

**NOVELA ZÁKONA 48/1997 SB.
- PODLE ČEHO SE VLASTNĚ BUDE
ROZHODOVAT?**

**VSTUP INOVATIVNÍCH LÉKOVÝCH TECHNOLOGIÍ
A GUIDELINES ČFES**

20. 5. 2021; 15.00 – 17.00, on-line konference



Tomáš Doležal



SOUČASNÁ A TŘETÍ CESTA/ORPHAN LEGISLATIVA

- Přináší odlišný rámec pro rozhodování orfany/non-orfany

- **§ 39b** Zásady stanovení nebo změn výše a podmínek úhrady léčivých přípravků

- **Kriteria hodnocení**

- **terapeutická účinnost a bezpečnost**
- **závažnost onemocnění**
- **nákladová efektivita – náklady a přínosy na jednoho pojištěnce a celkové náklady na zdravotní péči hrazenou ze zdravotního pojištění**
- **veřejný zájem**
- *vhodnost cesty podání, formy, síly*
- *obvyklé dávkování*
- *nezbytná délka léčby*
- *míra součinnosti osoby, které je podáván*
- **jeho nahraditelnost jiným léčivem**
- **předpokládaný dopad úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění**
- **doporučené postupy odborných institucí a odborníků, a to vždy z hlediska nákladové efektivity a s ohledem na dopad na finanční prostředky**

- **§ 39da** Zásady pro úhradu léčivých přípravků k léčbě vzácných onemocnění

- **Kriteria hodnocení**

- **a) jeho terapeutická účinnost a bezpečnost,**
- **b) závažnost onemocnění, k jehož léčbě je určen,**
- **c) jeho nahraditelnost jinými léčebnými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění,**
- **d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení,**
- **e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta,**
- **f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,**
- **g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,**
- **h) 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,**
- **i) nákladová efektivita**
- **j) dopad do rozpočtu.**

HTA – návrat ke kořenům?



MCDA = multikriteriální posuzování = přiřazují váhu jednotlivým kritériím, vždy transparentně, předvídatelně a s odůvodněním

Rozhodovací rámec

Annemans et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:50
DOI 10.1186/s13023-017-0601-9

Orphanet Journal of
Rare Diseases

POSITION STATEMENT

Open Access



Recommendations from the European Working Group for Value Assessment and Funding Processes in Rare Diseases (ORPH-VAL)

Lieven Annemans¹, Ségolène Aymé², Yann Le Cam³, Karen Facey⁴, Penilla Gunther⁵, Elena Nicod⁶, Michele Reni⁷, Jean-Louis Roux⁸, Michael Schlander^{9,10,11}, David Taylor¹², Carlo Tomino¹³, Josep Torrent-Famell¹⁴, Sheela Upadhyaya¹⁵, Adam Hutchings^{16*} and Lugdivine Le Dez¹⁷

- 9 základních principů ve 4 oblastech:
 - OMP decision criteria
 - OMP decision process
 - OMP sustainable funding OMP European coordination

OMP value		
	Impact of Disease on	Impact of Treatment on
Patient level	Survival / Life expectancy	
	Morbidity	
	Patient experience and health-related quality of life	
	Patient economic burden	
	Existing treatment options	Side effects
	Treatment convenience	
Healthcare system level	Healthcare system resources and budget	
	Healthcare system organisation	
Societal level	Family / Carer health-related quality of life	
	Family / Carer economic burden	
	Societal economic burden	

Considerations beyond OMP value

Rarity

- Budget impact
- Sustainability of innovation in rare diseases

Societal preferences

Uncertainty of OMP value

Quality of evidence

Uncertainty around value parameters

} Considered within context of disease rarity, existing evidence base

VÝKLAD A POUŽITÍ JEDNOTLIVÝCH KRITÉRIÍ

- Metodika
 - jaké důkazy se dokládají v jednotlivých kritériích
- Měřitelné parametry
 - důležité pro hodnocení (assessment SUKLu) – ověření správnosti
- Podklady pro rozhodování (poradní orgán MZ)
 - v jakých případech by lék (ne)měl být hrazen
 - jaká kritéria v konkrétním případě převáží
 - dosud dominovala nákladová efektivita a dopad na rozpočet

KRITÉRIA I.

