytu onemocnění v populaci (podle definice EMA pro orphan léčiva).<sup>57</sup>

Dále je v této novele pro hodnocení nových technologií uvedena i role tzv. poradního orgánu, vytvořená ministerstvem zdravotnictvím se zastoupením hodnotitelů za stát, veřejné zdravotní pojišťovny, za odbornou lékařskou společnost a pacientskou veřejnost. Tento poradní orgán patrně může při svém rozhodování využít (obdobu) metod multikriteriální analýzy, ať již explicitně popsanou, nebo ji využívat nepřímo, implicitně pomocí např. nějaké formy odborné

rozpravy nad jednotlivými kritérii. V případě explicitního popisu metodik napomůže i stanovení vah jednotlivým vybraným kritériím zajistit dosažení co nejspravedlivějšího rozhodnutí.

Ze získaných údajů o nákladové efektivitě a dopadu na rozpočet z Rozhodnutí bylo patrné, že ve většině případech výsledky analýz předložené žadatelem nebo výsledky přepočítané Ústavem nebyly konečné, jelikož nezahrnovaly ještě slevy a finanční ujednání pro hodnocený léčivý přípravek anebo pro jeho komparátory. Kromě toho tyto informace jsou často pod obchodním tajemstvím, takže pro veřejnost nedostupné. V dokumentech určených pro veřejnost byly v těchto případech dostupné pouze přibližné hodnoty, u ICER tomu byla hodnota nižší než <1,2 mil. Kč/QALY a u analýzy dopadu na rozpočet bylo uvedeno pouze informace o tom, že výsledná reálná hodnota je nižší oproti uvedenému scénáři, jelikož pro analýzu dopadu do rozpočtu není stanovena určitá hranice. Z těchto důvodů nebylo bohužel možné posoudit, resp. provázat, jakým způsobem by mohly výsledky MCDA ovlivnit konečné rozhodnutí o úhradě léčivého přípravku v souvislosti s vyčíslenou nákladovou efektivitou či dopadem (tzn. hodnotou ICER a BIA).

V této práci bylo vybráno pouze 20 správních řízení podle přesné metodiky (dle viz. 6.2), rozsáhlejších výsledků by bylo možné získat, pokud by se kromě výše zmíněných připomínek zvolilo i delší časové období. Tyto informace by mohly pak posloužit k dalším rozvahám, např. nalezení nových možných spojitostí mezi jednotlivými kritérii a ke zpřesnění hranice určené pro skórování. Dále by mohl větší vzorek také posloužit k možnému stanovení určité pomyslné hranice celkového skóre, pro které by daný léčivý přípravek mohl do systému úhrad vstoupit a naopak, kdy by jeho vstup již nebyl zcela vhodný v kontextu všech kritérií.

V aktuální rozhodovací praxi je ze studovaných Rozhodnutí zřejmé, že hlavním rozhodovacím kritériem jsou nákladová efektivita a dopad na rozpočet. MCDA analýza by mohla být využita jako doplňkový nástroj k analýze nákladové efektivity nebo pokud by v některých případech nebylo možné analýzu nákladové efektivity provést. Příkladem mohou být například u stanovení dočasné úhrady vysoce inovativních léčivých přípravků, u kterých jsou často limitované klinické údaje, a následně jsou i výsledky nákladové efektivity zatíženy příliš vysokou nejistotou a jejich relevantnost je tak problematická.

## Závěr

Tato práce dospěla k následujícím závěrům:

- Retrospektivní analýza 20 správních řízení poukázala na důležitosti posuzování hodnocených intervencí nejen na základě analýzy nákladové efektivity a BIA (tyto dva prvky jsou často konečným rozhodujícím prvkem při uznání úhrady léčiv), ale i možné posouzení na základě více kritérií (aplikace multikriteriální analýzy).
- Hodnocení MCDA může být přínosné hlavně u orphan léčiv nebo léčiva, u kterých nejsou dostupné klinické údaje (pro vytvoření analýzy nákladové efektivity, resp. s ohledem na malou konečnou populaci léčených pacientů), jsou velice často náklady na terapii příliš vysoké a přes standardní cestu s hodnocením nákladové efektivity by neprošly.
- Výsledky nákladové efektivity jsou velice často ovlivněny určitým typem finančního ujednání ať už mezi žadatelem (výrobce) a zdravotní pojišťovnou nebo je tato dohoda vázána na komparátor. Z tohoto důvodu tyto údaje o nákladové aktivitě, ICER a BIA nebyly v této analýze brány jako zcela relevantní (nebyla dostupná reálná konečná čísla) pro posouzení souvislosti se zbývajícími hodnocenými kritérii.
- Všechny tyto analyzované léčivé přípravky byly Ústavem uznány a vstoupily do systému úhrad. V případě provedení některých změn v metodice (delší časové období, rozsáhlejší vstupní údaje, konkrétnější systém pro skórování, využití systému váženého skóre), by se pak dalo předpokládat, že přípravky s nižším celkovým skóre (pomyslná hranice) by pak nemusely vstoupit do systému úhrad.



## PŘÍLOHA

V této příloze jsou uvedeny vypsání informace ze správních řízení k jednotlivým vybraným kritériím, která pak posloužily ke konečnému stanovení skóre pro daný léčivý přípravek.

<b>1. KISQALI SUKLS116543/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA: RIBOCICLIBI SUCCINAS</b>
<b>INDIKACE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• KISQALI (ribociklib) v kombinaci s:<ul style="list-style-type: none"><li>– letrozolem v léčbě postmenopauzálních žen s hormonálně pozitivním HER2 negativním neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastatickým karcinomem prsu jako (iniciální) hormonální terapie u pacientek, které dosud nebyly léčeny hormonální ani jinou systémovou terapií pro pokročilé onemocnění. U pacientek po předchozí hormonální adjuvantní léčbě pomocí nesteroidního inhibitoru aromatázy muselo dojít k relapsu onemocnění nejdříve 12 měsíců po ukončení adjuvantní hormonální léčby,</li><li>– s fulvestrantem v indikaci lokálně pokročilého nebo metastazujícího karcinomu prsu s pozitivitou hormonálních (HR) receptorů a negativitou receptorů 2 pro lidský epidermální růstový faktor (HER- 2)<ul style="list-style-type: none"><li>a) u žen, u kterých došlo v průběhu nebo do 12 měsíců od ukončení předchozí adjuvantní nebo neoadjuvantní hormonální léčby k relapsu onemocnění, a které dosud nebyly pro pokročilé nebo metastatické onemocnění léčeny,</li><li>b) u žen, které dostávaly předchozí hormonální léčbu pro pokročilé onemocnění a jejichž zdravotní stav umožňuje buď monoterapii fulvestrantem anebo kombinační terapii</li></ul></li></ul></li></ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• pokročilý karcinom prsu = advanced breast cancer (ABC) zahrnuje lokálně pokročilé onemocnění i metastatický karcinom prsu</li><li>• podle platných českých doporučení je pro „naivní“ (tj. endokrinní terapií dosud neléčené) pacienty doporučována kombinace s inhibitorem aromatázy – tj. v první linii léčby pokročilého onemocnění, kombinace s fulvestrantem je pro první i druhou linii léčby pokročilého onemocnění</li></ul>
<b>INKREMENT QALY</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• HODNOCENÍ 1. linie KISQALI + letrozol VS. komparátor: letrozol samotný<ul style="list-style-type: none"><li>– vzhledem k faktu, že žadatel nepředložil funkční model ani detaily alternativních scénářů, jsou uvedeny pouze přibližné odhady:</li><li>– QALY (KISQALI+letrozol): 2,8; QALY (letrozol): 2,3</li><li>– <b>Δ QALY= 0,49</b></li></ul></li><li>• HODNOCENÍ 1. linie KISQALI+fulvestrant VS. samotný fulvestrant, exemestan a tamoxifen<ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Δ QALY (fulvestrant)= 0,50</b></li><li>– <b>Δ QALY (exemestan)= 0,75</b></li></ul></li></ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\Delta</math> QALY (tamoxifen)= 0,74</li> </ul>
<p><b>VELIKOST POPULACE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HODNOCENÍ 1. linie KISQALI+letrozol VS komparátor: letrozol samotný <ul style="list-style-type: none"> <li>- velikost cílové populace byla na základě Modré knihy odhadnuta na <b>542 až 548</b> (a penetrace na trh představovala 30 až 50 %, čemuž odpovídá celkem 163 až 274 pacientů léčených v prvních pěti letech.)</li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 1. linie KISQALI+fulvestrant VS. samotný fulvestrant, exemestan a tamoxifen <ul style="list-style-type: none"> <li>- velikost cílové populace byla odhadnuta na <b>509</b> pacientů nově zahajujících léčbu ročně a penetrace na trh představovala 20 až 30 %, což odpovídá celkem 102 až 153 pacientů zahajujících léčbu v prvních pěti letech</li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 2. linie <ul style="list-style-type: none"> <li>- velikost cílové populace byla na základě Modré knihy odhadnuta na <b>740</b> pacientek ročně indikovaných k léčbě a penetrace na trh představovala 20 až 30 %, což odpovídá celkem 148 až 222 pacientům léčeným v prvních pěti letech</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RIBOCIKLIB+LETROZOL (MONALEESA-2) VS LETROZOL <ul style="list-style-type: none"> <li>- četnost ukončení terapie pro NÚ: 8,1 % VS. 2,4 %</li> <li>- kombinace ribociklib+letrozol mělo o něco vyšší procento závažných nežádoucích událostí, oproti samotnému letrozolu:</li> <li>- neutropenie 62 % VS 1,2 %; leukopenie 21.3 % VS 0,9 %; zvýšení jaterních testů (ALT, AST, bilirubin) 10,2 % VS 2,4%</li> <li>- závažná hematologická toxicita (neutropenie, leukopenie) na rozdíl od hematotoxicity chemoterapeutických režimů reverzibilní</li> </ul> </li> <li>• v průběhu studie došlo k jednomu úmrtí, pacientka nerespektovala zákaz užívání konkominantní medikace s rizikem prodloužení QT intervalu (metadon); informace o zákazech jsou uvedeny v platném SPC přípravku KISQALI</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátory: <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacientky léčené v první linii pokročilého onemocnění použitím inhibitoru aromatázy, u pacientek dosud neléčených hormonální terapií lze v rámci komparátorů uvažovat rovněž použití fulvestrantu, tamoxifenu</li> <li>- pacientky léčené v následné (druhé) linii použitím fulvestrantu, exemestan+/-everolimus, pacientky předléčené pouze tamoxifenem inhibitor aromatázy</li> </ul> </li> <li>• pro posouzení byly použity 2 randomiz. kontrol. studie MONALEESA-2 (ribociklib+letrozol) a MONALEESA-3 (ribociklib+fulvestrant)</li> <li>• <b>RIBOCIKLIB+LETROZOL (MONALEESA-2) VS LETROZOL (monoterapie)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie 3. fáze, oproti samotnému letrozolu v první linii léčby pokročilého HER2-karcinomu prsu s pozitivními hormonálními receptory</li> <li>- 668 postmenopauzálních žen (nebyly dosud léčeny pro pokročilé onemocnění), randomizace 1: 1 (334:334)</li> <li>- přežití bez progresu (hodnoceno jako medián v měs.): 25,3 VS 16,0 (HR 0,568 (95 % IS 0,457–0,704), p &lt;0,0001)</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav shledává <b>významný přínos add-on terapie ribociklibem k letrozolu</b>; přežívání pacientů bez progresu onemocnění, kde progresu v mediánu oddálena o cca 9 měsíců (<math>p &lt; 0,0001</math>)</li> <li>– celkové přežití (OS) pro nezralost dat popsán statisticky nevýznamný trend ve prospěch zlepšení OS (HR 0,746, 95 % CI 0,517-1,078)</li> <li>– léčba ribociklibem neměla negativní vliv na kvalitu života léčených pacientů, v oblasti bolesti bylo pozorováno statisticky i klinicky významné zlepšení ve srovnání s léčbou samotným letrozolem</li> <li>– dle ESMO je přínos ribociklibu (pro kombinaci s letrozolem) ohodnocen skórem 3 (maximum 5), což Ústav považuje za střední klinický přínos</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RIBOCIKLIB+FULVESTRANT (MONALEESA-3) VS FULVESTRANT (monoterapie)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie 3. fáze; u postmenopauzálních pacientek s hormonálně pozitivním a HER2-negativním karcinomem prsu (jednalo se o pacientky nepředlžené i předlžené maximálně 1 linií endokrinní terapie)</li> <li>– 726 postmenopauzálních žen, randomizace 2:1 (484 ribo+ful:242 ful+placebo)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metastatický karcinom prsu je nevléčitelné onemocnění s mediánem celkového přežití (OS) 3 roky a s 5letým přežíváním pouhých cca 25 % pacientů</li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST:</b> NENÍ orphan</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HODNOCENÍ 1. linie KISQALI + letrozol VS. komparátor: letrozol samotný <ul style="list-style-type: none"> <li>– analýza typu cost-utility (QALY); partitioned-survival model; celoživotní (35 let) časový horizont; perspektiva plátce zdravot. péče, pouze přímé náklady</li> <li>– žadatel nepředložil funkční model ani detaily alternativních scénářů, jsou uvedeny pouze přibližné odhady</li> <li>– podle žadatele ICER: 2 097 741 Kč/QALY ve srovnání s letrozolem</li> <li>– výsledek analýzy nákladové efektivity: ICER 2,0 mil. Kč</li> <li>– výsledky alternativního scénáře (zohledňujícího žadatelem navrhované cenové ujednání) označeného za <b>obchodní tajemství leží pod hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY</b> (s ohledem na souhlasná vyjádření plátců považuje Ústav tento scénář za relevantní pro hodnocení nákladové efektivity)</li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 1.linie KISQALI+FULVESTRANT VS. fulvestrant samotný, exemestan a tamoxifen <ul style="list-style-type: none"> <li>– analýza typu cost-utility; Markovův model. celoživotní (40 let) časový horizont, perspektiva plátce zdr. péče; 3 % diskontní sazba</li> <li>– ICER ve výši 1,8 mil. Kč/QALY ve srovnání s fulvestrantem, 1,6 mil. Kč/QALY ve srovnání s exemestanem a 1,7 mil. Kč/QALY ve srovnání s tamoxifenem</li> <li>– výsledky alternativního scénáře (zohledňujícího žadatelem navrhované cenové ujednání) označeného za <b>obchodní tajemství leží pod hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY</b></li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 2. linie KISQALI+FULVESTRANT VS fulvestrantem, anastrozolem, letrozolem, exemestanem, tamoxifenem a kombinací everolimus+exemestan <ul style="list-style-type: none"> <li>– cost-utility analýza; Markovův model; celoživotní (40 let) časový horizont; perspektiva plátce zdr. péče; 3 % diskontní sazba</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– ICER 1,8 milionů Kč/QALY ve srovnání s fulvestrantem, 2,0 milionů Kč/QALY ve srovnání s kombinací everolimus + exemestan, 2,0 milionů Kč/QALY ve srovnání s exemestanem a 1,8 milionů Kč/QALY ve srovnání s tamoxifenem</li> <li>• <b>srovnání oproti fulvestrantu a oproti kombinaci everolimus + exemestan, která Ústav považuje za stěžejní, leží pod hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY</b></li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ: ANO</b>
<b>BIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• KISQALI+letrozol ve srovnání s komparátory: letrozol a tamoxifen <ul style="list-style-type: none"> <li>– podle žadatele velikost cílové populace: 542 až 548; penetrace na trh: 30 až 50 %, tzn. 163 až 274 pacientů léčených v prvních pěti letech</li> <li>– pouze přímé náklady</li> <li>– Ústav provedl přepočty, kde penetrace v letech 1-5 bude 30 až 80 %</li> <li>– <b>BIA 1: 163 až 438 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 115,1 až 579,1 milionů Kč v prvních pěti letech (celkem 1 925 mil. Kč)</b></li> <li>– výsledek scénáře zohledňujícího navržené finanční ujednání je příznivější <ul style="list-style-type: none"> <li>– výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný (žadatel předložil scénář s finančním ujednáním, Ústav odhaduje výsledek s cenovým ujednáním o 40% vyšší, než uvažuje žadatel)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 1.linie KISQALI+FULVESTRANT VS fulvestrant samotný, exemestan a tamoxifen <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav provedl přepočty s penetrací 30 až 80 %</li> <li>– odhad: 509 pacientů ročně</li> <li>– <b>BIA 2: dopad na rozpočet ve výši 115,0 až 306,7 mil. Kč v prvním až pátém roce (celkem 1 112 mil. Kč)</b></li> </ul> </li> <li>• HODNOCENÍ 2.linie KISQALI+FULVESTRANT VS komparátory fulvestrantem, anastrozolem, letrozolem, exemestanem, tamoxifenem a kombinací everolimus+exemestan <ul style="list-style-type: none"> <li>– Velikost cílové populace byla na základě Modré knihy ČOS odhadnuta na 740 pacientek ročně indikovaných k léčbě a penetrace na trh představovala 20 až 30 %, což odpovídá celkem <b>148 až 222 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 82,6 až 218,6 (celkem 889,1) milionů Kč v prvních pěti letech = BIA 3</b></li> </ul> </li> <li>• Výsledek scénáře zohledňujícího navržené finanční ujednání je příznivější (akceptovatelný)</li> </ul>