Kritérium dle §39da/3	Metodika/co se hodnotí	Kritéria pro rozhodování	Měřitelné parametry – co je možné doložit jako důkaz
a) Terapeutická účinnost (1) a bezpečnost (2)	<p>(1) Ovlivnění mortality, morbidity, kvality života nebo jiných významných klinických parametrů</p> <p>(2) Výskyt závažných nežádoucích účinků dle definice SAE, nežádoucí účinky vedoucí k přerušení léčby</p>	<p>(1) Prioritizovány jsou terapie schopny prodloužit život, významně zvýšit jeho kvalitu nebo zabraňují komplikacím, hospitalizacím, dlouhodobé invaliditě. V potaz je také třeba brát průkaznost a jistotu efektu doloženou kvalitními klinickými studiemi</p> <p>(2) Pokud existuje terapie, která má limitující výskyt nežádoucích účinků, tak přelomovou výhodou inovace může být nepřítomnost této toxicity a schopnost léčit pacienty dlouhodobě</p>	<p>Obvyklé výsledky klinických studií dle oborů dle hierarchie evidence a hodnocení její kvality</p> <p>Respektování specifik kvality a kvantity důkazů pro LPVO (např. menší vzorky pacientů, studie fáze II dostatečné pro registraci, neexistence komparátorů v RCT)</p>
b) Závažnost nemocnění, k jehož léčbě je určen	Očekávaná délka života bez léčby (podobně jako v end-of-life kritéria NICE), procentuální zkrácení délky života, kvalita života, výskyt komplikací a rozvoj nevratného postižení	Např. PACE Skotsko považuje za závažná onemocnění, která bez léčby vedou s vysokou pravděpodobností k úmrtí během 3 let od diagnózy. Dalším přístupem může být poměrné zkrácení života ve vztahu k jeho běžné očekávané délce. Závažnými onemocněními jsou i taková, která dlouhodobě a významně snižují kvalitu života nebo vedou k vyřazení z běžného života či předčasně invalidizaci	<p>Ideálním parametrem by zde bylo ztracené QALY bez nové terapie v celoživotním horizontu</p> <p>Návrh zákona bude obsahovat definici „vysoce závažného onemocnění“ v ustanovení §39d odst.2 = <i>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 %.</i></p>
c) jeho nahraditelnost jinými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění	Popis současného léčebného algoritmu a evidence účinnosti současných postupů	Vyšší potřebu mají takové terapie, které jsou určeny pacientům, kteří nemají přístup k jiným účinným možnostem léčby	Guidelines odborných společností, přítomnost komparátorů na trhu

KRITÉRIA II.

<p>d) celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění, k jehož léčbě je určen, a dopady léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení</p>	<p>(1) Sociální/celospolečenské náklady, ztráta pracovní produktivity, významná invalidita</p> <p>(2) Závislost na jiných osobách – rodině, pečovateli, systému domácí péče, nutnost dlouhodobé hospitalizace či institucionalizace</p>	<p>(1) Součástí hodnocení by měly být nepřímé náklady (ztráta pracovní produktivity, náklady sociálního systému). Pokud takové dopady jsou prokázány a inovace je schopna tyto dopady mírnit, její celospolečenská potřeba roste</p> <p>(2) Pokud je prokázáno, že inovace svým efektem dokáže umírnit dopad na okolí pacienta, což může mít i ekonomický přínos a zvýšit tak soběstačnost jedince s nemocí, jedná se o plusové body</p>	<p>Klasická metrika nepřímých nákladů, tj. monetizace ztráty pracovní produktivity podle průměrné ušlé superhrubé mzdy</p> <p>Dopady na sociální rozpočty (invalidní důchody a dávky v pracovní neschopnosti)</p> <p>Měřitelný dopad na rodinné příslušníky a nehrazené pečovatele (neformální péče) – opět formou ušlé mzdy</p> <p>Lze také uplatnit disutilitu (snížení kvality života) rodinných příslušníků/pečovatelů</p>
<p>e) jeho prokazatelný přínos na zlepšení kvality života pacienta</p>	<p>Změna kvality života před léčbou vs. na/po léčbě pomocí validovaných generických a pro nemoc specifických nástrojů (dotazníků)</p>	<p>Pokud jsou tato data průkazná a robustní, ideálně naměřená v rámci registračních studií, má taková technologie výhodu</p>	<p>Změny v utilitě (naměřené pomocí EQ-5d) nebo v nemoc specifických dotaznících</p>
<p>f) reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb,</p>	<p>Existence specializovaných center, systému zachytu, molekulární diagnostiky</p>	<p>Je žádoucí, aby nákladné léky na vzácná onemocnění byly používány v kontrolovaném prostředí a pacienti docházeli na specializované pracoviště, které zvládá komplexní diagnostiku a péči. Výhodou je zajištěno kvalitního sledování v reálné klinické praxi, ideálně formou registru.</p>	<p>Plán na centralizaci péče – dle geografické a regionální dostupnosti vzhledem k epidemiologii onemocnění a předchozí zkušenosti pracoviště s léčbou daného onemocnění</p>
<p>g) doporučené postupy odborných institucí a příslušných odborných společností,</p>	<p>Existence aktuálních odborných doporučených postupů v České, případně na evropské/celosvětové úrovni</p>	<p>Nový lék je součástí doporučených postupů evropských společností, ideálně s pozitivně hodnoceným stupněm evidence, kvalitou důkazů a stupněm doporučení</p>	<p>Doložení příslušných doporučených postupů</p>

KRITÉRIA III.

<p>h) 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</p>	<p>Navržený model formou skryté slevy, zpětné platby, zastropování počtu pacientů nebo schémata založená na garanci výsledků (tzv. outcomes-based)</p>	<p>Mezi obzvláště vítané modely patří garantovaná účinnost, kdy výrobce pokrývá náklady neúspěšně léčených pacientů, je tedy ochoten převzít finanční odpovědnost za neúspěšně léčené pacienty</p>	<p>Návrh smlouvy o sdílení rizik potvrzený oběma stranami (výrobce i plátce) s uvedením jeho typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. prostá sleva B. budget cap + pay-back C. price-volume agreement D. outcomes-based
<p>i) Nákladová efektivita</p>	<p>Náklady na získané QALY po kritickém zhodnocení SUKlem, absolutní přínos QALY vs. komparátor</p>	<p>Léky s nižším inkrementálním poměrem nákladů a přínosů jsou upřednostňovány. Zároveň vysoký zisk QALY je markerem vysoké inovace</p>	<p>Standardní hodnocení nákladové efektivity, tedy ICER a také absolutní zisk QALY v. komparátor</p>
<p>i) Dopad na rozpočet</p>	<p>Náklady z perspektivy plátců zdravotní péče v horizontu 5 let po kritickém zhodnocení SUKlem</p>	<p>Upřednostňovány jsou taková léčiva, která při zachování vysokého přínosu pro pacienta a společnost mají akceptovatelný dopad do rozpočtu zdravotních pojišťoven</p>	<p>Standardní hodnocení čistého dopadu na rozpočet podle metodiky SUKLu</p>

MULTIKRITERIÁLNÍ ANALÝZA: TEORETICKÝ PŘÍKLAD

Nákup automobilu

Jak je pro nás důležitý výkon motoru? (např. od 0 do 10, kde 0 je nejhorší a 10 je nejlepší) (=naše preference)

2

Jak je pro nás důležitá barva automobilu?

9*

Následně jsou objektivně hodnoceny tyto dva parametry:

Výkon motoru je hodnocen na škále od 0 (0 koní) do 10 (300 koní) (lineárně)

Barva je hodnocena na škále od 0 (černá), 3 (modrá) do 10 (červená/růžová)

Posléze jdeme do autobazaru:

Auto 1: **růžová barva**, 100 koní

Auto 2: **modrá barva**, 200 koní

Jaké auto si dle daných kritérií vybereme?