<b>2. ALUNBRIG SUKLS163800/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> BRIGATINIBUM
<b>INDIKACE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• léčba dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem plic s přestavbou genu ALK v první linii, tj. u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni systémovou léčbou pro pokročilé onemocnění</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinomy plic se dle histologických typů a biologického chování dělí na skupinu malobuněčných karcinomů (15 %) a skupinu nemalobuněčných karcinomů (přibližně 85 %), protože z rozdílných biologických vlastností malobuněčných a nemalobuněčných karcinomů vyplývá i rozdílný přístup k léčbě</li> <li>• z histologického hlediska jsou základními typy NSCLC spinocelulární (skvamózní) karcinom, adenokarcinom a velkobuněčný karcinom</li> <li>• translokace ALK se nachází téměř výlučně u neskvamózních NSCLC. Standardem léčby v první linii je cílená léčba – inhibitory ALK</li> <li>• v případě nemožnosti cílené terapie je indikována chemoterapie</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> byla provedena CMA analýza (skóre je 0)
<b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 26 až 39
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> běžná
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRIGATINIB VS CRIZOTINIB (ALTA-1L) <ul style="list-style-type: none"> <li>– výskyt NÚ jakéhokoli stupně byl v obou ramenech obdobný, NÚ 3. stupně a vyššího byl mírně vyšší u brigatinibu (73 % vs. 61 %)</li> <li>– snížení dávky kvůli NÚ 38 % vs. 25 %</li> <li>– odlišné spektrum NÚ</li> </ul> </li> <li>• BRIGATINIB VS ALEKTINIB <ul style="list-style-type: none"> <li>– bezpečnost obou druhogeneračních ALK inhibitorů srovnatelná</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátory: alektinib, alternativně crizotinib, přičemž Ústav upřednostňuje alektinib (<b>účinnější než crizotinib</b>)</li> <li>• BRIGATINIB VS CRIZOTINIB (ALTA-1L) <ul style="list-style-type: none"> <li>– prokázal vyšší míru účinnosti na systémové i intrakraniální onem. než crizotinib, vyšší podíl a delší trvání dosažené odpovědi</li> </ul> </li> <li>• BRIGATINIB VS ALEKTINIB <ul style="list-style-type: none"> <li>– nepřímé srovnání podle studie ALTA-1L (medián sledování 24,9 měsíců) a ALEX (alektinib vs. crizotinib, medián sledování 18,6 měsíců); kvůli odlišnému výběru populace byla použita metoda MAIC (matching indirect treatment comparison), která odstraní nerovnosti ve vstupních charakteristikách</li> <li>– předloženo jako obchodní tajemství</li> <li>– v parametru PFS lze brigatinib považovat za obdobně účinný jako alektinib</li> <li>– s určitou měrou nejistoty lze brigatinib a alektinib považovat za obdobně účinné i z pohledu celkového přežití</li> </ul> </li> </ul>
<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba
<b>VZÁCNOST:</b> NE
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analýza cost-minimization; model partitioned-survival model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče, 3% diskontní sazba</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• jelikož došlo k cenovému ujednání, došlo i ke snížení nákladů, proto Ústav náklady v základním scénáři nepovažuje za relevantní</li> <li>• Ústav posoudil scénář, ve kterém zohlednil náklady na komparátor ve výši Ústavu známé z úřední činnosti ze správního řízení SUKLS105703/2017</li> <li>• tento scénář ukazuje, že je hodnocená intervence ve srovnání s komparátorem nákladnější.</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Na základě předloženého scénáře lze konstatovat, že při zohlednění navrženého cenového ujednání na hodnocený přípravek a výše nákladů na alektinib, které jsou Ústavu známy z úřední činnosti, by bylo možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní</li> </ul>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost cílové populace byla odhadnuta na 26 až 39 s penetrací 50 % představuje 13 až 20 léčených pacientů a ukazuje úsporu ve výši 4,5 až 16,0 milionů Kč v prvních pěti letech</li> <li>• <b>výsledek nelze považovat za relevantní vzhledem k tomu, že náklady na komparátor jsou ovlivněny cenovým ujednáním</b></li> <li>• Ústav obdržel souhlasná vyjádření plátců, považuje za prokázané, že stanovení úhrady nepovede k ohrožení veřejného zájmu a považuje dopad na rozpočet za akceptovatelný</li> </ul>

<b>3. NERLYNX SUKLS163800/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> NERATINIBI MALEAS
<p><b>INDIKACE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• prodloužená adjuvantní léčba dospělých pacientů s karcinomem prsu v časném stadiu pozitivním na hormonální receptory s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na trastuzumabu před méně než jedním rokem</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinom prsu u žen nejčastější maligní onemocnění vedoucí k mortalitě</li> <li>• HER2+ karcinom prsu je heterogenní onemocnění. U téměř 50 % pacientů se objevuje exprese estrogenového (ER) nebo progesteronového receptoru (PgR), tj. s pacienty s pozitivními hormonálními receptory (HR+)</li> <li>• oční incidence karcinomu prsu ve 40 evropských státech na 94/100 tis. obyvatel (2012); mortalita byla 23,1/100 tis. obyvatel (2012)</li> <li>• přibližně u 20–25 % z celkové populace patientek s karcinomem prsu se v nádorových buňkách detekuje zvýšená exprese HER2 (HER2+)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>INKREMENT QALY:</b></li> <li>• QALY NERLYNX: 15,51</li> <li>• QALY placebo: 14,90</li> <li>• <b>Δ QALY: 0,61</b></li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 182 až 184

<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA: zásadní</b>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• četný závažný výskyt průjmu vyžadující profylaxi (jinak redukce dávky, hospitalizace)</li> <li>• nežádoucí účinky, které byly hlášeny čteněji v souvislosti s užitím neratinibu ve srovnání s placebem, byly průjem (u 95 % pacientů; ≥ Grade 3 se vyskytoval u 40 % pacientů), nausea (43 %), zvracení (26 %) a abdominální bolest (24 %)</li> <li>• bezpečnostní profil je obdobný ve srovnání s jinými EGFR tyrozin-kinasovými inhibitory vyjma výskytu četného a závažného výskytu průjmu vyžadujícího profylaxi</li> <li>• vůči placebu více NÚ</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapie neratinibem VS. placebo (protože do té doby nebyla schválena ani hrazena žádná jiná léčba v rámci prodloužené adjuvance po ukončeném podávání trastuzumabu u cílové skupiny pacientů) <ul style="list-style-type: none"> <li>– randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem-kontrolovaná studie; pacienti s karcinomem prsu v časném stádiu s HER2+, kteří dokončili adjuvantní léčbu založenou na podávání trastuzumabu</li> <li>– primární cílový parametr byl zvolen parametr hodnotící přežití bez invazivního onemocnění (iDFS) charakterizované jako počet příhod: <ul style="list-style-type: none"> <li>– po 2 letech, podskupina HR+, ukončení léčby trastuzumabem ≤ 1 rok (neratinib vs. placebo): 31 vs. 65 (HR 0,51 95 % CI (0,33–0,77))</li> <li>– po 5 letech, podskupina HR+, ukončení léčby trastuzumabem ≤ 1 rok (neratinib vs. placebo): 59 vs. 100 (HR 0,60 95 % CI (0,43 – 0,83))</li> </ul> </li> <li>– sekundárními cílovými parametry byly zvoleny parametry hodnotící přežití bez onemocnění včetně duktálního karcinomu in situ (DFS-DCIS), doba do rekurence na vzdáleném místě (TTDR), přežití bez onemocnění na vzdáleném místě (dDFS), kumulativní incidence rekurence v CNS a celkové přežití (OS)</li> </ul> </li> <li>• prokázán největší přínos léčby ve smyslu prodloužení doby přežití bez rekurence onemocnění u podskupiny pacientů s HR+ s nadměrnou expresí/amplifikací HER2, u kterých bylo dokončeno podávání trastuzumabu před méně než jedním rokem</li> <li>• dle hodnocení klinického benefitu dle ESMO byla terapie neratinibem ohodnocena skóre „A“ (viz ESMO Clinical Benefit Scale Scorecards), což je nejvyšší skóre, kterého mohou dosahovat terapie s kurativním záměrem</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinom prsu u žen nejčastější maligní onemocnění vedoucí k mortalitě</li> <li>• podíl žen s HER2+ v časném stádiu karcinomu prsu, které následně trpí rekurencemi nebo umírá v období deseti let od zahájení adjuvantní terapie, je 25 %</li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST: NE</b></p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátor: placebo</li> <li>• cost-utility (QALY), cost-effectiveness (LYG)</li> <li>• Markovův model, celoživotní časový horizont (55 let), perspektiva plátce zdrav. péče, 3 % diskontní sazba</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Výsledek analýzy nákladové efektivity bez zohlednění reálných nákladů na následnou terapii, které jsou částečně předmětem obchodního tajemství (reálný ICER bude vyšší)</li> <li>• ICER= 1332 109 Kč/QALY</li> <li>• reálná hodnota ICER leží v intervalu 1,3 až 1,6 mil. Kč/QALY</li> <li>• analýza senzitivity: žadatelem předložené probablistické analýzy senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikují nákladovou efektivitu s pravděpodobností 38 % až 55 %</li> <li>• žadatel předložil scénář pod hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY</li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO (žadatel předložil scénář pod 1,2 mil. Kč/QALY)
<b>BIA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátor: placebo</li> <li>• velikost cílové populace: 182 až 184 a penetrace na trh 50 - 90%, odpovídá celkem 91 až 166 pacientů léčených v prvních pěti letech</li> <li>• výsledek ve výši 95,6 až 174,4 milionů Kč (99,2 až 181,0 mil. Kč v případě nižších nákladů na následnou terapii), celkem 673 (699) mil. Kč v prvních pěti letech</li> </ul>

<b>4. VENCLYXTO SUKLS362998/2018</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> VENETOCLAXUM
<b>INDIKACE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dospělí pacienti s relabující/refrakterní chronickou lymfocytární leukémií</li> <li>• venetoklax patří mezi léčebné možnosti při relapsu do 2-3 let od ukončení terapie první linie; kombinace venetoklax + rituximab v doporučeních zatím nebylo moc řešeno</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozeznáváme 3 klinická stádia CLL (klasifikace dle Bineta, viz Panovská, 20133). Stádium A je nejranějším stádiem, pacienti v tomto stádiu obvykle přežívají 10 a více let. Pacienti diagnostikovaní ve stádiu B obvykle přežívají okolo 5 až 8 let. Pacienti, u nichž je diagnóza stanovena v pokročilém stádiu C, obvykle žijí cca 1-3 roky</li> <li>• nevléčitelné onemocnění</li> <li>• postupuje pomalu a je možné jej zvládat terapií po řadu let</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno, zařadil Ústav
<b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 50 až 108 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• studie MURANO (randomizovaná 1:1, fáze III, 389 pacientů) venetoklax + rituximab VS bendamustin + rituximab <ul style="list-style-type: none"> <li>– výskyt NÚ stupně závažnosti <math>\geq 3 \rightarrow 82,0\%</math> vs. <math>70,2\%</math></li> <li>– přijatelný profil bezpečnosti (převažující hematotoxicita, která ale v klin. praxi dobře zvládaná)</li> </ul> </li> </ul>



– <b>obchodní tajemství</b>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení (hrazené ze zdravotního pojištění): <ul style="list-style-type: none"> <li>– monoterapie ibrutinibem (Doubek, 2018; ESMO; NCCN)</li> <li>– idelalisib + rituximab (Doubek, 2018; ESMO; NCCN)</li> <li>– komparátorový režim použitý ve studii MURANO (bendamustin + rituximab) nemá pro relabující / refrakterní CLL stanovenou úhradu, proto jej nelze dle platné metodiky Ústavu považovat za vhodný komparátor pro vypracování analýzy nákladové efektivity</li> </ul> </li> <li>• <b>studie MURANO</b> (randomizovaná 1:1, fáze III, 389 pacientů) <b>venetoklax + rituximab VS bendamustin + rituximab</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– superioritu režimu s venetoklaxem ve sledovaných parametrech účinnosti (PFS, OS, dosažení negativy MRD) i napříč všemi analyzovanými podskupinami</li> <li>– dle hodnocení ESMO skóre: 3 (HR ≤ 0,65 A ZÁROVEŇ přínos pro PFS ≥ 3 měs.) , Ústav považuje jako střední klinický přínos</li> <li>– HR 0,16 (95 % CI 0,12 – 0,23)</li> </ul> </li> <li>• k výše uvedenému Ústav doplňuje, že žadatel předložil <b>v režimu obchodního tajemství</b> dokument „UPDATED Indirect Treatment Comparison of Venetoclax + Rituximab Versus Other Treatments in Patients with Relapsed / Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia“ s aktualizací nepřímého srovnání hodnocené terapie kombinací: venetoklax + rituximab ve srovnání s monoterapií ibrutinibem, s kombinací idelalisib + rituximab i s režimem FCR</li> <li>• závěr Ústavu: účinný režim terapie relabující / refrakterní CLL s prokázáním přínosem oproti zavedené terapii uvedené v platných doporučeních (Doubek, 2018; ESMO + NCCN)</li> <li>• studie MURANO doložila významný přínos venetoklaxu ve srovnání s kombinací bendamustin + rituximab pro parametr přežití bez progresu (HR 0,16; viz Kater, 201913) a přijatelný profil bezpečnosti (s převažující hematotoxicitou, která však bývá v klinické praxi velmi dobře zvládnána)</li> <li>• pro srovnání s hrazenou monoterapií ibrutinibem nebo kombinací idelalisib + rituximab nejsou k dispozici přímé srovnávací studie ani metaanalýzy, nicméně s ohledem na vyhodnocení britské agentury NICE lze oba přístupy považovat za terapie s přibližně obdobným klinickým přínosem</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ZÁVAŽNOST:</b> u cílové skupiny pacientů očekávaná délka života ve věku 65-75 let je cca 16 až 10 let, tzn. zkrácení očekávané délky života na necelých 7 let, tedy o nejméně 30 %</li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ANO klasifikace jako orphan disease</li> <li>• data EMA v době desginace počet postižených: 3 in 10,000 people in the European Union</li> </ul>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátorový režim použitý ve studii MURANO<sup>12,13</sup> (bendamustin + rituximab) nemá pro relabující / refrakterní CLL stanovenou úhradu, proto jej nelze dle platné metodiky Ústavu považovat za vhodný komparátor pro vypracování analýzy nákladové efektivity</li> <li>• farmakoekonomický model perspektiva plátce zdravotních pojišťoven ČR; celoživotní časový horizont (30 let); cost-utility (QALY); 3 % diskontní sazba</li> <li>• <b>hodnocená intervence: venetoklax + rituximab VS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– fludarabin + cyklofosfamid + rituximab (FCR)</li> <li>– rituximab + cyklofosfamid + dexametazon (RCD)</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– ibrutinib</li> <li>– idelalisib + rituximab (R)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• výsledek srovnání s kombinací RCD leží pod hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY</li> <li>• Ústav konstatuje, že použité náklady na komparátory idelalisib a ibrutinib nepovažuje za relevantní, protože je si vědom uzavření cenového ujednání, které sníží náklady na léčbu</li> <li>• <b>původní předložené výsledky ibrutinib, Ústav nepovažuje za relevantní (vzhledem k nejistotě výše nákladů komparátorů a výši přínosu)</b></li> <li>• limitace analýzy: Ústav považuje především skutečnost, že náklady na srovnávané intervence neodpovídají zjištěním Ústavu v jiných správních řízeních</li> <li>• LP VENCLYXTO lze s ohledem na vyjádření zdravotních pojišťoven v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> nebylo cenové ujednání pro terapii</p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LP VENCLYXTO (venetoklax) + rituximab VS ibrutinib, idelalisib + rituximab</li> <li>• penetraci léčivého přípravku LP VENCLYXTO v kombinaci s rituximabem na trh žadatel odhadl na 10–25 % v prvním až pátém roce</li> <li>• předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 12,6 –úspora 31,5 mil. Kč v prvním až pátém roce (kumulativně úspora 6,5 mil. Kč), počet pacientů 5-27 ročně v prvním až pátém roce</li> <li>• analýza senzitivity: jednocestná, Ústav ale nepovažuje za relevantní</li> <li>• <b>Ústav tento výsledek vzhledem k nejisté výši nákladů u komparátorů nepovažuje za relevantní</b></li> <li>• Ústav poté obdržel vyjádření od zdravotních pojišťoven, že přijaly cenovou nabídku držitele rozhodnutí o registraci a souhlasí s ní</li> <li>• Ústav proto považuje očekávaný dopad na rozpočet za akceptovatelný</li> </ul>

5. MYLOTARG SUKLS369669/2018
<p><b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> GEMTUZUMABUM OZOGAMICINUM</p>
<p><b>INDIKACE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kombinovaná terapie s daunorubicinem (DNR) a cytarabinem (AraC) při léčbě pacientů od 15 let s dříve neléčenou CD33-pozitivní akutní myeloidní leukémií (AML) vzniklou de novo, s výjimkou akutní promyelocytární leukémie (APL)</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maligní klonální onemocnění hematopoezy, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekurzorů (blastů) v kostní dřeni</li> <li>• následkem toho dochází k selhání krvetvorby s neutropenií, anemií a trombocytopenií</li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno (požádán Ústav)</p>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost cílové populace: dle BIA bude léčeno v 1. až 5. roce 74 pacientů (s penetrací 50 % ve středním riziku, 85% v příznivém riziku) → výpočet až 148 a 87 pacientů</li> </ul>

<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA: vysoká</b>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ALFA-0701 <ul style="list-style-type: none"> <li>přidání gemtuzumabu ozogamicinu (GO) ke kombinaci cytarabin + daunorubicin se zvýšil výskyt závažného krvácení a venookluzivní choroby (VOD)</li> <li>výskyt závažných (grade <math>\geq 3</math>) infekcí ve skupině GO 77,9 % (oproti 77,4 % v kontrolní skupině), závažné krvácení se vyskytlo ve skupině GO v 23 % (oproti 9,5 % v kontrolní skupině) a výskyt závažné VOD byl ve skupině GO pozorován u 5 pacientů (3,8 %) (oproti dvěma pacientům (1,4 %) v kontrolní skupině)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení: <ul style="list-style-type: none"> <li>standardní indukční a konsolidační terapie dle českých doporučených postupů: <ul style="list-style-type: none"> <li>indukční chemoterapie 1-2 cykly „3+7“ je složena ze 7 dnů cytosinarabinosidu v dávce 100-200 mg/m<sup>2</sup> v kontinuální infúzi na 24 hodin a 3 dnů idarubicinu 12mg/m<sup>2</sup> nebo daunorubicinu 60–90mg/m<sup>2</sup></li> <li>konsolidační chemoterapie HIDAC 3 000 mg/m<sup>2</sup> den 1,3,5</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>studie ALFA-0701: MYLOTARG + daunorubicin + cytarabin VS. daunorubicin + cytarabin</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>přidáním gemtuzumab ozogamicin (GO) ke kombinaci cytarabin+daunorubicin bylo dosaženo delší EFS (přežití bez příhody) i OS (celkové přežití)</li> <li>medián EFS v měsících [95 % IS] a: 17,3 VS. 9,5; relativní riziko 0,562 [0,415–0,762]</li> <li>v aktualizovaném hodnocení účinnosti a bezpečnosti ze studie ALFA-0701 s daty sledování do dubna 2013 publikovaném 2019 byl medián OS 27,5 měsíců ve skupině GO oproti 21,8 měsíců v kontrolní skupině, relativní riziko: 0,807 [0,596–1,093] → rozdíl nebyl statisticky významný, nicméně je oproti původnímu vyhodnocení studie ALFA-0701 jistý trend ve prospěch GO</li> <li>metaanalýza (2014) dat pacientů z randomizovaných studií, u kterých byl gemtuzumab ozogamicin (GO) kombinován se standardní indukční chemoterapií; závěr: GO může být bezpečně přidán ke standardní indukční terapii a u pacientů v nízkém a středním riziku je prokázán signifikantní benefit přidání GO na celkové přežití</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST: život ohrožující choroba/stav</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekurzorů (blastů) v kostní dřeni → důsledkem tohoto procesu dochází k selhání krvetvorby s neutropenií, anemií a trombocytopenií</li> <li>karyotyp představuje nejdůležitější prognostickou proměnnou a predikuje šanci na dosažení kompletní remise, riziko relapsu a pětileté přežití</li> <li>změny karyotypu stratifikují pacienty do skupin s příznivým rizikem s 5letým přežitím 55-65 %, intermediárním rizikem (5leté přežití 25-40 %) a nepříznivým rizikem (5leté přežití 5-14 %)</li> </ul>
<b>VZÁCNOST: NE</b>
<b>ICER</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>GO + daunorubicin + cytarabin VS daunorubicin + cytarabin</li> </ul>

- Markovův kohortový; perspektiva plátce zdravotních pojišťoven ČR; časový horizont celoživotní (40 let); cost-utility analysis (QALY); diskontní sazba 3 %
- ICER: v rozmezí 579 480 - 802 405 Kč/QALY v závislosti na započítaných nákladech na transplantaci kmenových buněk (výsledek nezohledňuje 5 % snížení úhrady oproti předpokladu žadatele, reálně bude výsledný ICER mírně snížen)
- analýza senzitivity: žadatel předložil jednocestnou a probablistickou analýzu senzitivity a analýzu scénářů
  - výsledky jednocestné analýzy senzitivity byly v rozmezí 564 456 - 685 263 Kč/QALY (Ústav ale zdůrazňuje, že vycházejí z původně předložené analýzy s výsledkem základního scénáře ve výši 603 tis. Kč/QALY
  - v rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity žadatel prezentoval stochastický ICER ve výši 697 tis. Kč za získané QALY
  - při nastavení hranice na 1,2 mil. Kč/QALY lze hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 67,2 %
- Léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.

#### **NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:**

- ANO – byla uzavřena dohoda o limitaci nákladů a plátcí souhlasili se stanovením úhrady (Ústav proto výsledek BIA považuje za akceptovatelný)

#### **BIA**

- hodnocená intervence: MYLOTARG (GO= gemtuzumab ozogamicin) v kombinaci + daunorubicin + cytarabin VS daunorubicin + cytarabin
- v následujících pěti letech bude léčeno 74 pacientů
- v rozmezí: 59,1–34,8 mil. Kč v prvním až pátém roce až 64,8–50,0 mil. Kč v prvním až pátém roce v závislosti na započítaných nákladech na transplantaci kmenových buněk
- předpokládaný dopad na rozpočet (v obou scénářích analýzy), lze proto v kontextu dosavadní rozhodovací praxe Ústavu považovat za vysoký (v porovnání s přípravky k terapii AML)
- **Ústav obdržel vyjádření plátců, že s držitelem registračního rozhodnutí LP MYLOTARG uzavřeli dohodu o limitaci nákladů a souhlasí se stanovením úhrady předmětnému LP. Ústav z toho důvodu považuje předpokládaný dopad na rozpočet zdravotního pojištění za akceptovatelný**

## **6. TECENTRIQ SUKLS383609/2017**

### **ÚČINNÁ LÁTKA: ATEZOLIZUMABUM**

#### **INDIKACE**

- léčba lokálně pokročilého nebo metastazujícího nemalobuněčného karcinomu plic (referenční indikace)
- k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) po předchozí chemoterapii (druhá linie)
- pacientům s mutacemi aktivujícími EGFR nebo ALK-pozitivní mutací nádoru má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq

<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinom plic zaujímá u žen i mužů třetí místo mezi zhoubnými nádory</li> <li>• příznaky rakoviny plic zpočátku nenápadné a nespecifické (teplota, chrapot, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, obtíže při polykání nebo chronická únava)</li> <li>• typickým příznakem v pozdějších stádiích je neustávající kašel spojený mnohdy s vykašláváním krve, dušnost a bolest v okolí hrudníku, bolest na hrudi bývá tupá, často pod lopatkou na postižené straně</li> <li>• pokud je bolest ostrá, značí prorůstání rakoviny do hrudní stěny</li> <li>• histologické dělení malobuněčný (15 %) a nemalobuněčný (NSCLC= non-small-cell lung cancer; 85 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>– NSCLC rostou pomaleji, metastazují později, málo citlivé k radioterapii a chemoterapii</li> </ul> </li> <li>• v době diagnózy se asi v 80 % jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované, kdy jsou již přítomny vzdálené metastázy. U většiny pacientů je proto indikována systémová léčba</li> <li>• Ústav shrnuje, že v indikaci pokročilý NSCLC, která je posuzovaná v tomto správním řízení, představuje ve druhé linii léčby standard terapie <b>nivolumab, ev. docetaxel v monoterapii a pemetrexed v monoterapii (komparátory)</b></li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY:</b> 2 typy analýzy CMA, CUA (u CUA nebyla uvedeno QALY)</p>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 384 až 423 pacientů</p>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> běžná (pro nivolumab) a vysoká (pro docetaxel, pemetrexed)</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• účinnost a bezpečnost vyšší oproti docetaxelu a pemetrexedu</li> <li>• atezolizumab vykazuje ve druhé linii léčby pokročilého NSCLC obdobnou účinnost i bezpečnostní profil jako check-point inhibitory PD-1 (nivolumab, pembrolizumab)</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nivolumab – u pacientů se skvamózním NSCLC hrazen ve druhé linii léčby v rámci trvalé úhrady</li> <li>– nivolumab – u pacientů s neskvamózním NSCLC hrazen ve druhé linii léčby v rámci první dočasné úhrady</li> <li>– docetaxel, pemetrexed (zejm. u pacientů s neskvamózním NSCLC, pro které není nivolumab trvale hrazen)</li> </ul> </li> <li>• atezolizumab VS docetaxel <ul style="list-style-type: none"> <li>– atezolizumab prokázal v léčbě NSCLC lepší efekt oproti standardně používané chemoterapii</li> <li>– doba do progresu byla delší u docetaxelu ALE celkové přežití (OS) jednoznačně prodloužil více atezolizumab 12,6: 9,7 (HR 0,73, 95 % CI 0,53-0,99, p=0,04)</li> <li>– účinnost a bezpečnost vyšší oproti docetaxelu a pemetrexedu</li> <li>– Ústav konstatuje, že i přes určitou heterogenitu a odlišnosti v designu studií: atezolizumab vykazuje ve druhé linii léčby pokročilého NSCLC obdobnou účinnost i bezpečnostní profil jako check-point inhibitory PD-1 (nivolumab,</li> </ul> </li> </ul>

pembrolizumab), a to pro celou populaci léčených pacientů (SQ= skvamózní i non-SQ= ne skvamózní)
<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba
<b>VZÁCNOST:</b> NE
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATEZOLIZUMAB VS. NIVOLUMAB, PEMETREXED, DOCETAXEL v léčbě NSCLC ve 2. linii (po chemoterapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>– cost-utility analysis (QALY) u pemetrexed, docetaxel</li> <li>– cost-minimization analysis u nivolumab</li> <li>– partitioned survival model, perspektiva plátce zdravotní pojišťovny ČR, časový horizont celoživotní (CUA), 2 roky (CMA–přepočet Ústavu); diskontní sazba 3 %</li> <li>– náklady: CUA přímé náklady, CMA ne přímé náklady</li> </ul> </li> <li>• výsledek CMA: s ohledem na vyjádření plátců zdravotní péče k uzavřenému cenovému ujednání je možné považovat atezolizumab ve srovnání s nivolumabem (u skvamózního NSCLC) za nákladově efektivní <ul style="list-style-type: none"> <li>– atezolizumab je při předpokládané srovnatelné účinnosti méně nákladný ve srovnání s nivolumabem (Ústav považuje nivolumab jako relevantní komparátor pouze u SQ NSCLC)</li> <li>– Ústav musel provést vlastní přepočet z důvodu nejistoty v metodice</li> <li>– <b>Ústav číselné výsledky z této analýzy z důvodu existence dohod na komparátorový přípravek LP OPDIVO nepovažuje za relevantní</b></li> </ul> </li> <li>• <b>výsledek CUA:</b> předložený výsledek základního scénáře ve výši 1,46 mil. Kč/QALY vs. pemetrexed a 1,75 mil. Kč/QALY vs. docetaxel <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav tyto výsledky z výše uvedených důvodů považuje za relevantní</li> <li>– <b>výsledky analýzy typu CUA (vs. pemetrexed a docetaxel) předložené dne 9. 7. 2019 vycházející z návrhu limitace nákladů a označené za obchodní tajemství leží pod hranicí 1,2 milionu Kč/QALY</b></li> </ul> </li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO → u komparátoru
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ATEZOLIZUMAB VS. terapeutický mix NIVOLUMAB, PEMETREXED. DOCETAXEL <ul style="list-style-type: none"> <li>– velikost cílové populace: 127 až 192 v průběhu pěti let, penetrace na trh odhadl žadatel na 30–50 % v prvním až pátém roce</li> <li>– analýza senzitivity: jednocestná analýza senzitivity, kde žadatel testoval vliv všech parametrů. které mohou mít vliv na výsledek (Ústav považuje za dostatečně diskutovanou míru nejistoty)</li> <li>– náklady: Ústav použité náklady na nivolumab nepovažuje za relevantní z důvodu uzavření cenového ujednání</li> <li>– předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 30,9 – 30,9 mil. Kč v prvním až pátém roce, <b>Ústav nepovažuje za relevantní</b></li> </ul> </li> <li>• Ústav přistoupil k vlastnímu přepočtu výsledku analýzy dopadu na rozpočet</li> <li>• na základě scénáře přepočteného Ústavem lze předpokládat, že v následujícím pěti letech bude léčivým přípravkem TECENTRIQ léčeno 127–192 pacientů, což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši <b>42,0–59,6 mil Kč v prvním až</b></li> </ul>

**pátém roce, které ale kvůli nezhlednění limitace nákladů na nivolumab také nepovažuje za relevantní**

- s ohledem na vyjádření Svazu ZP a VZP, Ústav uvádí, že dopad na rozpočet lze považovat za akceptovatelný

## 7. MEKTOVI SUKLS413841/2018

**ÚČINNÁ LÁTKA:** BINIMETINIBUM

### INDIKACE

- v kombinaci s binimetinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím melanomem s mutací V600 genu BRAF
- referenční indikace: maligní melanom u dospělých s prokázanou mutací genu BRAF

**CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ:** v rozhodnutí nebyl popis nemoci

- standardem léčby pokročilého maligního melanomu je u pacientů s mutací BRAF:
  - cílená léčba: kombinace BRAF+MEK inhibitoru, ev. monoterapie (vemurafenib+cobimetinib, dabrafenib+trametinib, enkorafenib+binimetinib)
  - kombinace BRAF inhibitorů a MEK je účinnější než monoterapie s BRAF inhibitory a je tedy preferovaná
  - Moderní imunoterapie: (nivolumab, pembrolizumab v monoterapii, kombinace nivolumab s ipilimumabem ev. ipilimumab v monoterapii). Protilátky proti PD-1 receptoru (nivolumab, pembrolizumab) prokázaly vyšší efektivitu a nižší toxicitu ve srovnání s ipilimumabem, jsou tedy preferovány
  - v případě nemožnosti podat cílenou léčbu nebo imunoterapii je možná chemoterapie (zejm. dakarbazin), u které ale nejsou důkazy o vlivu na celkové přežití; ev. zařazení pacienta do klinické studie

**INKREMENT QALY:** CMA (skóre 0)

**VELIKOST POPULACE:** velikost cílové populace: 106 až 129

**NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:** běžná

### RELATIVNÍ BEZPEČNOST

- výskyt závažných nežádoucích účinků
- podobný jako kombinace dabrafenib+trametinib
- nižší než vemurafenib+cobimetinib (bezpečnost hodnocené intervence významně lepší oproti V+C)

### RELATIVNÍ ÚČINNOST

- Vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení:
  - kombinace dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib
  - doplňkový komparátor – imunoterapie nivolumab a pembrolizumab, které lze u pacientů s mutací BRAF rovněž použít a mají stejnou sílu k doporučení, nicméně, s ohledem na dostupnost jiných

<ul style="list-style-type: none"> <li>– BRAF+MEK inhibitorů bude posuzovaná kombinace enkorafenib+binimetinib v léčbě nahrazovat tyto kombinace</li> <li>• <b>hodnocená intervence ENKORAFENIB + BINIMETINIB VS. kombinace DABRAFENIB + TRAMETINIB; VEMURAFENIB + COBIMETINIB</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– doplňkový komparátor – imunoterapie nivolumab a pembrolizumab, které lze u pacientů s mutací BRAF rovněž použít a mají stejnou sílu k doporučení. Nicméně, s ohledem na dostupnost jiných BRAF+MEK inhibitorů bude posuzovaná kombinace enkorafenib+binimetinib</li> <li>– závěr: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ superiorní oproti vemurafenibu v monoterapii, číselně účinnější oproti enkorafenibu v monoterapii</li> <li>▪ ve srovnání s jinými kombinacemi BRAF+MEK inhibitorů (dabrafenib+trametinib, vemurafenib+cobimetinib) je účinnost kombinace enkorafenib+binimetinib číselně vyšší, ale bez statistické signifikance</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• míra klinického přínosu: oproti relevantním komparátorům přináší obdobnou až mírně lepší účinnost, s podobným nebo lepším bezpečnostním profilem</li> </ul>
<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba/stav
<b>VZÁCNOST:</b> NE orphan
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: enkorafenib (BRAFTOVI) + binimetinib (MEKTOVI) VS trametinib + dabrafenib; cobimetinib + vemurafenib <ul style="list-style-type: none"> <li>– partitioned survival model, perspektiva plátce zdravotní pojišťovny ČR, celoživotní (30 let) časový horizont, diskontní 3 % sazba</li> <li>– cílová populace: pacienti složně pokročilým, inoperabilním nebo metastazujícím BRAF pozitivním melanomem</li> <li>– cost-utility analysis (QALY), cost – effectiveness analysis (LYG)</li> </ul> </li> <li>• Ústav v analýzách typu CUA identifikoval několik nedostatků, které znemožňují relevantně posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence (výše nákladů, nejistota výše přínosů), a proto analýzu typu CUA Ústav <b>nepovažuje za relevantní</b></li> <li>• <b>Ústav považuje za relevantní výsledek analýzy typu CMA předložené ve formě obchodního tajemství</b> (na základě uzavření cenového ujednání u kombinace enkorafenibu + binimetinibu)</li> <li>• náklady na kombinaci hodnocené intervence jsou nižší než náklady na komparátor (kombinace trametinib + dabrafenib), je možno hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní</li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: enkorafenib (BRAFTOVI) + binimetinib (MEKTOVI) VS. trametinib + dabrafenib; cobimetinib + vemurafenib <ul style="list-style-type: none"> <li>– původní žadatelem předložený výsledek BIA= 0,3 – 1,2 mil. Kč v prvním až pátém roce Ústav nepovažuje za relevantní (viz. ICER)</li> <li>– analýzu senzitivity Ústav také nepovažuje za relevantní, jelikož nerelevantní byl i základní scénář</li> </ul> </li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>– počet pacientů léčených v 1. až 5. roce: 16 až 58 (dle Ústavu 19 až 90, penetrace 30 až 70 % místo 15 až 45 %)</li> <li>• Ústav konstatuje, že BIA s ohledem na potvrzení plátců o uzavření cenového ujednání u kombinace Enco+Bini tak, jak s ním analýza předložená dne 25.2. 2020 počítá, považuje za akceptovatelný</li> </ul>
---

8. ALECENSA SUKLS437340/2018
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> ALECTINIBI HYDROCHLORIDUM
<b>INDIKACE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• anaplastická lymfomová kináza (ALK), pokročilý nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) po předchozí léčbě crizotinibem</li> <li>• alectinib je určen pro pacienty s prokázanou translokací ALK</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinom plic zaujímá u žen i mužů třetí místo mezi zhoubnými nádory</li> <li>• příznaky rakoviny plic zpočátku nenápadné a nespecifické (teplota, chrapot, ztrátu chuti k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, obtíže při polykání nebo chronická únava)</li> <li>• typickým příznakem v pozdějších stádiích je neustávající kašel spojený mnohdy s vykašláváním krve, dušnost a bolest v okolí hrudníku, bolest na hrudi bývá tupá, často pod lopatkou na postižené straně</li> <li>• pokud je bolest ostrá, značí prorůstání rakoviny do hrudní stěny</li> <li>• histologické dělení malobuněčný (15 %) a nemalobuněčný (NSCLC= non–small–cell lung cancer; 85 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>– NSCLC rostou pomaleji, metastazují později, málo citlivé k radioterapii a chemoterapii</li> </ul> </li> <li>• v době diagnózy se asi v 80 % jedná o onemocnění lokálně pokročilé či generalizované, kdy jsou již přítomny vzdálené metastázy. U většiny pacientů je proto indikována systémová léčba</li> <li>• dostupnost crizotinibu, ceritinibu stejně jako alectinib selektivní inhibitory tyrozinkinázy ALK</li> <li>• registrovaná léčiva v té době dostupná jako inhibitory tyrozinkináz pro léčbu nemalobuněčného karcinomu plic: crizotinib, ceritinib, erlotinib, gefitinib, afatinib, nintedanib a osimertinib</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno (požádán Ústav)
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 4 až 7
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>studie ALUR:</b> výskyt NÚ všech stupňů byl podobný v obou ramenech <ul style="list-style-type: none"> <li>– závažné NÚ stupně 3-5 byly častější u chemoterapie (27% VS 41%)</li> <li>– celkový výskyt NÚ (77 % VS 85 %)</li> </ul> </li> <li>• závěr Ústavu:</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– přijatelný bezpečnostní profil</li> <li>– <b>bezpečnost vyšší oproti komparátoru</b></li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení: <ul style="list-style-type: none"> <li>– 2. linie (po selhání crizotinibu) – chemoterapie (pemetrexed nebo docetaxel v monoterapii), alternativně BSC</li> <li>– 3. linie (po selhání chemoterapie a crizotinibu) - BSC, alternativně chemoterapie (pemetrexed nebo docetaxel v monoterapii)</li> </ul> </li> <li>• <b>studie ALUR:</b> alectinib VS BSC (nejlepší podpůrná léčba), alternativně chemoterapie (pemetrexed nebo docetaxel v monoterapii) <ul style="list-style-type: none"> <li>– randomizovaná (2:1), otevřená studie fáze III, pacienti s NSCLC s translokací ALK, kteří již byli předléčeni crizotinibem a chemoterapií</li> <li>– co se týče celkového přežití, výsledky ještě nebyly zcela zralé, 11 % snížení rizika úmrtí nebylo statisticky signifikantní</li> <li>– alectinib prokázal oproti chemoterapii u pacientů předléčených chemoterapií a crizotinibem statisticky i klinicky významně vyšší efekt v celkové odpovědi, doby do progresu, s přijatelným bezpečnostním profilem</li> <li>– medián PFS dle zkoušejícího (měsíce): 9,6 vs. 1,4 (HR 0,15 (95% CI: 0,08–0,29); p&lt;0,001; HR adjustované pro baseline imbalance HR 0,16 (95% CI: 0,09– 0,30); p&lt;0.01</li> <li>– medián PFS dle IRC (měsíce): 7,1 vs. 1,6 (HR 0,32 (95 % CI: 0,17–0,59))</li> </ul> </li> <li>• studie <b>NP28761</b> – ve fázi I bylo hodnoceno dávkování, bezpečnost; fáze II pak byla zaměřena primárně na účinnost <ul style="list-style-type: none"> <li>– fáze II byla otevřená, bez komparátoru, 87 pacientů převážně podání alectinibu ve 3. linii</li> </ul> </li> <li>• studie <b>NP28763</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– otevřená, bez komparátoru, 138 pacientů</li> <li>– závěr Ústavu: účinnost vyšší oproti komparátoru (i přes limitace v klinických datech pro 2 linii)</li> </ul> </li> <li>• dle ESMO míra klinického přínosu: 4</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> NE orphan</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• alectinib (ALECENSA) VS BSC (podpůrná péče), pemetrexed, docetaxel <ul style="list-style-type: none"> <li>– partitioned survival model, perspektiva plátce zdravotních pojišťoven ČR, celoživotní (10 let) časový horizont. 3 % diskontní sazba</li> <li>– cost-utility analysis (QALY)</li> <li>– ICER: ve 3. linii (po chemoterapii crizotinibu): <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>901 930 Kč/QALY vs. BSC</b></li> <li>▪ <b>1 127 741 Kč/QALY vs. docetaxel</b></li> <li>▪ <b>1 030 203 Kč/QALY vs. pemetrexed pro alectinib</b></li> </ul> </li> <li>– Ústav považuje výsledek analýzy nákladové efektivity za relevantní a konstatuje, že alectinib lze ve 3. linii léčby ALK+ NSCLC stádia IIIb a IV (pacienti předléčení chemoterapií a crizotinibem) považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť nepřekračuje Ústavem akceptovanou hranici ve výši 1,2 mil. Kč/QALY</li> </ul> </li> </ul>