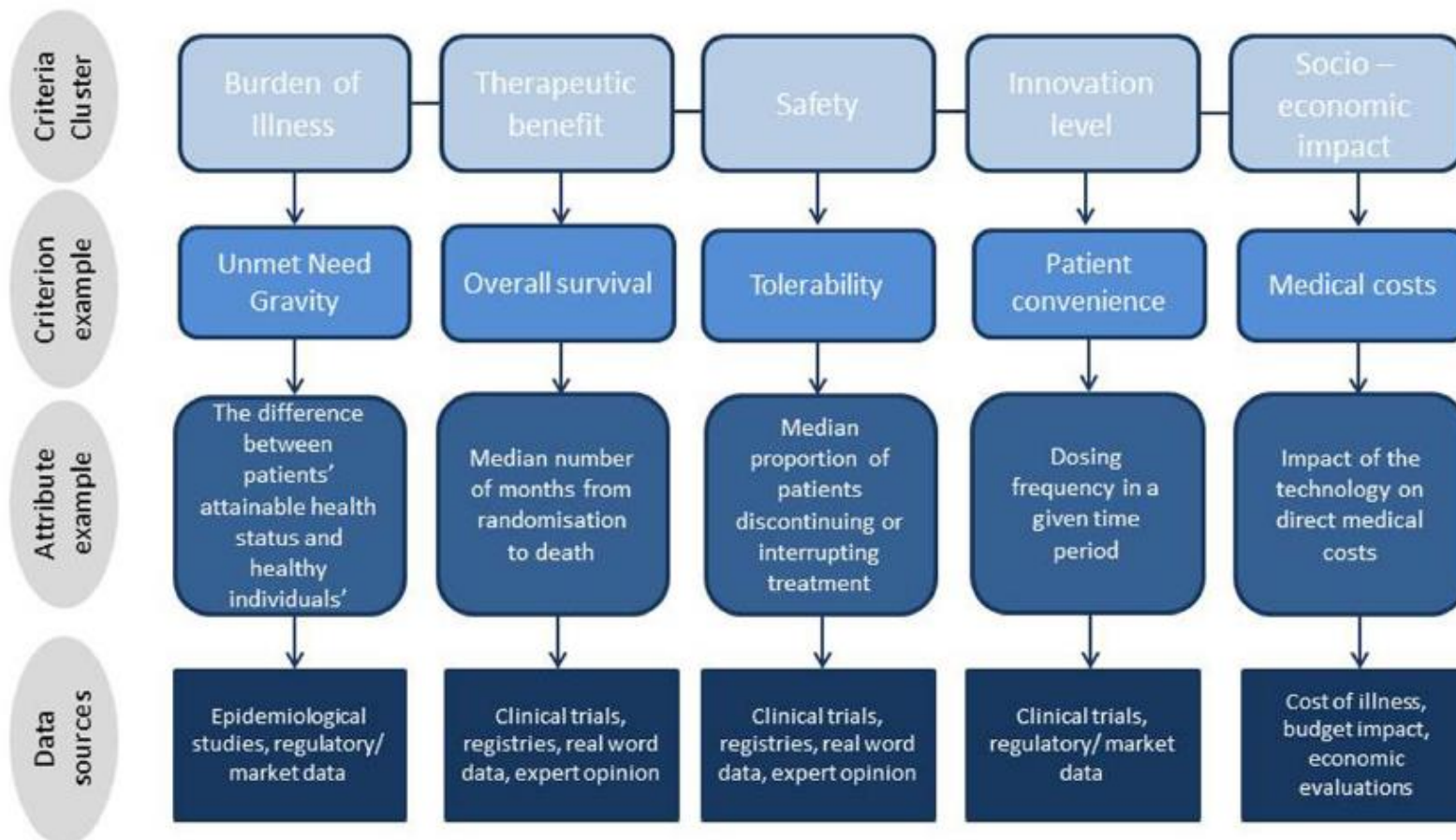
Auto 1: $10 \cdot 9 + 3,33 \cdot 2 = 96,66$ bodu

Auto 2: $3 \cdot 9 + 6,66 \cdot 2 = 40,32$ bodu

Vyhrává Auto 1

* Výsledné preference lze sečíst a nanormovat na hodnotu 1, ale matematicky je to ekvivalentní úprava