- ICER ve 2. linii (po crizotinibu): Ústav tyto výsledky považuje za metodicky správně provedené
  - 1 690 391 Kč/QALY vs. pemetrexed
  - 1 774 045 Kč/QALY vs. docetaxel
  - 1 560 323 Kč/QALY vs. BSC
- při zohlednění cenového ujednání navrženého plátcům zdravotní péče, se kterou žadatel kalkuloval v aktualizaci předložené Ústavu v rámci obchodního tajemství, a s ohledem na vyjádření plátců je možné hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní i ve 2. linii léčby ALK+ NSCLC
- na základě výše uvedeného alectinib lze v indikaci léčba ALK+ NSCLC stádia IIIb a IV po selhání crizotinibu považovat za nákladově efektivní intervenci pro celou populaci dle navrhovaných podmínek úhrady

**NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:** došlo k uzavření dohody o limitaci nákladů (viz. ICER 2. linie)

#### **BIA**

- alectinib (ALECENSA) VS BSC (podpůrná péče), pemetrexed, docetaxel
  - žadatelem předložená BIA: 26,9 –26,9 mil. Kč v prvním až pátém roce
  - **Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů (neaktuální počet pacientů, nesprávná kalkulace nákladů na straně alectinibu i terapeutického mixu) nepovažuje za relevantní**
- na základě relevantního scénáře přepočteného Ústavem lze předpokládat, že v následujícím pěti letech ve 2. a 3. linii léčby bude léčivým přípravkem ALECENSA léčeno 4-7 pacientů (penetrace byla 100 %), což bude dopad na rozpočet: 3,6 – 6,4 mil. Kč v prvním až pátém roce
  - Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný a akceptovatelný
  - analýza senzitivity: jednocestná analýza senzitivity (testování všech parametrů, které mohou mít vliv na výsledek předloženého BIA)
  - Ústav konstatuje i při dvojnásobných nákladech na alectinib by byl BIA v souladu s rozhodovací praxí akceptovatelný
  - srovnání s komparátorem ceritinibem (LP ZYKADIA), který je nově hrazen pro stejnou cílovou skupinu pacientů, bude dopad výrazně nižší
  - Ústav konstatuje, že výše dopadu na rozpočet bude ovlivněna uzavřenou cenovou nabídkou mezi držitelem rozhodnutí o registraci a zdravotními pojišťovnami

### **9. XERMELO SUKLS55249/2019**

**ÚČINNÁ LÁTKA:** TELOTRISTATI ETIPRAS

#### **INDIKACE**

- průjem při karcinoidovém syndromu, a to v kombinaci s léčbou analogem somatostatinu (somatostatin analogue, SSA) u dospělých, u kterých není léčba SSA dostatečná

#### **CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ**

- karcinoidový syndrom
  - k rozvoji karcinoidového syndromu dochází tehdy, pokud NEN (neuroendokrinní nádor) tvoří a uvolňují do krve příliš mnoho serotoninu. Nadbytek serotoninu

<p>může způsobit závažný průjem a další příznaky, jako je zrudnutí obličeje, křeče a retroperitoneální a subendokardiální fibrózu, které mohou mít fatální následky</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– analoga somatostatinu (oktreotid, lanreotid), interferon alfa, což jsou v této indikaci hrazené terapie; odstranění/redukce velikosti NEN</li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno, požádán Ústav</p>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 26 až 128</p>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie TELESTAR <ul style="list-style-type: none"> <li>– nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly nauzea (13,3 % vs. 11,1 % u placeba), bolest břicha (11,1 % vs. 17,8 % u placeba), únava (8,9 % vs. 8,9 % u placeba), zvýšení gamaglutamyltransferázy (8,9 % vs. 0 u placeba) a bolest hlavy (11,1 % vs. 4,4 %); obecně byly mírné nebo střední intenzity</li> <li>– nejčastější NÚ k vysazení byla bolest břicha</li> <li>– jako nejčastější NÚ telotristatu byly ve studiích zjištěny bolest břicha, zvýšení gamaglutamyltransferázy a únava (obvykle mírné nebo středně závažné a dobře zvládnutelné)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• vhodné komparátorové terapie dle aktuálních terapeutických doporučení: <ul style="list-style-type: none"> <li>– SSA – analoga somatostatinu (oktreotid, lanreotid) představují standard terapie průjmu u pacientů s karcinoidovým syndromem</li> </ul> </li> <li>• studie TELESTAR: telotristat (podáván k SSA) VS. placebo (k SSA) <ul style="list-style-type: none"> <li>– dvojitě zaslepená studie, multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3</li> <li>– ve 12týdenním období bylo průměrné týdenní snížení četnosti defekací při léčbě telotristatem pozorováno již po 3 týdnech (nejvíce posledních 6 týdnů)</li> <li>– 44,4 % pacientů s telotristatem dosáhlo trvalé odpovědi, definované jako: <math>\geq 30</math> % snížení denního počtu defekací oproti počátečnímu stavu, které se udrželo po dobu minimálně 6 týdnů z 12 týdnů</li> </ul> </li> <li>• studie TELECAST <ul style="list-style-type: none"> <li>– multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze 3</li> <li>– prokázán přínos přidání telotristatu k SSA u pacientů s karcinoidovým syndromem</li> <li>– trvalé odpovědi na telotristat dosáhlo 40 % pacientů</li> </ul> </li> <li>• studie TELESTAR, TELECAST potvrdila přínos přidání telotristatu k SSA u pacientů s karcinoidovým syndromem (před léčbou frekvence defekace <math>\geq 4</math> denně), telotristat jako přídatná terapie k SSA vedl ve srovnání se samotným SSA k statisticky významnému snížení frekvence defekací u pacientů s karcinoidovým syndromem</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> průjem jako choroba ovlivňující kvalitu života</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> ANO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• klasifikace jako orphan disease</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– At the time of designation, carcinoid syndrome affected approximately 0.7 in 10,000 people in the European Union (EU)</li> </ul>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• žadatel předložil analýzu nákladové efektivity, kromě toho i scénář, který označil jako obchodní tajemství</li> <li>• telotristat (XERMELO) jako přídatná terapie k SSA VS. SSA <ul style="list-style-type: none"> <li>– perspektiva plátce zdravot. pojišťoven ČR; celoživotní časový horizont, diskontní sazba 3 %</li> <li>– cost-utility analýza (QALY)</li> <li>– analýza senzitivity: Ústav považuje předloženou analýzu a zní nejistotu s hodnocením nákladové efektivity za dostatečně diskutovanou</li> <li>– ICER: 4 287 458 Kč/QALY Ústav tento výsledek nepovažuje za relevantní</li> </ul> </li> <li>• výsledek alternativního scénáře předloženého dne 22. 7. 2019 v režimu obchodního tajemství leží pod hodnotou 1,2 mil. Kč/QALY</li> <li>• léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO dohoda o limitaci nákladů</p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• telotristat (XERMELO) jako přídatná terapie k SSA VS. SSA <ul style="list-style-type: none"> <li>– předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 2,0 – 10,2 mil. Kč v prvním až pátém roce. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní</li> </ul> </li> <li>• Ústav použil vlastní přepočtení (s ohledem na vyšší počet pacientů) BIA: 2,5 – 12,3 mil. Kč v prvním až pátém roce <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav předpokládá 26–128 pacientů v prvním až pátém roce, penetraci na trh žadatel odhadl na 100 % v prvním až pátém roce</li> </ul> </li> <li>• výsledek alternativního scénáře vycházející z návrhu limitace nákladů a označený za obchodní tajemství je nižší</li> </ul>

<b>10. MAYZENT SUKLS75075/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> SIPONIMODUM ET ACIDUM FUMARICUM
<b>INDIKACE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sekundárně progresivní roztroušená skleróza (SPMS/SPRS) s prokázanou aktivitou onemocnění (zobrazovací metody)</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• roztroušená skleróza <ul style="list-style-type: none"> <li>– chronické, zánětlivé, demyelinizační a neurodegenerativní onemocnění CNS vedoucí ke ztrátě fyzických a kognitivních funkcí</li> <li>– sekundární progresivní roztroušená skleróza (SPMS) je forma onemocnění, která se vyvíjí z relapsující remitující roztroušené sklerózy (RRMS)</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• definice SPRS: onemocnění s progredující disabilitou s občasnými relapsy (po nichž se neurologický nález zpravidla neupraví ad integrum) nebo zcela bez nich <ul style="list-style-type: none"> <li>– požadováno skóre EDSS (expanded disability status scale, stupnice 0–10 podle stupně postižení) minimálně 4</li> <li>– postižení pyramidového funkčního systému minimálně stupněm 2</li> <li>– potvrzená progresse za tři měsíce (včetně konfirmace postižení pyramidového funkčního systému)</li> </ul> </li> <li>• Ústav upozorňuje na obtížnost potvrzení přechodu z RRRS do SPRS a diferenciaci mezi aktivní a neaktivní formou</li> <li>• v současné době jsou k dispozici pro léčbu RS následující disease modifying drugs (DMD): IFN<math>\beta</math>-1a a IFN<math>\beta</math>-1b, peginterferon beta-1a, glatiramer acetát, fingolimod, natalizumab, teriflunomid, dimethylfumarát, alemtuzumab, okrelizumab, kladribin a mitoxantron (není v podmínkách ČR hrazen), přičemž největší zastoupení v léčbě SPRS mají interferony</li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SIPONIMOD vs. INTERFERON <ul style="list-style-type: none"> <li>– QALY (siponimod): 4,06</li> <li>– QALY (interferon): 3,38</li> <li>– <math>\Delta</math> QALY: <b>0,68</b></li> </ul> </li> <li>• SIPONIMOD vs. NATALIZUMAB <ul style="list-style-type: none"> <li>– QALY (siponimod): 3,60</li> <li>– QALY (natalizumab): 3,12</li> <li>– <math>\Delta</math> QALY: <b>0,48</b></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 1587 až 1599</p>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie EXPAND: siponimod VS placebo</li> <li>• nejčastěji se vyskytujícími nežádoucí účinky (NÚ) (&gt;10 % zařazených) byly v obou skupinách: bolesti hlavy a hypertenze <ul style="list-style-type: none"> <li>– hypertenze byla hlášena u 10 % (siponimod) vs. 8 % (placebo)</li> </ul> </li> <li>• frekvence závažných NÚ, včetně vedoucích k předčasnému ukončení léčby byla v obou ramenech srovnatelná <ul style="list-style-type: none"> <li>– herpes zooster častější u siponimodu (2 % VS 1 %)</li> </ul> </li> <li>• NÚ související s modulací S1P-receptoru vyšší u siponimodu: bradykardie při zahájení terapie (4 % vs. 3 %), hypertenze, lymfopenii (1 % vs. 0 %) a makulární otok (2 % vs. &lt;1 %)</li> <li>• konvulze (2 % VS &lt;1 %)</li> <li>• kvůli nedostatku přímé klinické evidence oproti imunomodulační terapii (užívaná terapie v klinické praxi), žadatel musel provést nepřímé srovnání SIPONIMOD VS IFN<math>\beta</math>-1b (předloženo jako obchodní tajemství), proto o výsledek byl požádán SÚKL, aby zařadil skóre tomuto kritérii</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Identifikace relevantních komparátorů: interferon beta-1b</li> <li>• studie EXPAND: siponimod VS. placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>– výsledky: u hodnocené podskupiny pacientů léčených siponimodem s aktivním onemocněním byla doba nástupu 3m-CDP (doba do 3měsíční potvrzené progresse</li> </ul> </li> </ul>

<p>disability) a 6m-CDP (doba do 6měsíční potvrzené progresse disability) oddálena o 31 % ve srovnání s placebem (HR 0,69; 95 % CI: 0,53; 0,91) a o 37 % ve srovnání s placebem (HR 0,63; 95 % CI: 0,47; 0,86)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– hodnota ARR (roční míra relapsů) byla ve srovnání s placebem snížena o 46 % (poměr ARR 0,54; 95 % CI: 0,39; 0,77)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• statistický i klinicky významný přínos siponimodu pro celkovou populaci pacientů se SPRS (tj. s nebo bez aktivity onemocnění), a to ve smyslu signifikantního snížení rizika 3měsíční a 6měsíční potvrzené progresse disability a snížení roční míry relapsů, ve srovnání s placebem</li> <li>• v rámci sub-analýzy studie EXPAND („post hoc“ analýzy) byly pozorovány konzistentní výsledky ve prospěch terapie siponimodem ve srovnání s placebem u hodnocené podskupiny pacientů se SPRS s aktivním onemocněním</li> <li>• kvůli nedostatku přímé klinické evidence oproti imunomodulační terapii (užívaná terapie v klinické praxi), žadatel musel provést nepřímé srovnání SIPONIMOD VS IFN<math>\beta</math>-1b (předloženo jako obchodní tajemství), proto o výsledek byl požádán SÚKL, aby zařadil skóre tomuto kritérii</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> choroba spojená s invaliditou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• střední délka života pacientů téměř stejná jako u populace bez roztroušené sklerózy</li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST:</b> NE orphan</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: siponimod VS. interferon a natalizumab <ul style="list-style-type: none"> <li>– analýza typu cost-utility (QALY)</li> <li>– Markovův model, celoživotní (50 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče, 3 % diskontní sazba; žadatel poté předložil přepracovanou analýzu nákladové efektivity, kde je časový horizont 20 let</li> </ul> </li> <li>• výsledky:</li> <li>• SIPONIMOD vs. INTERFERON <ul style="list-style-type: none"> <li>– účinnost siponimodu vs. placebo v parametru CDP-6 HR 0,63</li> <li>– žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity k preferovanému nastavení základního scénáře dle Ústavu při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností cca 5 %</li> <li>– ICER: 2 115 108 Kč/QALY</li> </ul> </li> <li>• SIPONIMOD vs. NATALIZUMAB <ul style="list-style-type: none"> <li>– komparativní účinnosti dle MAIC, resp. ITC (nemá zásadní vliv na výsledek)</li> <li>– žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity k preferovanému nastavení základního scénáře dle Ústavu při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností cca 95 %.</li> <li>– ICER: 343 727 Kč/QALY</li> </ul> </li> <li>• na základě cenového ujednání žadatel předložil alternativní scénář (obchodní tajemství), který leží pod hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY</li> <li>• léčivý přípravek tak lze považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi.</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO</p>

<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• siponimob VS. terapeutický mix složený z jednotlivých léčivých látek (zastoupení podle marketingového průzkumu) <ul style="list-style-type: none"> <li>– velikost cílové populace byla na základě registru ReMuS odhadnuta na 1587 až 1599 a penetrace na trh představovala 13 až 25 % nově léčených, resp. 13 až 95 % celkově léčených pacientů, což odpovídá celkem 206 až 1361 pacientů léčených v prvních pěti letech</li> <li>– analýza senzitivity: Ústav konstatuje, že žadatelem předložené výsledky neodpovídá zjištění Ústavu</li> </ul> </li> <li>• analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku MAYZENT v indikaci sekundárně progresivní roztroušená skleróza u populace pacientů s aktivním onemocněním odhaduje 206 až 1361 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 23,5 až 154,3 milionů Kč v prvních pěti letech</li> <li>• výsledek scénáře zohledňujícího navržené finanční ujednání je příznivější, výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný</li> </ul>
--

<b>11. IMFINZI SUKLS79389/2019</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA: DURVALUMABUM</b>
<p><b>INDIKACE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dospělí pacienti s lokálně pokročilým, neoperovatelným nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) exprimujícím PD L1 na <math>\geq 1</math> % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po chemo-radiační léčbě na bázi platiny</li> <li>• malobuněčným karcinomem plic v pokročilém stádiu (ES-SCLC), v kombinaci s chemoterapií (není předmětem tohoto správního řízení)</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• histologické dělení karcinomu plic: malobuněčný (15 %) a nemalobuněčný (NSCLC= non-small-cell lung cancer; 85 %)</li> <li>• lokálně pokročilý NSCLC lze považovat za vysoce závažné onemocnění, které vede k výraznému zkrácení délky života. Po 10 letech přežívá pouze 11 % pacientů s neoperabilním lokálně pokročilým NSCLC léčených chemo-radioterapií.</li> <li>• durvalumab patří mezi check-point inhibitory (moderní imunoterapie), váže se na ligand PD-L1, čímž blokuje interakci mezi PD-L1 s jeho receptorem, takže se zvyšuje imunitní protinádorová odpověď</li> <li>• Modrá kniha České onkologické společnosti (03/2020): <ul style="list-style-type: none"> <li>– jestliže se jedná o inoperabilní onemocnění, je indikovaná konkomitantní nebo sekvenční chemoradioterapie (komorbidita), ev. paliativní radioterapie či paliativní chemoterapie</li> <li>– konkominantní chemoradioterapie: Cisplatina v kombinaci etoposidem nebo vinblastinem, vinorelbinem či pemetrexedem, karboplatina s paklitaxelem</li> <li>– durvalumab je indikovaný u pacientů s lokálně pokročilým neoperovatelným NSCLC exprimujícím PD-L1 <math>\geq 1</math> % nádorových buněk, u kterých nedošlo k progresi onemocnění při chemo-radiační léčbě na bázi platiny</li> </ul> </li> </ul>



<ul style="list-style-type: none"> <li>– jiná léčba (udržovací) po ukončení chemoradioterapie není uvedena, pacient je dále pouze sledovaný</li> </ul>
<b>QALY:</b> nebylo uvedeno (požádán Ústav)
<b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace: 66-211 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie PACIFIC: durvalumab VS placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>– výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků byl v obou skupinách podobný (u závažných rozdíl ve výskytu 4 %)</li> <li>– v rameni durvalumabu častěji pneumonitida, radiační pneumonitida, kašel, pyrexie, svědění, hypothyreoidismus, vyrážka</li> <li>– přerušení léčby z důvodu nežádoucích účinků bylo o něco vyšší u durvalumabu: 15,4 vs. 9,8 %</li> <li>– výskyt závažných nežádoucích účinků: 29,1 vs. 23,1 %</li> </ul> </li> <li>• závěrem k bezpečnosti lze konstatovat, že durvalumab měl ve studii PACIFIC o něco vyšší výskyt NÚ než placebo, ale jeho bezpečnostní profil je akceptovatelný, obdobný jako u jiných check-point inhibitorů</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie PACIFIC: durvalumab VS placebo (mimo durvalumabu není indikovaná žádná udržovací léčba, pouze sledování) <ul style="list-style-type: none"> <li>– randomizovaná zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III u dospělých pacientů s NSCLC</li> <li>– pacienti byli předléčeni minimálně dvěma cykly konkomitantní chemoradioterapie na bázi platiny (obsahující etoposid, vinblastin, taxany nebo pemetrexed) a nedošlo u nich k progresi onemocnění</li> <li>– konsolidační léčba durvalumabem byla podávána do progresu onemocnění, zahájení jiné protinádorové léčby, neakceptovatelné toxicity, maximálně po dobu 12 měsíců</li> <li>– pro vstup do studie nebyla podstatná exprese PD-L1; míra exprese PD-L1 byla známa u 63 % všech pacientů (451 pacientů), z toho expresi PD-L1 <math>\geq 1</math> % mělo 303 pacientů (cca 40 % ze všech randomizovaných pacientů)</li> </ul> </li> <li>• závěr hodnocení CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use), pod EMA zněl, že účinnost nebyla u pacientů s expresí pod 1 % jednoznačně prokázána ALE indikace má být pro pacienty exprimující PD L1 na <math>\geq 1</math> % nádorových buněk a u nich bylo dosaženo: HR pro OS (exprese PD-L1 <math>\geq 1</math> %): 0,59 (0,41-0,83)</li> </ul>
<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba/stav
<b>VZÁCNOST:</b> NE orphan

## ICER

- hodnocená intervence: IMFINZI (durvalumab) VS placebo (standard of care)
  - v indikaci léčba lokálně pokročilého, neoperovatelného NSCLC exprimujícího PD-L1 u populace dospělých pacientů po chemo-radiační léčbě na bázi platiny
  - analýza typu cost-utility (QALY)
  - semi-Markovův model, celoživotní (40 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče, 3 % diskontní sazba
  - v žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 713 884 Kč/QALY ve srovnání se SoC
  - nejistota a analýzy senzitivity: žadatel uvažoval pouze změnu délky terapie a zastoupení pacientů v nivolumabu, neuvažoval pokles nákladů na nivolumab (předložil následně v aktualizaci v režimu obchodního tajemství); předložená probabilistická analýza senzitivity při hranici 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností přibližně 85 % (při časovém horizontu 20 let), při základním scénáři uvažovaném Ústavem by pravděpodobnost byla nižší (pro tento scénář předložil žadatel v režimu obchodního tajemství)
  - ICER: 1,24 miliónů Kč/QALY (scénář rozhodný pro posouzení nákladové efektivitvy považuje Ústav scénář s uplatněním vymizení efektu léčby po 5 letech, s časovým horizontem 20 let a lognormální extrapolací PFS= přežití bez progresu)
- žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním, jehož výsledek leží pod hranici 1,2 mil. Kč/QALY, tento scénář Ústav považuje za správně metodicky provedený

## NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ: ANO

## BIA

- hodnocená intervence: IMFINZI VS placebo (standard of care)
  - původní scénář (84 až 299 milionů Kč) je zatížen nejistotou týkající se reálné výše úhrady nivolumabu ve 2. linii léčby ovlivněná cenovým ujednáním (výsledný dopad může být nižší, vzhledem k tomu, že část pacientů vhodných pro léčbu nivolumabem (v rámci následné léčby při přechodu do metastatického stádia onemocnění, kteří již následně nebudou vhodní pro biologickou léčbu) bude léčena durvalumabem
  - žadatel proto předložil i scénář pouze s náklady na samotnou farmakoterapii durvalumabem, bez zohlednění následných linií léčby
  - 66-211 pacientů ročně a penetrance na trh představovala 80 až 90 %, což odpovídá celkem 53 až 190 pacientů léčených v prvních pěti letech
  - analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku IMFINZI v indikaci léčba lokálně pokročilého, neoperovatelného NSCLC exprimujícího PD-L1 u populace dospělých pacientů po chemo-radiační léčbě na bázi platiny odhaduje 53-190 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 84 až 299 milionů Kč, resp. 94 až 338 mil. Kč, v prvních pěti letech
  - výsledný dopad na rozpočet lze s ohledem na výše uvedené považovat za akceptovatelný
- žadatel předložil scénář s navrženým finančním ujednáním, jehož výsledek je příznivější
  - vyjádřením zdravotních pojišťoven o uzavření cenového ujednání považuje Ústav dopad na rozpočet za akceptovatelný

<b>12. ERLEADA SUKLS86413/2019</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> APALUTAMIDUM
<b>INDIKACE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dospělí muži s nemetastazujícím, kastračně rezistentním karcinomem prostaty, u kterých je vysoké riziko rozvoje metastazujícího onemocnění</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>karcinom prostaty <ul style="list-style-type: none"> <li>nejčastějším zhoubným nádorem u mužů ve vyspělých zemích, včetně České republiky</li> <li>u většiny nemocných je karcinom prostaty v době diagnózy dobře ovlivnitelný primární hormonální léčbou, tedy bilaterální orchiektomií, agonisty LHRH nebo antagonisty LHRH (souhrnně androgen-deprivační léčba, „androgen-deprivation therapy“ - ADT</li> </ul> </li> <li>i po progresi na této léčbě si buňky karcinomu prostaty zachovávají citlivost na některé hormonální manipulace</li> <li>standardní postup terapie: kurativní léčba (prostatektomie, radioterapie), hormonální léčba u pacientů nevhodných ke kurativní léčbě (androgen deprivační terapie ADT, LHRH= gonadoliberin (an)agonisté, orchiektomie)</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>QALY (ERLEADA+ADT): 5,188</li> <li>QALY (ADT): 3,976</li> <li><b>Δ QALY: 1,212</b></li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> velikost cílové populace 796 až 307 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ústav uvádí, že i když byl výskyt nežádoucích událostí stupně 3-4 ve skupině s apalutamidem o cca 11 % vyšší, jeví se profil toxicity apalutamidu s ohledem na jeho dlouhodobé podávání jako vcelku příznivý</li> </ul>
<b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>studie SPARTAN: apalutamid + androgen deprivační terapie LHRH analogy VS. samotná androgen deprivační (kastrační) terapie <ul style="list-style-type: none"> <li>randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze 3</li> <li>přínos přidání apalutamidu k androgen deprivační léčbě u vybrané skupiny rizikových pacientů s kastračně rezistentním, ale dosud nemetastazujícím karcinomem prostaty, a to ve všech sledovaných parametrech: účinný režim terapie oddalující výskyt metastáz kastračně- rezistentního karcinomu prostaty (HR 0,28; 95% CI 0,23-0,35, p &lt;0,001), s doloženým významným přínosem rovněž pro klinicky relevantní parametr doby do symptomatické progresy (HR 0,45; 95% CI 0,32- 0,63, p&lt;0,001)</li> <li>pouze co se týče celkového přežívání pacientů nebylo dosud dosaženo statistické významnosti (nicméně hodnota HR 0,70 rovněž dokládá přínos apalutamidu)</li> </ul> </li> </ul>

<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba
<b>VZÁCNOST:</b> NE
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• apalutamid (ERLEADA) v kombinaci s ADT (androgen deprivační terapií) VS. ADT <ul style="list-style-type: none"> <li>– analýza typu cost-utility (QALY), cost-effectiveness (LYG)</li> <li>– partitioned-survival model, celoživotní (20 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče, 3 % diskontní sazba</li> </ul> </li> <li>• v žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 2 942 996 Kč/QALY ve srovnání s ADT považuje Ústav za relevantní</li> <li>• žadatel předložil scénář zohledňující finanční ujednání, jehož výsledek leží pod 1,2 mil. Kč/QALY</li> <li>• na základě výše uvedeného lze léčivý přípravek ERLEADA+ADT v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů je srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi</li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie ERLEADA v kombinaci s ADT VS. ADT <ul style="list-style-type: none"> <li>– velikost cílové populace 796 až 307 pacientů, penetrace 13 až 40 %</li> <li>– indikace nemetastazující kastročně rezistentní karcinom prostaty (nmCRPC) u populace pacientů s vysokým rizikem rozvoje metastazujícího onemocnění odhaduje 103 až 123 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 32,0 až 228,4 milionů Kč v prvních pěti letech</li> </ul> </li> <li>• výsledný dopad na rozpočet je s ohledem na dosavadní rozhodovací praxi Ústavu akceptovatelný</li> <li>• ve scénáři zohledňujícím navržené finanční ujednání je dopad na rozpočet příznivější</li> </ul>

Vypsané informace ze správních řízení pro VILP, vysoce inovativní léčivé přípravky. Celkem 9 správních řízení, nakonec relevantních pouze 8 správních řízení.

<b>1. ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL SUKLS171030/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> IRINOTECANI SUCROSOFATUM
<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kombinační terapie s 5-fluorouracilem/leukovorinem (5FU/LV) u pacientů s metastazujícím adenokarcinomem pankreatu, kteří progredovali na léčbě založené na gemcitabinu</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• karcinom slinivky břišní je třetí v příčinách smrti na nádorová onemocnění (nádory plic, tlustého střeva)</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• přežití pacientů po selhání léčby na bázi gemcitabinu (předmět úhrady) je velmi nepříznivé a v mediánu nedosahuje ani půl roku</li> <li>• pokročilý karcinom pankreatu po selhání první linie léčby na bázi gemcitabinu je tedy vysoce závažným onemocněním, jelikož zkracuje očekávanou délku života z řádově 18-22 let (viz úmrtnostní tabulky) na 4,2 měsíců (a je tedy vyhověno podmínkám ustanovení § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Δ QALY= 0,160</b></li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 100 až 120 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• studie NAPOLI-1: kombinovaný pegylovaný lipozomální irinotekan + fluorouracil/leukovorin VS. terapie fluorouracil/leukovorin <ul style="list-style-type: none"> <li>– vyšší toxicita: podíl pacientů kvůli toxicitě odložení/redukce dávky/ukončení léčby: 73 % vs. 37 %</li> <li>– zejména závažná neutropenie, průjemy, zvracení, únava</li> </ul> </li> <li>• Ústav považuje bezpečnostní profil terapie za přijatelný</li> </ul>
<b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• relevantní komparátor (druhá linie po progresi na režimu gemcitabinu): 5-fluorouracil v kontinuální infuzi</li> <li>• studie NAPOLI-1: kombinovaný pegylovaný lipozomální irinotekan + fluorouracil/leukovorin VS. terapie fluorouracil/leukovorin <ul style="list-style-type: none"> <li>– mezinárodní multicentrická randomizovaná studie 3. fáze</li> <li>– výsledek: přínos hodnocené intervence zejména pro parametr celkového přežití (OS), medián prodloužení o 2 měsíce (6,2 vs. 4,2; HR 0,75; p = 0,039) s dosažením statistické významnosti</li> <li>– přežití bez progresu (PFS): 3,1 vs. 1,5 (HR 0,57 (95% CI 0,43 – 0,76); p &lt; 0,0001)</li> </ul> </li> <li>• oproti stávající terapii představuje kombinace pegylovaný lipozomální irinotekan + 5-fluorouracil/leukovorin oproti samotné (hrazené) terapii 5-fluorouracil/leukovorin léčbu s prokázaným přínosem celkového přežití</li> </ul>
<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba
<b>VZÁCNOST:</b> NE
<b>ICER</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: ONIVYDE v kombinaci s 5-fluorouracilem/leukovorinem <ul style="list-style-type: none"> <li>– komparátor: 5-fluorouracil/leukovorin; analýza typu cost-utility (QALY), cost-effectiveness (LYG); partitioned-survival model, celoživotní (3 roky) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba</li> <li>– představeném žadatelem: ICER: 3 333 957 Kč/QALY (dle Ústavu nerelevantní)</li> </ul> </li> <li>• <b>relevantní výsledek dle Ústavu: 3 918 507 Kč/QALY</b></li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO

<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odhad 110 pacientů v každém roce, penetrace 50 až 100 %, což odpovídá celkem 55 až 110 pacientům v prvních pěti letech</li> <li>• jelikož vychází z analýzy nákladové efektivity, Ústav zde také provedl svůj přepoččet (zohlednil plýtvání přípravkem ONIVYDE), BIA: 7,2 až 61,9 milionů Kč v prvních pěti letech</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) <ul style="list-style-type: none"> <li>– poměr rizik pro celkové přežití (HR) hodnota 0,75, čili snížení rizika úmrtí o 25 % (viz. relativní účinnost NAPOLI-1)</li> <li>– splněna podmínka § 40 odst. 2 písm. b) v návaznosti na ustanovení § 27 odst. 2 písm. a) vyhlášky č. 376/2011 Sb. („snížení úmrtnosti pacientů alespoň o 20 %“)</li> </ul> </li> <li>• vysoce závažné onemocnění, jelikož zkracuje očekávanou délku života z řádově 18-22 let (viz. úmrtnostní tabulky) na 4,2 měsíců (je tedy vyhověno podmínkám ustanovení § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.)</li> </ul>

<b>2. XOSPATA SUKLS189762/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> GILTERITINIBI FUMARAS, GILTERITINIBUM
<b>INDIKACE:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• relabující či refrakterní akutní myeloidní leukémií s prokázanou mutací FLT3</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Akutní myeloidní leukemie (AML) je maligní klonální onemocnění hematopoézy, charakterizované proliferací a akumulací nezralých myeloidních prekurzorů (blastů) v kostní dřeni <ul style="list-style-type: none"> <li>– jedná se o vzácné onemocnění</li> <li>– její incidence je závislá na věku, od 60. roku nápadně stoupá; vyšší u mužů než žen</li> <li>– na hlášené zvyšující se incidenci AML v Evropské populaci se tedy může podílet stárnutí evropské populace</li> <li>– z tabulky předložené odbornou společností vyplynulo, že většina refrakterních pacientů jsou pacienti s relabujícím onemocněním (52 pacientů v relapsu, pouze 19 s refrakterní AML léčených v roce 2019)</li> </ul> </li> <li>• jedná se o vysoce závažné onemocnění, přičemž předtím byla dostupná terapie</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\Delta</math> QALY= 0,64 (FLA(G)-IDA)</li> <li>• <math>\Delta</math> QALY= 0,64 (nizkodávkovaný cytarabin)</li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 32 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká

<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie ADMIRAL <ul style="list-style-type: none"> <li>– vyšší četnost hematologických toxicit stupně závažnosti <math>\geq 3</math> (febrilní neutropenie, anémie), vyšší výskyt vysokých hladin jaterních enzymů.</li> <li>– ALE pacienti byli léčeni kontinuálně VS komparátor (intenzivní chemoterapeut. režimy) pouze 1-2 cykly</li> </ul> </li> <li>• profil bezpečnosti lze proto považovat za akceptovatelný</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ADMIRAL: gilteritinib VS. intenzivní i paliativní režimy užívané ve 2. linii léčby AML <ul style="list-style-type: none"> <li>– nezaslepená, randomizovaná, studie 3. fáze</li> <li>– přínos gilteritinibu v léčbě relapsu AML u pacientů s FLT3 mutací, kde bylo dosaženo mediánu OS 9,3 měsíců (gilteritinib) a 5,6 měsíců s komparátorovými režimy</li> <li>– přínos ve prospěch gilteritinibu byl popsán i v dalších sledovaných parametrech (četnost dosažení kompletní odpovědi, objektivní odpovědi, EFS= event free survival= přežití bez příhody)</li> <li>– potenciál statisticky i klinicky významně prodloužit očekávanou délku přežití v mediánu o 3,7 měsíců (= o více než 60 %), významně snižuje pravděpodobnost úmrtí oproti standardním léčebným režimům</li> </ul> </li> <li>• Ústav neshledal žádné závažné limitace klinické evidence, jen nezaslepený design studie, možný attrition bias</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> ANO status orphan (v době designace prevalence 1 in 10,000)</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4,3 - 4,4 mil. Kč/QALY</li> <li>• Ústav nepovažuje se za nákladově efektivní intervenci, neboť poměr nákladů a přínosů není srovnatelný s jinými hrazenými terapeutickými intervencemi → vzhledem k vyhodnocení jako VILP není vyžadováno</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ: NE</b></p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42,8 - 75,2 mil. Kč v prvních pěti letech</li> <li>• náklady pro konečného spotřebitele za balení LP XOSPATA budou o cca 1,5 % nižší, než jaké vstupovaly do analýzy dopadu na rozpočet, výsledek analýzy bude proto mírně příznivější</li> <li>• komparátor: mix chemoterapeut. režimů <ul style="list-style-type: none"> <li>– FLA(G)-IDA pro high intensity režim=kurativní záměr</li> <li>– nízkodávkovaný cytarabin pro low intensity režim=paliativní pacienti</li> <li>– MEC</li> <li>– Azacitidin</li> <li>– BSC (best supportive care/podpůrná léčba)</li> </ul> </li> <li>• odhad dle Ústavu: 32pacientů/rok, penetrace 45-79 % tzn. 14-25 pacientů léčených v prvních pěti letech</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• analýza senzitivity: Ústav předkládá scénáře s <math>\pm 20</math> % velikostí cílové populace a <math>\pm 10</math>% penetrací gilteritinibu na trh</li> <li>• • Výsledný dopad na rozpočet vzhledem k tomu, že předmětem správního řízení je stanovení první dočasné úhrady vysoce inovativního léčivého přípravku, Ústav neposuzuje</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP)</li> <li>• snížení úmrtnosti o více než 20 %</li> <li>• prodlužuje očekávanou délku přežití alespoň o 40 %</li> <li>• vysoce závažné onemocnění</li> </ul>