MULTIKRITERIÁLNÍ ANALÝZA (MCDA) - RÁMEC



Angelis, Kanavos 2016

PRŮBĚH JEDNÁNÍ/ROZPRAVY

	Pacienti	Odborníci	ZP	MZ	Výsledek	Komentáře
Účinnost/bezpečnost						
Závažnost onemocnění						
Nahraditelnost						
Celospolečenský význam						
Přínos na kvalitu života						
Možnosti zajištění léčby v síti poskytovatelů						
Doporučené postupy						
Podmínky úhrady a smlouvy						
Analýza nákladové efektivity						
Analýza dopadu na rozpočet						

MCDA: „best practices“

V únoru 2016 vyšel první ze dvou článků věnující se tomu, jak by MCDA měla ideálně vypadat

Je výrazně složitější než představený ilustrativní příklad

Je zároveň velmi složité porovnávat „outcomes“ napříč diagnózami, protože ty jsou vždy odlišné

ISPOR TASK FORCE REPORT

Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force

Praveen Thokala, MASC, PhD^{1,*}, Nancy Devlin, PhD², Kevin Marsh, PhD³, Rob Baltussen, PhD⁴, Meindert Boesen, MSc⁵, Zoltan Kalo, PhD^{6,7}, Thomas Longrenn, MSc⁸, Filip Mussen, PhD⁹, Stuart Peacock, PhD^{10,11}, John Watkins, PharmD^{12,13}, Maarten Ijzerman, PhD¹⁴

Table 2 – Steps in a value measurement MCDA process.

Step	Description
Defining the decision problem	Identify objectives, type of decision, alternatives, stakeholders, and output required
Selecting and structuring criteria	Identify criteria relevant for evaluating alternatives
Measuring performance	Gather data about the alternatives' performance on the criteria and summarize this in a "performance matrix"
Scoring alternatives	Elicit stakeholders' preferences for changes within criteria
Weighting criteria	Elicit stakeholders' preferences between criteria
Calculating aggregate scores	Use the alternatives' scores on the criteria and the weights for the criteria to get "total value" by which the alternatives are ranked
Dealing with uncertainty	Perform uncertainty analysis to understand the level of robustness of the MCDA results
Reporting and examination of findings	Interpret the MCDA outputs, including uncertainty analysis, to support decision making

MCDA, multiple criteria decision analysis.

MULTI-CRITERIA ASSESSMENT IN HTA PROCESS IN THE CZECH REPUBLIC: THE ROLE OF DIFFERENT STAKEHOLDERS INVOLVEMENT AND POTENTIAL ALTERNATIVE APPRAISAL OF DRUGS INCLUDING ORPHANS



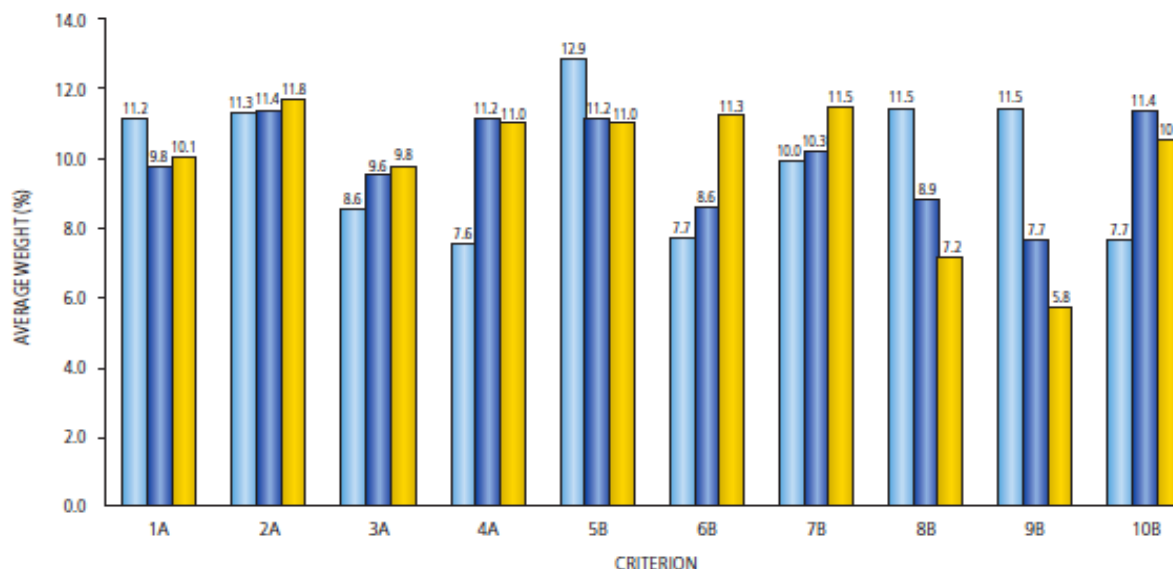
Eva Ornstová¹, Tomáš Mlčoch², Helena Doležalová², Klára Lamblová²,
Martina Mazalová², Tomáš Doležal²