<b>3. LYNPARZA SUKLS260221/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> OLAPARIBUM
<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• udržovací monoterapie u dospělých pacientek s mutovaným BRCA1/2 (stadium III a IV podle FIGO) (zárodečná a/nebo somatická mutace) pokročilým high-grade epiteliálním karcinomem vaječníku, vejcovodu nebo primárně peritoneálním karcinomem, které jsou v kompletní nebo částečné odpovědi na prvoliniovou chemoterapii režimem obsahujícím platinu</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• epiteliální ovariální karcinom je u žen 5. nejběžnějším maligním nádorem a 4. nejčastější příčinou úmrtí na malignitu <ul style="list-style-type: none"> <li>– především starší ženy po menopauze, většina diagnostikovaných případů (&gt;80 %) jsou ženy starší 50 let</li> <li>– cca v 10 % případů ovariálního karcinomu jsou detekovány rizikové genetické mutace BRCA 1 a BRCA 2, jejichž přítomnost zvyšuje celoživotní riziko onemocnění ovariálním karcinomem na 10 až 20 % (a karcinomem prsu až na 85 %)</li> <li>– medián celkového přežití u pacientek stádia III a IV s mutací BRCA 1/2 je řádově 6 let</li> </ul> </li> <li>• dle českých doporučení (Modrá kniha, 2020) je standardem terapie první linie karcinomu ovarií a tuby (od stádia II, bez ohledu na grade a histologický typ) kombinace karboplatiny a paklitaxelu → olaparib je v doporučení uváděn zatím pouze jako udržovací léčba v relapsu onemocnění s mutací BRCA (ve 2. a vyšší linii)</li> <li>• udržovací léčba olaparibem je jedinou modalitou udržovací léčby, alternativou je pouze observace/sledování pacientek</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno (požádán Ústav)
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 68 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• studie SOLO1 <ul style="list-style-type: none"> <li>– porovnání udržovací léčby olaparib VS. bez ní (placebo)</li> <li>– léčba olaparibem vyšší výskyt vážných NÚ (21 % VS. 12 %), stupeň závažnosti <math>\geq 3</math> (39 % VS. 18 %), NÚ vedoucí k ukončení medikace (12 % VS. 2 %)</li> <li>– vyšší výskyt hematologických NÚ jako anémie (22 % VS. 2 %), neutropenie (9 % VS. 5 %)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LYNPARZA (olaparib) obsahuje léčivou látku olaparib, což je malá cílená molekula inhibující skupinu jaderných enzymů PARP (poly-ADP-ribózy polymerázy), tj. enzymů potřebných k reparačnímu mechanismu jednovláknových zlomů DNA</li> <li>• relevantní komparátor: udržovací léčba olaparibem je jedinou modalitou udržovací léčby, alternativou je pouze observace/sledování pacientek</li> <li>• studie SOLO1 (mezinárodní randomizovaná dvojité zaslepená studie 3. fáze) <ul style="list-style-type: none"> <li>– porovnání udržovací léčby olaparib VS. bez ní (placebo)</li> <li>– u pacientů s BRCA1/BRCA2 mutací a ovariálním karcinomem s přetrvávající odpovědí po ukončení prvoliniové léčby režimem založeným na platině</li> <li>– celkem 391 pacientek, randomizace 2:1</li> <li>– PFS (přežití bez progresu) v 1 až 4 letech (od 2 let byl podíl pacientů bez progresu z ramene olaparibu více než dvounásobný 60 % VS. 27 %)</li> <li>– přežití bez druhé progresu (PFS2) na následné terapii (ve 3 letech přežívalo 75 % respektive 60 % pacientů, HR 0,50, <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>– doba do první následné terapie či smrti (51,8 měs. oproti 15,1 měs.)</li> <li>– podíl žijících pacientů nevyžadujících druhou následnou terapii ve 3 letech (74 % versus 56 % pacientů)</li> <li>– celkové přežití (OS) nebyl prokázán žádný statisticky významný rozdíl</li> </ul> </li> <li>• dle ESMO stupeň přínosu (olaparib ve formě tablet): 4 (vysoký klinický přínos: HR <math>\leq 0,65</math> a zároveň přínos <math>\geq 3</math> měs.)</li> <li>• HR pro PFS ve 3 letech 0,30 (95 % CI 0,23- 0,41), <math>p &lt; 0,0001</math>, prodloužení PFS o 30 měsíců</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> NE</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER 695 311 Kč/QALY ve srovnání s rutinním sledováním</li> <li>• Ústav z důvodu limitací nepovažuje žadatelem představené výsledky za relevantní (zásadní nedostatky údaje o účinnosti a bezpečnosti, resp. její extrapolace)</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> ANO existence cenových ujednání (obchodní tajemství)</p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• velikost cílové populace byla odhadnuta na 68 nově léčených ročně a penetrance na trh představovala 80 až 95 %, což odpovídá celkem 54 až 65 pacientkám nově zahajujícím léčbu v prvních pěti letech</li> <li>• závěr: Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku LYNPARZA odhaduje 54 až 65 pacientek nově zahajujících léčbu ročně a ukazuje výsledek ve výši 80,8 až 149,1 milionu Kč v prvních pěti letech</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– výsledný dopad na rozpočet Ústav považuje za očekávatelný</li> <li>• žadatel později předložil scénář cenového ujednání (obchodní tajemství) LYNPARZA v následné terapii (Ústav konstatuje, že tento parametr nemá významný vliv na výsledek analýzy, a proto lze výsledek výše prezentovaného scénáře považovat za relevantní)</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP)</li> <li>• udržovací léčba olaparibem nemá účinnou alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění</li> <li>• jedná se o vysoce závažné onemocnění <ul style="list-style-type: none"> <li>– vysoce závažné onemocnění, zkracuje u pacientek v 53 letech očekávanou délku života o více než 20 % (zkrácení medián věku ze 30 let na cca 6 let)</li> </ul> </li> </ul>

<b>4. LIBTAYO SUKLS27678/2020</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> CEMIPILMABUM
<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• monoterapie u dospělých pacientů s metastazujícím nebo lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem kůže, kteří nejsou vhodní ke kurativní operaci či kurativnímu ozařování</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spinocelulární (=skvamózní) karcinom (spinaliom) je zhoubný epitelový kožní nádor, který destruktivně prorůstá do epitelu a může metastazovat lymfatickou cestou <ul style="list-style-type: none"> <li>– u pacientů se vzdálenými metastázami je přežití kratší než 2 roky</li> </ul> </li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno (požádán Ústav)
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 38 až 39 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obdobně jako u jiných přípravků imunoterapie, vyskytují se imunitně podmíněné nežádoucí účinky (pneumonitida, kolitida, hepatitida, kožní nežádoucí účinky, endokrinopatie a další)</li> <li>• studie EMPOWER CSCC-1 <ul style="list-style-type: none"> <li>– závažné NÚ stupně 3 a vyšší nastaly u 42 % pacientů</li> <li>– 7 % pacientů přerušilo léčbu kvůli NÚ</li> <li>– bezpečnostní profil cemiplimabu se od jiných inhibitorů PD-1, resp. PD-L1 významně neodlišuje</li> </ul> </li> <li>• závěr: i přes limitace klinické evidence je možné konstatovat, že cemiplimab má v posuzované indikaci lepší efekt než chemoterapie, cemiplimab prodlužuje dobu dogrese i celkové přežití, za akceptovatelné toxicity</li> </ul>
<b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b>

- cemiplimab jako inhibitor PD-1, PD-L1 patří do skupiny moderní imunoterapie (check-point inhibitory), jako například nivolumab, pembrolizumab, avelumab, atezolizumab → nejsou uvedeny jako komparátory, jelikož tato indikace není v SPC těchto přípravků (nelze považovat za hrazenou léčbu)
- relevantní komparátory: v ČR je to podpůrná péče (BSC), eventuálně chemoterapie (cisplatina v monoterapii, kombinace cisplatina + 5-fluorouracil)
- studie EMPOWER-CSCC-1:
  - jednoramenná studie, pacienti rozděleni do 3 skupin dle stadia onemocnění a typ dávkování; medián věku celé kohorty byl 72 let
  - s ohledem na charakter studií (jednoramenné) čerpal žadatel data o komparované terapii z dostupné literatury
- žadatel provedl naivní, neadjustované srovnání cemiplimabu s chemoterapií a BSC (podrobnosti byly předloženy v režimu obchodního tajemství)
  - srovnání s chemoterapií na bázi platiny: HR pro OS: 0,30 (0,16; 0,58); HR pro PFS: 0,66 (0,38; 1,16)
  - srovnání s BSC: HR pro OS: 0,18 (0,09; 0,33)
  - Ústav uvedl limitace klinické evidence: absence komparátoru, nezralá data ze studie s cemiplimabem; studie, ze kterých byly čerpány údaje ke komparátoru – retrospektivní sledování, malý počet pacientů
- závěr: i přes limitace klinické evidence (viz. výše) je možné konstatovat, že cemiplimab má v posuzované indikaci lepší efekt než chemoterapie, cemiplimab prodlužuje dobu dogrese i celkové přežití, za akceptovatelné toxicity
  - chemoterapii v této indikaci ale nelze považovat za standard léčby, a to s ohledem na málo dat o účinnosti v posuzované indikaci a značné toxicitě
  - velké části pacientů je tak možné podat pouze podpůrnou péči (BSC)
- Ústav k tomu uvádí, že za absence jiných relevantních studií u posuzované indikace, předložené podklady pro účely stanovení dočasné úhrady akceptuje

**ZÁVAŽNOST:** život ohrožující choroba

**VZÁCNOST:** NE

#### ICER

- komparátory: chemoterapie (v alternativním scénáři i s BSC – nejlepší podpůrnou léčbou)
- analýza typu cost-utility (QALY), cost-effectiveness (LYG)
- celoživotní (25 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3 % diskontní sazba
- předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře ve srovnání s chemoterapií ve výši 1,3 mil. Kč/QALY → Ústav z předložených scénářů považuje za nejrelevantnější výsledek scénáře ve výši 1 768 325 Kč/QALY
  - zásadní nedostatky: vysoká nejistota a nezralost vstupních dat, nedostatečnost předložených dat, že komparátor (chemoterapie cisplatinou a 5-fluorouracil) je v předmětné indikaci skutečně hrazen a absence detailů srovnání s BSC
  - při zohlednění Ústavem dopočtené ceny pro konečného spotřebitele by odhadovaný ICER ve srovnání s chemoterapií činil přibližně 2 mil. Kč/QALY (relevantnost výsledku je dle Ústavu i přesto stále nejistá)
  - výsledek srovnání s BSC (829 431 Kč/QALY) Ústav s ohledem na absenci detailů nepovažuje za relevantní

<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ: NE</b>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: LIBTAYO <ul style="list-style-type: none"> <li>– komparátory: chemoterapie</li> <li>– žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 67 602 685 až 113 031 033 Kč v prvních pěti letech</li> </ul> </li> <li>• Ústav provedl přepočtení zohledňující úhradu pro konečného spotřebitele dle kalkulací Ústavu:</li> <li>• 38 až 39 léčených pacientů (penetrace 100 %) a ukazuje výsledek ve výši 77,1 až 128,7 milionů Kč v prvních pěti letech</li> <li>• výsledný dopad na rozpočet je očekávatelný</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) <ul style="list-style-type: none"> <li>– cemiplimab nemá v posuzované indikaci trvale hrazenou alternativu ze zdravotního pojištění (protože chemoterapie není v této indikaci hrazená ani registrovaná)</li> <li>– medián celkového přežití (ve věku 66 až 72 let ) byl 11 až 15 měsíců VS. očekávané přežití 15 let u žen, 12 let u mužů (zkrácení předpokládané délky života o více jak 20 %)</li> </ul> </li> </ul>

<b>5. CABLIVI SUKLS325340/2019</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> CAPLACIZUMABUM
<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• léčba dospělých a dospívajících ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg s epizodou získané trombotické trombocytopenické purpury (aTTP) ve spojení s výměnou plazmy a imunosupresí</li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombotická trombocytopenická purpura (TTP) je závažná forma trombotické mikroangiopatie, vedoucí k multiorgánové dysfunkci způsobené trombotizací a následnou ischemií v mikrocirkulaci</li> <li>• získaná trombotická trombocytopenická purpura (aTTP) představuje 95 % případů TTP <ul style="list-style-type: none"> <li>– zapříčiněna těžkým deficitem metaloproteinázy ADAMTS13 (přítomností protilátky vázající a blokuje jeho aktivitu)</li> <li>– vzácné onemocnění charakterizované: závažnou trombocytopenií, mikroangiopatickou hemolytickou anémií, neurologickými příznaky (u cca třetiny pacientů se jedná o těžké příznaky jako je kóma, ischemická cévní mozková příhoda, epileptický záchvat, ložiskové postižení), horečkou a renálním selháním (akutní renální selhání u 6 % pacientů, renální insuficience u přibližně poloviny pacientů)</li> <li>– může se objevit kardiální postižení (bolesti na hrudi přes arytmiie až po infarkt myokardu)</li> <li>– mortalita akutní epizody aTTP se pohybuje kolem 10-20 %</li> </ul> </li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>– po dosažení remise pacienti zůstávají v celoživotním riziku relapsu onemocnění (frekvence relapsu je mezi 20-50 %)</li> <li>– kromě rizika relapsu onemocnění jsou pacienti zřejmě dlouhodobě ohroženi zvýšenou morbiditou a mortalitou ve srovnání s ostatní populací</li> <li>– bylo zjištěno mírné zhoršení kognitivních funkcí, zvýšená prevalence hypertenze, závažné deprese, systémového lupus erythematoses a albuminurie</li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CABLIVI + standard of care: 16,534</li> <li>• standard of care: 14,28</li> <li>• <b>Δ QALY= 2,29</b></li> </ul>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b> 35 dospělých pacientů a 2 dospívající pacienti</p>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie HERCULES: kaplacizumab VS. Placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>– u 3 % pacientů se vytvořily během léčby protilátky proti kaplacizumabu (ADA) ale nebyl pozorován žádný dopad na klinickou účinnost, žádné závažné nežádoucí účinky související s těmito ADA</li> <li>– nejčastějšími nežádoucími účinky byly epistaxe (krvácení z nosu, až 7 % u kaplacizumabu), bolest hlavy a krvácení z dásní</li> <li>– závažné nežádoucí účinky byly zaznamenány u 32 % pacientů léčených kaplacizumabem vs. u 16 % pacientů s placebem</li> <li>– nežádoucí účinky léčby kaplacizumabem byly vyhodnoceny jako zvládnutelné</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• relevantní komparátory (dle Ústavu): <ul style="list-style-type: none"> <li>– výměnná plazmaferéza (jedná se o hrazený výkon) v kombinaci s imunosupresivní léčbou kortikosteroidy, ke kterým kaplacizumab představuje léčbu add-on</li> <li>– methylprednisolon pro i. v. podání má indikaci sekundární trombocytopenie uvedenou v SPC, přičemž nemá stanovené indikační omezení</li> </ul> </li> <li>• studie HERCULES: kaplacizumab VS. placebo <ul style="list-style-type: none"> <li>– dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná randomizovaná studie fáze III klinického hodnocení</li> <li>– pacienti s epizodou aTTP randomizováni (1:1) buď kaplacizumab (n=72) nebo placebo (n=73) s každodenní výměnou plazmy a imunosupresí</li> <li>– věk pacientů: v rozmezí od 18 do 79 let (průměr 46 let); 69 % byly ženy</li> <li>– kaplacizumab statisticky významné snížení doby odezvy na počet trombocytů oproti placebo: 2,69 dne (95 % interval spolehlivosti 1,89 až 2,83) vs. 2,88 dne (2,68 až 3,56) p&lt;0,01</li> <li>– pacienti léčení kaplacizumabem měli 1,55krát (1,09 až 2,19) vyšší pravděpodobnost, že dosáhnou odpovědi na počet trombocytů (definované jako normalizace počtu trombocytů, tj. <math>\geq 150 \times 10^9/l</math>, se zastavením výměny plazmy v průběhu 5 následujících dní) v jakémkoli časovém bodě v porovnání s pacienty dostávajícími placebo</li> <li>– léčba kaplacizumabem vedla k 74 % snížení cílového kombinovaného parametru počtu pacientů s úmrtím souvisejícím s aTTP (0/72; placebo 3/73), exacerbací</li> </ul> </li> </ul>

<p>aTTP (3/72; placebo 28/73) nebo minimálně jednou závažnou tromboembolickou příhodou během léčby hodnoceným léčivem (6/72; placebo 6/73) (12 % vs. 49 %, <math>p &lt; 0,0001</math>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– pacienti léčení kaplacizumabem potřebovali o 38 % méně dní výměny plazmy, o 41 % méně použité plazmy, o 65 % méně dnů na jednotce intenzivní péče a o 31 % kratší hospitalizaci oproti placebo</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aTTP je život ohrožující onemocnění, může vést k trvalému závažnému poškození mozku, srdce a ledvin <ul style="list-style-type: none"> <li>– aTTP lze označit za vysoce závažné onemocnění (dle ustanovení § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.), neboť jde o onemocnění mající za následek trvalé závažné poškození zdraví</li> <li>– u pacientů se vzdálenými metastázami je přežití kratší než 2 roky</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST:</b> ANO status orphan</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• v době designace prevalence 2.2 and 2.9 in 10,000</li> </ul>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závěr: ICER 1,76 miliónů Kč/QALY <ul style="list-style-type: none"> <li>– léčivý přípravek tak nelze považovat za nákladově efektivní intervenci</li> <li>– totéž platí i pro populaci pediatrických pacientů ve věku od 12 let a starších s tělesnou hmotností alespoň 40 kg</li> </ul> </li> <li>• přípravek CABLIVI je vyhodnocen jako VILP, není s ohledem na ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ: NE</b></p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závěr: Analýza dopadu na rozpočet CABLIVI v indikaci akutní získaná trombotická trombocytopenická purpura u dospělé populace pacientů odhaduje 23 až 36 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 82,8 až 129,5 milionů Kč v prvních pěti letech</li> <li>• Ústav výsledný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) <ul style="list-style-type: none"> <li>– přidání kaplacizumabu k výměně plazmy a imunosupresivní terapii kortikosteroidy vedlo ve studii HERCULES k 74 % snížení cílového kombinovaného parametru počtu pacientů s úmrtím souvisejícím s aTTP, exacerbací aTTP nebo minimálně jednou závažnou tromboembolickou příhodou oproti samotné výměně plazmy a imunosupresivní terapii kortikosteroidy, a dále ke 67 % snížení podílu pacientů s rekurencí (exacerbací nebo relapsem) aTTP</li> <li>– uvedené výsledky prokazují o více než 30 % vyšší účinnost kaplacizumabu na klinicky významné projevy aTTP v porovnání se samotnou výměnnou plazmaferézou a imunosupresivní terapií kortikosteroidy</li> <li>– aTTP lze označit za vysoce závažné onemocnění (dle ustanovení § 2 písm. f) vyhlášky č. 376/2011 Sb.), neboť jde o onemocnění mající za následek trvalé závažné poškození zdraví</li> </ul> </li> </ul>