¹Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Charles University in Prague
²Institute of Health Economics and Technology Assessment, IHETA, Prague



ISPOR
2016

Figure 2. Comparison of weights (%) assigned by different stakeholders



Legend:

- 1A Disease survival prognosis;
- 2A Quality of life;
- 3A Unmet need;
- 4A Disease social impact;
- 5B Clinical efficacy;
- (A – disease related, B – treatment related)
- 6B Patient reported outcome;
- 7B Safety;
- 8B Cost-effectiveness;
- 9B Budget impact;
- 10B Treatment social impact

- Authorities
- Clinicians
- Patients

10 criteria
- disease (A)
- treatment (B)

3 model diseases/treatments
(cancer/chronic/rare)

27 participants
- authorities
- clinicians
- patients



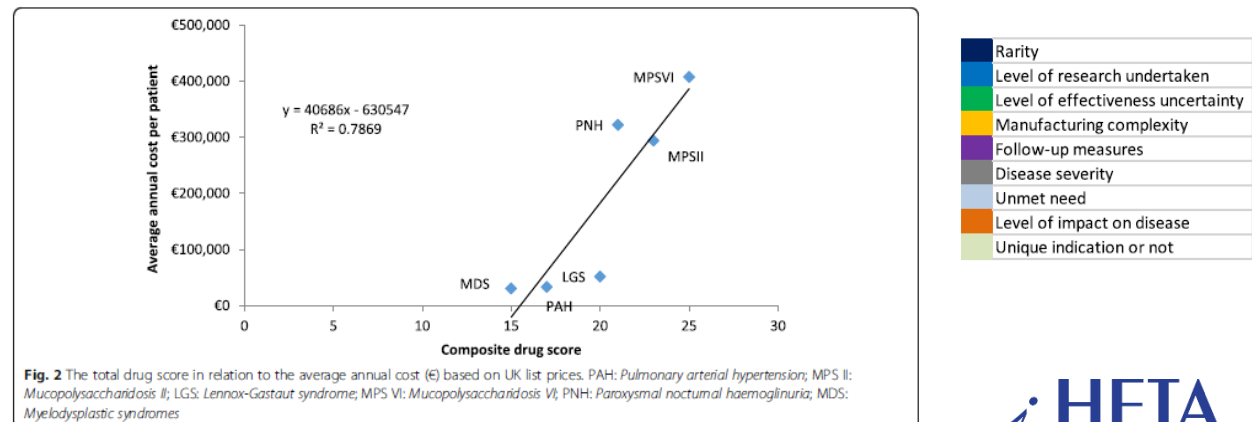
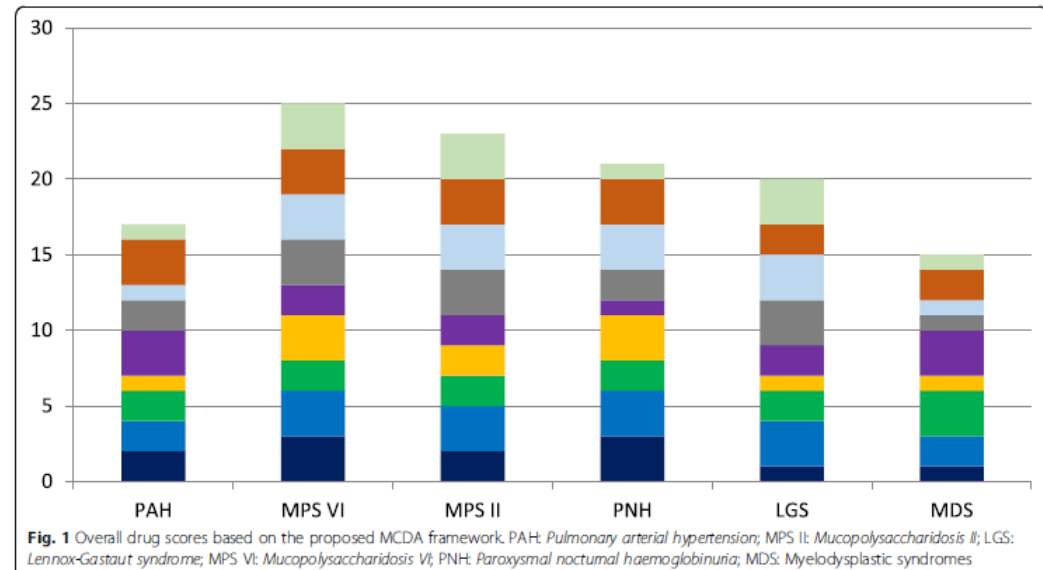
MCDA - ORFANY