<b>6. OPDIVO SUKLS339465/2018</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> NIVOLUMABUM
<b>INDIKACE:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých</li> </ul>
<b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• maligní melanom (neresekovatelný nebo metastazující) lze považovat za vysoce závažné onemocnění <ul style="list-style-type: none"> <li>– maligní melanom je zhoubný kožní nádor s potenciálem metastazovat</li> </ul> </li> <li>• vysoce závažné onemocnění, zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 % <ul style="list-style-type: none"> <li>– ve fázi pokročilého metastazujícího onemocnění je maligní melanom agresivní, medián přežití se uvádí 6–9 měsíců (versus očekávaná délka života ve věku 56 let je u žen 23 let, u mužů 19 let)</li> </ul> </li> <li>• – onemocnění postihuje všechny věkové kategorie</li> <li>• závěr Ústavu k postavení nivolumabu v klinické praxi v ČR: <ul style="list-style-type: none"> <li>– nivolumab a pembrolizumab (a kombinace nivolumab+ipilimumab) jsou hrazeny v 1. linii léčby pokročilého melanomu, s ohledem na vyšší účinnost oproti ipilimumabu v monoterapii s vyšší silou doporučení</li> <li>– postavení nivolumabu v klinické praxi, dané navrženými podmínkami úhrady, je tedy v souladu s doporučenými postupy</li> </ul> </li> </ul>
<b>INKREMENT QALY</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nebylo uvedeno</li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 50 pacientů
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> vysoká
<b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpečnostní profil mírně lepší oproti chemoterapii</li> </ul>
<b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závěr Ústavu na základě studie CheckMate 037 <ul style="list-style-type: none"> <li>– hodnocená intervence: nivolumab v monoterapii, nivolumab v kombinaci s ipilimumabem</li> <li>– cílová populace: dospělí pacienti s neresekovatelným nebo metastazujícím maligním melanomem, kteří již byli léčeni předcházející systémovou léčbou</li> <li>– komparátor dle aktuálních terapeut. doporučení: chemoterapie (zejména dakarbazin) BSC (podpůrná terapie)</li> <li>– limitace: pro monoterapii nebyly, pro kombinační léčbu ANO</li> <li>– doba do progresu byla sice obdobná jako u chemoterapie (což je s ohledem na charakter léčebné odpovědi imunoterapie obvyklé), nicméně počet léčebných odpovědí a doba trvání léčebné odpovědi ukazují na lepší efekt nivolumabu</li> <li>– účinnost monoterapie nivolumabem vyšší oproti komparátoru</li> <li>– bezpečnostní monoterapie nivolumabem mírně lepší oproti chemoterapii</li> </ul> </li> <li>• pro vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti kombinace nivolumab+ipilimumab u populace pacientů, pro kterou je žádáno stanovení úhrady nebyly předloženy dostatečné důkazy</li> </ul>

<b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba
<b>VZÁCNOST:</b> NE
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátor: dakarbazin</li> <li>• farmakoekonomický model: partitioned survival model</li> <li>• perspektiva plátce zdravotních pojišťoven ČR, celoživotní časový horizont (30 let), diskontní sazba 3 %</li> <li>• cost-utility (QALY), cost-effectiveness analysis (LYG)</li> <li>• limitace analýzy dle Ústavu: výše nákladů a z nich vyplývající výsledky analýz senzitivity, žadatel nevyhověl na předložení scénáře pro subpopulaci pacientů s BRAF mutací</li> <li>• výsledek: aktualizovaná analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře 1,5 mil. Kč/QALY → Ústav tento výsledek ICER a analýzu senzitivity z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní (vzhledem k podhodnocení nákladů na LP OPDIVO lze předpokládat podstatně vyšší hodnotu ICER)</li> <li>• na základě výše uvedeného LP OPDIVO nelze v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci</li> <li>• jelikož vyhodnocen jako VILP (žádost o přiznání dočasné úhrady), není prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno</li> </ul>
<b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> NENÍ
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• žadatelem předložený scénář Ústav nepovažuje za relevantní (viz. nákladová efektivita) a provedl přepočít dopadu na rozpočet s předpokladem: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ročně bude zahajovat léčbu přípravkem OPDIVO přibližně 50 pacientů, což bude mít dopad na rozpočet ve výši 42,0–63,3 mil. Kč v prvním až pátém roce v případě omezení délky terapie nivolumabem na 52 cyklů, případně 42,0–109,2 mil. Kč v prvním až pátém roce bez tohoto omezení</li> </ul> </li> <li>• analýza senzitivity: žadatel předložil výsledky jednocestné analýzy senzitivity jako obchodní tajemství, Ústav tuto analýzu však nepovažuje jako relevantní</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) ALE pouze pro monoterapii nivolumabem</li> <li>• jelikož předložené údaje o účinnosti a bezpečnosti pro kombinaci nivolumab+ipilimumab Ústav v předmětné indikaci neposuzuje za dostačující</li> <li>• vysoce závažné onemocnění, zkracuje předpokládanou délku života o více než 20 %</li> <li>• ve fázi pokročilého metastazujícího onemocnění je maligní melanom agresivní, medián přežití se uvádí 6–9 měsíců (versus očekávaná délka života ve věku 56 let je u žen 23 let, u mužů 19 let)</li> </ul>

## 7. VENCLYXTO SUKLS83947/2019

**ÚČINNÁ LÁTKA:** VENETOCLAXUM



<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• přípravek VENCLYXTO v kombinaci s rituximabem je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou lymfocytární leukémií (CLL), kteří dostali minimálně jednu předchozí léčbu</li> <li>• monoterapie přípravkem VENCLYXTO je indikována k léčbě CLL: <ul style="list-style-type: none"> <li>– s delecí 17p nebo mutací genu TP53 u dospělých pacientů nevhodných k léčbě inhibitory dráhy B-buněčného receptoru, nebo u nichž tato léčba selhala nebo</li> <li>– s absencí delece 17p nebo mutace genu TP53 u dospělých pacientů, u nichž selhala chemoimunoterapie i léčba inhibitory dráhy B-buněčného receptoru</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CLL je klasifikována jako tzv. vzácné onemocnění (orphan disease) <ul style="list-style-type: none"> <li>– CLL je nejčastější leukémií v západním světě, kde tvoří téměř 30 % všech diagnostikovaných leukémií (v severovýchodních zemích 35–40 % všech leukémií, naopak ve východní Asii pouhých 3–5 %)</li> <li>– incidence CLL ve Spojených státech amerických pro rok 2009 činila 5,04 případů na 100 000 obyvatel, přesné údaje o incidenci CLL v České republice nejsou k dispozici</li> <li>– průměrný věk pacienta v době stanovení diagnózy CLL je 72 let</li> <li>– příčina CLL dosud zůstává neobjasněna, je tu podezření na hereditární faktory (v rámci rodin byla pozorována vyšší incidence onemocnění), na dosud nedefinované chromozomální abnormality, a některé imunodeficience</li> <li>– obecně je CLL nevléčitelným onemocněním</li> <li>– onemocnění však postupuje velmi pomalu a je možné jej zvládat terapií po řadu let</li> </ul> </li> <li>• rozeznáváme 3 klinická stádia CLL: <ul style="list-style-type: none"> <li>– stádium A (nejranější stádium) pacienti přežívají 10 a více let</li> <li>– stádium B přežívají okolo 5 až 8 let</li> <li>– pacienti, u nichž je diagnóza stanovena v pokročilém stádiu C, obvykle žijí cca 1-3 roky</li> <li>– uvedené údaje se týkají nově diagnostikovaného onemocnění</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>INKREMENT QALY</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nebylo uvedeno (požádán Ústav)</li> </ul>
<p><b>VELIKOST POPULACE:</b> 42 až 52 pacientů</p>
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní</p>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• s ohledem na profil bezpečnosti se léčba venetoklaxem řadí k terapiím, kde je nutný pečlivý dohled lékaře <ul style="list-style-type: none"> <li>– výskyt nežádoucích událostí stupně <math>\geq 3</math> u více než 70 % pacientů</li> <li>– vážné nežádoucí události u cca 50 % pacientů</li> <li>– úmrtí na nežádoucí události okolo 5 %</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závěr o účinnosti: účinnost byla doložena parametry četnosti objektivní odpovědi ORR (celková četnost odpovědí/overall response rate; 65 % po ibrutinibu a 67 % po idelalisibu)</li> </ul>

<p>a PFS v 1 roce od zahájení terapie (PFS ve 12 měsících: 75 % po ibrutinibu 79 % po idelalisibu)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HR pro celkové přežití 0,17 z veřejných zdrojů</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> ANO (v době designace prevalence 3 in 10,000)</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: VENCLYXTO (venetoklax)</li> <li>• komparátor: nejlepší podpůrná léčba – kombinace RCD (rituximab + cyklofosfamid + dexametazon) <ul style="list-style-type: none"> <li>– partitioned survival model, perspektiva plátce zdravotních pojišťoven ČR, celoživotní (30 let) časový horizont, 3 % diskontní sazba</li> <li>– cost-utility analysis (QALY)</li> <li>– výsledek ICER: 2 633 686 Kč/QALY (dle Ústavu relevantní, i když vzhledem k nezralosti dostupných dat za poměrně nejistý)</li> <li>– Ústav uvádí, že za určité limitace předložené analýzy nákladové efektivity lze považovat nezralost údajů o účinnosti a bezpečnosti, z nich vyplývající nejistotu výsledku a absenci analýz senzitivity pro Ústavem akceptovaný základní scénář</li> </ul> </li> <li>• výsledek ICER 2 633 686 Kč/QALY Ústav neshledává jako nákladově efektivní intervenci, neboť překračuje hranici 1,2 miliónů Kč/QALY</li> <li>• jelikož vyhodnocen jako VILP (žádost o přiznání dočasné úhrady), není prokázání nákladové efektivity v tuto chvíli vyžadováno</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> NE</p>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• závěr: v následujících pěti letech bude léčbu LP VENCLYXTO ročně zahajovat 42–52 pacientů, což bude mít za následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 53,9–196,2 mil. Kč v prvním až pátém roce <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP) <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ústav došel k názoru, že hodnocená terapie venetoklaxem nemá (v požadované indikaci terapie CLL po selhání inhibitoru dráhy B-buněčného receptoru) nad rámec nejlepší podpůrné péče žádnou léčebnou alternativu hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění</li> </ul> </li> </ul>

## 8. JINARC SUKLS87463/2019

**ÚČINNÁ LÁTKA:** TOLVAPTANUM

**INDIKACE:**

- ke zpomalení progresu vzniku cyst a renální insuficience při polycystické chorobě ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů s chronickým

onemocněním ledvin (Chronic Kidney Disease – CKD) 1. až 4. stádia při zahájení léčby, kdy je prokázána rychlá progresse onemocnění
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• polycystická choroba ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) <ul style="list-style-type: none"> <li>– dědičné multisystémové onemocnění projevující se obvykle klinicky v dospělém věku a vyznačující se tvorbou cyst v ledvinách, játrech a zvýšeným rizikem vzniku mozkových aneurysmat</li> <li>– k hlavním ledvinným projevům patří především vývoj arteriální hypertenze, bolest v ledvinách a postupný vývoj chronické renální insuficience (projevy vázány na vývoj a zvětšení ledvinných cest a ledvin)</li> <li>– přibližně u 50 % osob s PCHLAD dojde ke vzniku chronického selhání ledvin do 60. roku věku</li> <li>– představuje nejdůležitější dědičné onemocnění ledvin v dospělosti</li> <li>– velkou většinu případů PCHLAD kódují dva hlavní geny (PKD1 gen – ze 78 % a PKD2 gen z 15 %)</li> <li>– nejčastějším extrarenálním projevem PCHLAD je polycystická choroba jater (jaterní cysty jsou obvykle asymptomatické a nezpůsobují selhání jater)</li> </ul> </li> <li>• Chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease – CKD) je stav, který vede k progredující a ireverzibilní ztrátě funkce ledvin</li> <li>• prevalence přibližně 1:1 000 obyvatel (méně běžné, nikoli však vzácné onemocnění ledvin)</li> <li>• Chronické onemocnění ledvin (Chronic Kidney Disease – CKD) je stav, který vede k progredující a ireverzibilní ztrátě funkce ledvin</li> </ul>
<b>INKREMENT QALY:</b> nebylo uvedeno, požádán Ústav
<b>VELIKOST POPULACE:</b> 247 až 419 pacientů
<p><b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aktuální možnosti terapie pacientů PCHLAD ve stádiu CKD1 a CKD3 <ul style="list-style-type: none"> <li>– neexistuje jiná terapie s prokázaným účinkem na progresi vzniku cyst a renální insuficience při PCHLAD (léčba best supportive care)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• studie TEMPO 3:4, Torres et al. 2012 <ul style="list-style-type: none"> <li>– celkem 1157 pacientů dokončilo 3letý cyklus léčby (77,0 % ve skupině tolvaptanu vs. 86,2 % v případě placeba), tj. předčasné ukončení léčby nastalo u 23 % pacientů s tolvaptanem vs. u 13,8 % pacientů s placebem</li> <li>– důvod nežádoucích účinků v nepokračování v léčbě bylo u 15,4 % pacientů s tolvaptanem vs. 5 % pacientů s placebem</li> <li>– ve skupině tolvaptanu častější nežádoucí účinky: žízeň, polyurie, nykturie, polydipsie, jako důsledek exkrece bezelektrolytové vody</li> <li>– nejzávažnějším NÚ (tolvaptan) je jaterní toxicita na podkladě idiosynkratické reakce (pravidelné jaterní testy při zahájení léčby)</li> <li>– ve skupině placeba častější nežádoucí účinky spojené s PCHLAD: bolest ledvin, hematurie, infekce močového traktu, bolest v zádech</li> </ul> </li> <li>• post hoc exploratorní analýza studie TEMPO 3:4, Torres et al. 2016</li> </ul>

- nežádoucí účinky spojené s akvarézou (častější ve skupině s tolvaptanem) ani nežádoucí účinky spojené s PCHLAD (častější ve skupině placebo) nebyly asociovány s CKD stadiem (uvedené výsledky je třeba s ohledem na způsob analýzy brát pouze jako orientační)
- studie TEMPO 4:4, Torres et al. 2017
  - obdobná jako u TEMPO 3:4
  - předčasné ukončení léčby nastalo u 9 % pacientů s časnou léčbou a u 18,5 % pacientů s opožděnou léčbou; nežádoucí účinky byly důvodem nepokračování v léčbě u 5,4 % pacientů s časnou léčbou vs. u 15 % pacientů s opožděnou léčbou
- studie REPRIZE, Torres et al. 2017
  - obdobná jako ve studii TEMPO 3:4 a TEMPO 4:4
  - nepokračování v léčbě z důvodu nežádoucích účinků nastalo v průběhu dvojité zaslepené fáze u 9,5 % pacientů léčených tolvaptanem (u 14 pacientů šlo o nežádoucí účinky spojené s akvarézou a u 11 pacientů o abnormální hladiny jaterních enzymů) vs. u 2,2 % pacientů s placebem

#### **RELATIVNÍ ÚČINNOST**

- Ústav konstatuje, že na základě výsledků studie TEMPO 3:4 lze považovat účinek 3leté léčby tolvaptanem na zpomalení progresy vzniku cyst a renální insuficience při PCHLAD u dospělých pacientů ve stádiu CKD 1-3(A) za prokázaný
  - jak naznačují výsledky studie TEMPO 4:4, tolvaptan může zpomalit zhoršování funkcí ledvin a tento přínos trvá po celou dobu 5leté léčby
  - při kontrolách každé 4 měsíce byly u 2 pacientů ve studii TEMPO 3:4 a u jednoho pacienta ve studii TEMPO 4:4 zjištěno potenciálně vážné poškození jater
- Ústav konstatuje, že na základě výsledků studie REPRIZE lze považovat účinek 1leté léčby tolvaptanem na zpomalení zhoršování funkcí ledvin při PCHLAD u dospělých pacientů ve stádiu CKD 2-4 za prokázaný, při akceptovatelném bezpečnostním profilu
- TEMPO 3:4, Torres et al. 2012
  - randomizováno 2:1 tolvaptan vs. placebo, celkem 1445 dospělých pacientů (věk 18-50 let) s průkazem rychle progredujícího časného PCHLAD; skupiny na tolvaptanu (n = 961) a na placebo (n = 484) byly rovnoměrné s ohledem na pohlaví s průměrným věkem 39 let
  - účinnost:
    - primární cíl: posouzení dlouhodobé účinnosti tolvaptanu u PCHLAD pomocí rychlosti změny celkového objemu ledvin (TKV) v procentech; rychlost zvýšení TKV během 3 let byla signifikantně nižší u pacientů léčených tolvaptanem: 2,80 % za rok vs. 5,51 % za rok (poměr geometrického průměru 0,974; 95 % CI 0,969 až 0,980; p < 0,0001)
    - sekundární cílové parametry: události související s renálními funkcemi byly o 61,4 % méně pravděpodobné u tolvaptanu ve srovnání s placebem (poměr rizika, 0,39; 95 % CI, 0,26 až 0,57; p < 0,0001), zatímco události související s bolestí ledvin byly o 35,8 % méně pravděpodobné u pacientů léčených tolvaptanem (poměr rizika, 0,64; 95 % CI, 0,47 až 0,89; p = 0,007)
- post hoc exploratorní analýza studie TEMPO 3:4, Torres et al. 2016
  - hodnocení účinnosti léčby tolvaptanem u pacientů zařazených do výše popsané studie TEMPO 3:4 v závislosti na CKD stádiu ve výchozím stavu