Multi-criteria decision analysis (MCDA): testing a proposed MCDA framework for orphan drugs

C. Schey^{1,2*}, P. F. M. Krabbe³, M. J. Postma^{1,3,4} and M. P. Connolly^{1,2}

Table 1 Description of criteria used in this study

Criteria	Category	Score
Rarity	Based on published prevalence data: 1:2,000–1:20,000	1
	1:20,000–1:200,000	2
	<1:200,000	3
Level of research undertaken	"Blue sky"	1
	Building on previous knowledge	2
	Literature review	3
Level of uncertainty of effectiveness	Immature but promising data	1
	Appropriate surrogate endpoints	2
	Robust clinical endpoints	3
Manufacturing complexity	Not complex; small molecule	1
	Moderately complex	2
	Highly complex, biological and galenic form	3
Follow-up measures	Safety and efficacy studies, and size and duration of study	1
	Designed to answer specific, defined delineated question	2
	Moderate to none	3
Disease severity	Morbidity	1
	Mortality, severe invalidity in adulthood	2
	Mortality/severe invalidity as an infant	3
Available alternatives/Unmet needs	Alternatives with similar characteristics	1
	Alternatives - but this offer strong innovation to disease treatment	2
	No alternative	3
Treatment impact on disease	Low	1
	Medium	2
	Strong	3
Unique indication or not	Existing orphan or non-orphan indication for the same molecule	1
	Potential for multiple indications	2
	Unique indication. No other possible use	3



DOSTUPNOST DOKUMENTŮ/ZDŮVODNĚNÍ

Podklady pro jednání PO

- Hodnotící zpráva SÚKL
- Souhrn vyjádření účastníků řízení k hodnotící zprávě
 - včetně pacientů
 - včetně odborných společností
- Případné informace o smluvních ujednáních mezi pojišťovnami a MAHem

Dokumenty ke zveřejnění

- Doporučení PO k závaznému stanovisku MZ
- Souhrnné zdůvodnění k jednotlivým bodům (dle osnovy §39da(3))
- Souhrn diskuse k jednotlivým bodům
- Anonymní výsledek hlasování

ZÁVĚRY

- Novela 48 v části §39da (OMP) zavádí standardní proces HTA, tj. rozdělení hodnocení (assessment) a posouzení (appraisal)
- To klade nároky na uspořádání procesu posouzení formou činnosti poradního orgánu
 - předvídatelnost a transparence procesu
 - jednoznačná kritéria a jejich výklad
 - odůvodněná doporučení/rozhodnutí
- Mělo by se jednat o multikriteriální posuzování
- V první fázi je nutno proces sledovat a sbírat data o tom, která kritéria a kteří účastníci procesu mají větší váhu
- V další fázi je možné se posouvat k formalizovanějšímu procesu MCDA