<ul style="list-style-type: none"> <li>– účinnost: exploratorní post hoc analýza podskupin dle CKD stádia ve výchozím stavu ukazuje na účinek tolvaptanu ve srovnání s placebem na rychlost změny celkového objemu ledviny u CKD1, 2 i 3 (-1,99 %, -3,12 % a - 2,61 %/rok; p&lt;0,001)</li> <li>– uvedené výsledky je třeba s ohledem na způsob analýzy brát pouze jako orientační</li> <li>• TEMPO 4:4, Torres et al. 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>– otevřená návazná studie, do níž bylo zařazeno 871 absolventů (60,3 %) studie TEMPO 3:4 ze 106 pracovišť ve 13 zemích</li> <li>– naznačuje zpomalení zhoršování funkcí ledvin a trvalý přínos po celou dobu podávání tolvaptanu (data dostupná až pro 5 let léčby)</li> </ul> </li> <li>• REPRIZE, Torres et al. 2017 <ul style="list-style-type: none"> <li>– multicentrická, mezinárodní, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 s randomizovaným stažením srovnávala účinnost a bezpečnost tolvaptanu s placebem u pacientů schopných snášet tolvaptan během pětitydenní titrace a období náběhu tolvaptanu</li> <li>– cílem bylo hodnocení účinnosti a bezpečnosti tolvaptanu u pacientů spokročilejším onemocněním, při kontrolách 1x měsíčně</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dle Ústavu rychle progredující chronické onemocnění ledvin stádia CKD1 A 3 na podkladě PCHLAD lze označit za vysoce závažné onemocnění, má za následek trvalé poškození zdraví (vede v průběhu času k selhání ledvin a k nutnosti dialýzy či transplantace) a nadto zkracuje délku života o více než 20 % <ul style="list-style-type: none"> <li>– muži 20,4 let vs. 37,4 let (dle úmrtnostních tabulek)</li> <li>– ženy 20,3 let vs. 42,6 let (dle úmrtnostních tabulek)</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>VZÁCNOST:</b> NE</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hodnocená intervence: JINARC (tolvaptan) <ul style="list-style-type: none"> <li>– komparátor: stav bez aktivní léčby (best supportive care)</li> <li>– Markovův mikrostimulační model, perspektiva plátce zdravot. pojištění ČR, celoživotní (80 let) časový horizont, 3% diskontní sazba</li> <li>– cost-utility analysis (QALY)</li> </ul> </li> <li>• výsledek: předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře ICER 5,29 mil. Kč/QALY</li> <li>• při započtení nižší výše úhrady dle aktuálních cenových referencí je výsledek ICER 5,17 mil. Kč/QALY, Ústav tento výsledek považuje za relevantní</li> <li>• analýza senzitivity: <ul style="list-style-type: none"> <li>– při nastavení hranice na akceptovatelnou hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY lze hodnocenou intervenci považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 0 %, při nastavení hranice ochoty platit na 3 mil. Kč s pravděpodobností 0,03 %</li> <li>– v rámci analýzy scénářů žadatel testoval alternativní nastavení modelu, výsledky se pohybovaly v rozmezí 3,5 - 6,8 mil. Kč</li> </ul> </li> <li>• Závěr analýzy: Výsledek ICER ve výši 5,17 mil. Kč/QALY se nepovažuje za nákladově efektivní, ale jelikož je JINARC hodnocen jako VILP (dočasná úhrada), nevadí</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b> NE</p>

<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• komparátor: stav bez aktivní léčby</li> <li>• velikost cílové populace: 247 až 419 pacientů v následujících pěti letech</li> <li>• penetrace 50-90 % v prvním až pátém roce</li> <li>• Ústav výsledek BIA 113,1 až 178,8 mil. Kč v prvních pěti letech považuje za očekávatelný</li> </ul>
<p><b>VILP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav posuzuje v posuzované indikaci jako vysoce inovativní léčivý přípravek (VILP)</li> <li>• splnění kritérií: <ul style="list-style-type: none"> <li>– dle žadatele přípravek nemá alternativu trvale hrazenou z prostředků veřejného zdravotního pojištění</li> <li>– ve tříleté studii TEMPO bylo riziko zhoršení funkce ledvin v rameni tolvaptanu o 61 % nižší ve srovnání s placebem (HR= 0,39; CI: 0,26-0,57, p&lt;0,001)</li> <li>– funkce ledvin přímo odráží závažné klinicky významné projevy u pacientů s PCHLAD, a vzhledem k tomu je splněna podmínka snížení závažných klinicky významných projevů onemocnění alespoň o 30 %</li> </ul> </li> </ul>

<b>9. ADCETRIS SUKLS333013/2018</b>
<b>ÚČINNÁ LÁTKA:</b> BRENTUXIMABUM VEDOTINUM
<p><b>INDIKACE:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• léčba dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL): <ul style="list-style-type: none"> <li>– po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo</li> <li>– po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>CHARAKTERISTIKA ONEMOCNĚNÍ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hodgkinova choroba (Hodgkinův lymfom, HL) u dospělých je klasifikována jako tzv. vzácné onemocnění (orphan disease)</li> <li>• léčivý přípravek Adcetris je rovněž uveden v aktuálním evropském seznamu léčiv pro vzácná onemocnění <ul style="list-style-type: none"> <li>– HL představuje přibližně 30 % všech lymfomů a má dva věkové vrcholy výskytu, nejčastěji jsou postiženi mladí dospělí mezi 20.-40. rokem, další vrchol incidence je pozorován po 55. roce věku</li> <li>– incidence HL v Evropské unii přibližně 2,3 případy / 100 tis. obyvatel, úmrtnost 0,4 případů / 100 tis. obyvatel</li> </ul> </li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ústav navrhuje v této hodnotící zprávě žádost o stanovení dočasné úhrady podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu zamítnout, protože žádosti o stanovení dočasné úhrady nelze vyhovět</li> </ul>
<b>VELIKOST POPULACE:</b> nehodnoceno
<b>NENAPLNĚNÁ POTŘEBA:</b> zásadní

<p><b>RELATIVNÍ BEZPEČNOST:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie AETHERA</li> <li>• Ústav navrhuje v této hodnotící zprávě žádost o stanovení dočasné úhrady podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu zamítnout, protože žádosti o stanovení dočasné úhrady nelze vyhovět</li> </ul>
<p><b>RELATIVNÍ ÚČINNOST</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie AETHERA</li> <li>• Ústav navrhuje v této hodnotící zprávě žádost o stanovení dočasné úhrady podle ustanovení § 39d zákona o veřejném zdravotním pojištění v souladu s ustanovením § 51 odst. 3 správního řádu zamítnout, protože žádosti o stanovení dočasné úhrady nelze vyhovět</li> </ul>
<p><b>ZÁVAŽNOST:</b> život ohrožující choroba</p>
<p><b>VZÁCNOST:</b> ANO vzácné onemocnění</p>
<p><b>ICER</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jelikož předmětné žádosti nelze vyhovět je hodnocení předložených farmakoekonomických analýz pro tuto indikaci bezpředmětné a Ústav se k nim dále nevyjadřuje</li> </ul>
<p><b>NÁVRH FINANČNÍHO UJEDNÁNÍ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jelikož předmětné žádosti nelze vyhovět je hodnocení předložených farmakoekonomických analýz pro tuto indikaci bezpředmětné a Ústav se k nim dále nevyjadřuje</li> </ul>
<p><b>BIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jelikož předmětné žádosti nelze vyhovět je hodnocení předložených farmakoekonomických analýz pro tuto indikaci bezpředmětné a Ústav se k nim dále nevyjadřuje</li> </ul>

## Reference

- 1 Vlček J., Dalecká R. a kol.; Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky; REMEDIA; 2005; 48-56; ISBN: 80-903555-0-1
- 2 ezdrav.cz; 2019; ISSN 1805-7535; [Naposledy navštíveno: 5.7.2020]; Dostupné z: <http://ezdrav.cz/co-je-hta-a-jak-muze-pomoci-v-ceskem-zdravotnictvi/>
- 3 Vládní návrh zákona pozměňující zákon č. 48/1997; tisk 992/0; [Naposledy navštíveno: 30.8.2021]; Dostupné z: <https://www.psp.cz/sqw/historie.sqw?o=8&T=992>
- 4 Fattore G., Maniadakis N., a kolektiv; Health technology assessment: what is it? Current status and perspectives in the field of electrophysiology; EP Europace; Volume 13; květen 2011; strana: ii49–ii53; Dostupné z: [https://academic.oup.com/europace/article/13/suppl\\_2/ii49/410887](https://academic.oup.com/europace/article/13/suppl_2/ii49/410887)
- 5 Rogalewicz V.; Health technology assessment (HTA): zdroj podpůrných informací pro strategické rozhodování; Ekonomie ve zdravotnictví & hodnocení zdravotnických technologií; číslo 1 ročník 2015; prosinec 2015; [Naposledy navštíveno: 1.8.2021]; Dostupné z: <https://ezcr.cz/health-technology-assessment-hta-zdroj-podpurnych-informaci-pro-strategicke-rozhodovani/>
- 6 Health technology systems in Europe; EUPATI 2021; 2021; [Naposledy navštíveno: 15.12.2020]; Dostupné z: <https://toolbox.eupati.eu/resources/hta-systems-in-europe/>
- 7 Teutsch S., Berger M.; Evidence Synthesis and Evidence-Based Decision Making: Related But Distinct Processes; Medical decision making; září 2005; DOI: 10.1177/0272989X05281156; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16160204/>
- 8 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2011/24/EU ze dne 9. března 2011 o uplatňování práv pacientů v přeshraniční zdravotní péči; článek 15 Spolupráce v oblasti hodnocení zdravotnických technologií; [Naposledy navštíveno: 20.1.2021]; Dostupné z: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32011L0024#ntr1-L\\_2011088CS.01004501-E0001](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/CS/TXT/?uri=CELEX%3A32011L0024#ntr1-L_2011088CS.01004501-E0001)
- 9 Banta D., Kristensen F. a kol.; A history of health technology assessment at the European level; International Journal of Technology Assessment in Health Care; 2006; 68-73; Dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-journal-of-technology-assessment-in-health-care/article/history-of-health-technology-assessment-at-the-european-level/03BFF2B2A5787459E092B751FACAEF6A>
- 10 Klimeš J., Mlčoch T. a kolektiv; Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES); květen 2020; [Naposledy navštíveno: 20.8.2021]; Dostupné z: [https://www.researchgate.net/publication/342305408\\_Doporucene\\_postupy\\_pro\\_zdravotne\\_ekonomicka\\_hodnoceni\\_v\\_CR\\_Ceska\\_spolecnost\\_pro\\_farmakoekonomiku\\_a\\_hodnoceni\\_zdravotnickych\\_technologii\\_CFES\\_Pracovni\\_skupina\\_pro\\_tvorbu\\_doporucenych\\_postupu\\_CFES\\_květ](https://www.researchgate.net/publication/342305408_Doporucene_postupy_pro_zdravotne_ekonomicka_hodnoceni_v_CR_Ceska_spolecnost_pro_farmakoekonomiku_a_hodnoceni_zdravotnickych_technologii_CFES_Pracovni_skupina_pro_tvorbu_doporucenych_postupu_CFES_květ)
- 11 Cost-Effectiveness Plane; York Health Economics Consortium; 2016; [Naposledy navštíveno: 2.2.2021]; Dostupné z: <https://yhec.co.uk/glossary/cost-effectiveness-plane/>
- 12 Haluska M., Vocelka M.; Hranice ochoty platit; SÚKL (Oddělení hodnocení zdravotnických technologií); 17.5.2017; [Naposledy navštíveno: 13.1.2021]; Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/dalsi-informace/prezentace-k-seminari-9-sekce-cenove-a-uhradove-regulace>
- 13 Skoupá Jana; Novela zákona číslo 48/1997 Přístup pacienta inovativním technologiím; ČFES; 20.5.2021; [Naposledy navštíveno: 3.8.2021]; Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/prezentace-z-konference-cfes-vstup-inovativnich-lekovych-technologii-a-guidelines-cfes-uskutecnene-20-5-2021/>
- 14 Zákon č. 48/1997 o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů; [Naposledy navštíveno: 20.8.2021]; Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>



- 
- 15 Doležal Tomáš; Vstup inovativních lékových technologií a guidelines ČFES; ČFES a iHETA; 20.5.2021; [Naposledy navštíveno: 6.8.2021]; Dostupné z: <https://farmakoekonomika.cz/prezentace-z-konference-cfes-vstup-inovativnich-lekovych-technologie-i-guidelines-cfes-uskutecnene-20-5-2021/>
- 16 Ornstová Eva; Parametry hodnocení léčiv k terapii vzácných onemocnění; Univerzita Karlova, Faf v Hradci Králové; 29.9.2020; Dostupné z: <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/123373>
- 17 Information factheet on Orphan medicines in the EU; EMA; 2019; [Naposledy navštíveno: 2.8.2021]; Dostupné z: [leaflet-orphan-medicines-eu\\_en.pdf](#)
- 18 Státní Ústav pro kontrolu léčiv; Postup pro posuzování nákladové efektivity; SP-CAU-028-W; 17.5.2017; [Naposledy navštíveno: 2.8.2021]; Dostupné z: [http://www.sukl.cz/file/92847\\_1\\_1](http://www.sukl.cz/file/92847_1_1)
- 19 Státní úřad pro kontrolu léčiv; Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet; SP-CAU-027-W; 26.10.2018; [Naposledy navštíveno: 2.8.2021]; Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-027>
- 20 ISPOR Pharmacoeconomic guidelines around the world; ISPOR; 2021; [Naposledy navštíveno: 1.6.2021]; Dostupné z: <https://tools.ispor.org/peguidelines/>
- 21 Angelis A., Kanavos P. a kolektiv; ICER Value Framework 2020 Update: Recommendations on the Aggregation of Benefits and Contextual Considerations; VALUE HEALTH; srpen 2020; Dostupné z: <https://www.valueinhealthjournal.com/action/showPdf?pii=S10983015%2820%2932065-9>
- 22 Baltussen R., Niessen L.; Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis; Cost Eff Resour Alloc; 21.8.2006; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16923181/>
- 23 ICER; Value Assessment Framework 2020-2023; [Naposledy navštíveno: 2.7.2021]; Dostupné z: [https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER\\_2020\\_2023\\_VAF\\_013120-4-2.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2021/03/ICER_2020_2023_VAF_013120-4-2.pdf)
- 24 Hajek P, Pecan L, Bulejova L a další.; Multicriteria Decision Analysis (MCDA) In HTA – Pilot Study in the Czech Republic; Value Health; 2014; PMID: 27201174; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27201174/>
- 25 Hansen P., Devlin, N.; Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA) in Healthcare Decision-Making; Oxford Research Encyclopedia of Economics and Finance; 26. dubna 2019; Dostupné z: <https://oxfordre.com/economics/view/10.1093/acrefore/9780190625979.001.0001/acrefore-9780190625979-e-98>
- 26 Thokala P., Duenas A.; Multiple Criteria Decision Analysis for Health Technology Assessment; Value in health (ISPOR); listopad 2012; Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(12\)01655-5/fulltext?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512016555%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(12)01655-5/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301512016555%3Fshowall%3Dtrue)
- 27 Goetghebeur M M., Wagner M. a kolektiv; Evidence and Value: Impact on DecisionMaking--the EVIDEM Framework and potential applications; 22. prosince 2008; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19102752/>
- 28 Mireille M Goetghebeur, Monika Wagner a kolektiv; Combining multicriteria decision analysis, ethics and health technology assessment: applying the EVIDEM decision-making framework to growth hormone for Turner syndrome patients; Cost Eff Resour Alloc; 8.8.2010; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377888/>
- 29 Akcan S., Güldeş M., Integrated Multicriteria Decision-Making Methods to Solve Supplier Selection Problem: A Case Study in a Hospital; J Healthc Eng.; 10.10.2019; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31687120/>
- 30 Drake, J. I., de Hart a další; Utilization of multiple-criteria decision analysis (MCDA) to support healthcare decision-making FIFARMA, 2016; Journal of market access & health policy; 2016; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29081919/>

---

31 Walker A.; Challenges in Using MCDA for Reimbursement Decisions on New Medicines?; VALUE IN HEALTH; březen 2016; Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(16\)00022-X/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(16)00022-X/fulltext)

32 A. Angelis, M. Linch a kolektiv; Multiple Criteria Decision Analysis for HTA across four EU Member States: Piloting the Advance Value Framework; Elsevier; říjen 2019; Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31874372/>

33 Vyhledávání jednotlivých správních řízení SÚKL; Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/procedures/index.php?data%5Bspzn%5D=SUKLS43768%2F2017&data%5Bname%5D=&data%5Bcode%5D=&data%5Bcat%5D=&data%5Bsubstance%5D=&data%5Bstate%5D=all>

34 SÚKL; Rozhodnutí KISQALI; SUKLS116543/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

35 SÚKL; Rozhodnutí ALUNBIRG; SUKLS163800/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

36 SÚKL; Rozhodnutí NERLYNX; SUKLS308886/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

37 SÚKL; Rozhodnutí VENCLYXTO; SUKLS362998/2018; Dostupné z: NPM\_ROZH...2018.pdf

38 SÚKL; Rozhodnutí MYLOTARG; SUKLS369669/2018; Dostupné z: NPM\_ROZH...2018.pdf

39 SÚKL; Rozhodnutí TECENTRIQ; SUKLS383609/2017; Dostupné z: NPM\_ROZH...2017.pdf

40 SÚKL; Rozhodnutí MEKTOVI; SUKLS413841/2018; Dostupné z: NPM\_ROZH...2018.pdf

41 SÚKL; Rozhodnutí ALECENSA; SUKLS437340/2018; Dostupné z: NPM\_ROZH...2018.pdf

42 SÚKL; Rozhodnutí XERMELO; SUKLS55249/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

43 SÚKL; Rozhodnutí MAYZENT; SUKLS75075/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

44 SÚKL; Rozhodnutí IMFINZI; SUKLS79389/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

45 SÚKL; Rozhodnutí ERLEADA; SUKLS86413/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

46 SÚKL; Rozhodnutí ONIVYDE PEGYLATED LIPOSOMAL (VILP); SUKLS171030/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

47 SÚKL; Rozhodnutí XOSPATA (VILP); SUKLS189762/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

48 SÚKL; Rozhodnutí LYNPARZA (VILP); SUKLS260221/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

49 SÚKL; Rozhodnutí LIBTAYO (VILP); SUKLS27678/2020; Dostupné z: NPM\_ROZH...2020.pdf

50 SÚKL; Rozhodnutí CABLIVI (VILP); SUKLS325340/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

51 SÚKL; Rozhodnutí OPDIVO (VILP); SUKLS339465/2018; Dostupné z: NPM\_ROZH...2018.pdf

52 SÚKL; Rozhodnutí VENCLYXTO (VILP); SUKLS83947/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

53 SÚKL; Rozhodnutí JINARC (VILP); SUKLS87463/2019; Dostupné z: NPM\_ROZH...2019.pdf

54 SÚKL; Rozhodnutí ADCETRIS (VILP); SUKLS333013/2018 Dostupné z: NPM\_ROZH... (1).pdf

55 Vyhláška č. 376/2011 Sb. (Vyhláška, kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění); Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2011-376#cast5>

56 Hájek P. a spol.; Multicriteria Decision Analysis (MCDA) In HTA – Pilot Study in the Czech Republic; ISPOR Value in Health; 2014; DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.1143>; Dostupné z: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(14\)03073-3/fulltext#relatedArticles](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(14)03073-3/fulltext#relatedArticles)

57 European Medicines Agency; Development of medicines for rare disease; 2018; [Naposledy navštíveno: 25.8.2021]; Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/development-medicines-rare-diseases>

58 Popelková Leona; Vysoce inovativní přípravky: současná praxe, správní řízení 2018–2019, problémy, výzvy; SÚKL Oddělení hodnocení léčiv; 17.9.2019; Dostupné z: [https://www.sukl.cz/file/91234\\_1\\_1](https://www.sukl.cz/file/91234_1_1)