

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.

Škrétova 12/490 12/490
120 00 Praha 2Vaše podání / ze dne
12. 4. 2019Sp.zn.
SUKLS91207/2019Vyřizuje
Bc. Eva VysekalováDatum
18.12. 2019

Hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy

1 PŘEDKLADATEL PODNĚTU A LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK PRO MODERNÍ TERAPII

Předkladatel: Takeda Pharma A/S, IČ: 16406899, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Dánsko

Zástupce: Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., IČ: 60469803, Škrétova 12/490 12/490, 120 00, Praha 2, Česká republika

(dále jen „předkladatel“)

ATC	Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu
L04	0222848	ALOFISEL	5X10 ⁶ BUNĚK/ML INJ SUS 4X6ML

(dále jen „ALOFISEL“)

Léčivá látka: darvadstrocelum – výtažek expandovaných alogenních lidských mezenchymálních dospělých kmenových buněk odvozených z adipózní tkáně (expandované adipózní kmenové buňky – eASC).

Posuzovaný přípravek je originální.

2 PŘEHLED PRŮBĚHU HODNOCENÍ PODNĚTU

Datum doručení podnětu	12. 4. 2019
Žádost o doplnění podnětu	1. 8. 2019
Odpověď žádost o doplnění podnětu	2. 10. 2019
Dotaz na odbornou společnost (Česká gastroenterologická společnost)	24. 4. 2019 a 9. 5. 2019
Odpověď České gastroenterologické společnosti na dotaz	3. 5. 2019 a 10. 5. 2019

3 HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

3.1 Charakteristika léčivého přípravku

Léčivý přípravek ALOFISEL obsahuje darvadstrocel – výtažek expandovaných alogenních lidských mezenchymálních dospělých kmenových buněk odvozených z adipózní tkáně (expandované adipózní kmenové buňky – eASC), které v místě zánětu vykazují imunomodulační a protizánětlivé účinky

3.2 Indikace a cílová populace posuzované v tomto hodnocení podnětu

Hodnocenou indikací byla terapie komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní / mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí, kdy píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční nebo biologickou léčbu.

Cílovou populaci tvořili pacienti ve věku 18 let a starších, s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou chorobou definovanou s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 nebo méně, kteří trpěli komplexními perianálními píštělemi refrakterními na léčbu antibiotiky nebo na imunomodulační či biologickou léčbu. Definovaná cílová populace, resp. její charakteristiky vstupující do farmakoekonomického modelu, se shodují s populací sledovanou v podkladové studii ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016).

Předkladatel navrhuje stanovení úhrady v indikaci terapie komplexních perianálních píštělí s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí u dospělých pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí, u kterých píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu.

Darvadstrocel prozatím není v doporučených postupech uveden.

Posuzovaný léčivý přípravek je podle platného SPC indikován k léčbě komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní / mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí, kdy píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční nebo biologickou léčbu. Přípravek ALOFISEL má být použit po ošetření píštěle.

Indikace navržené předkladatelem odpovídají indikacím uvedeným v SPC posuzovaného léčivého přípravku.

3.3 Postavení posuzovaného léčivého přípravku v klinické praxi

3.3.1 Charakteristika onemocnění

Perianální Crohnova nemoc je agresivní formou nemoci, při níž se tvoří v oblasti anorekta píštěle a abscesy. Perianální léze postihují jednu čtvrtinu pacientů s Crohnovou nemocí, v 18 % případů jde o penetrující léze – píštěle či abscesy. Kumulativní incidence perianální formy Crohnovy nemoci se zvyšuje s délkou trvání onemocnění. V populačních studiích byla kumulativní pravděpodobnost rozvoje některého typu perianální Crohnovy nemoci 29,5 % 10 let od stanovení diagnózy, a po 20 letech stoupla dokonce až na 42,7 %. Faktorem nepříznivě ovlivňujícím hojení píštělí je přítomnost proktitidy, která zvyšuje i pravděpodobnost rekurence.

3.3.2 Postavení přípravku v managementu léčby

Pro nemocného i chirurga méně náročná, dochází k rychlejšímu hojení, kratší hospitalizaci, kratší pracovní neschopnosti a menšímu riziku následné inkontinence při srovnatelné účinnosti s výše uvedenými chirurgickými metodami při správném výběru nemocného.

Lokální injekční aplikace mezenchymových kmenových buněk může indukovat remisi u pacientů neodpovídajících na farmakologickou léčbu. Jde také o možnost vyhnout se systémové imunosupresi u pacientů s absencí luminální aktivity nemoci, u kterých dosud nebyla zahájena biologická léčba.

3.3.3 Identifikace relevantních komparátorů

Chirurgické postupy vedoucí k eradikaci píštělí, které zahrnují lalokovou plastiku (advancement flap), intersfinkterický podvaz píštěle (LIFT) a výjimečně aplikace tkáňových zátek nebo lepidel.

3.4 Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

3.4.1 Komparativní účinnost a bezpečnost

Klinická studie ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016)

Jedná se o randomizovanou, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou, multicentrickou klinickou studii s paralelními skupinami. Studie sledovala účinnost a bezpečnost eASC v léčbě PACD po dobu 24 týdnů a s prodloužením do 52, u menší skupiny pacientů až do 104 týdnů.

Randomizováno bylo celkem 212 pacientů starších 18 let s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí (alespoň po dobu 6 měsíců) a s komplexními perianálními píštělemi (ITT populace). Lokální intralezionální injekci přípravku ALOFISEL (120 milionů buněk) nebo placebo, v uspořádání skupin léčby 1:1 dostalo 205 pacientů, minimálně 1 vyhodnocení účinnosti proběhlo u 204 pacientů (mITT populace).

Primárním cílovým parametrem bylo dosažení kombinované remise ve 24. týdnu (definovaná jako klinické uzavření všech léčených píštělí (bez drenáže i při jemné kompresi prsty) bez hromadění hnisu (> 2 cm) potvrzené zaslepenými centrálně vyhodnocenými snímky MR).

Signifikantně vyšší procento pacientů léčených darvadstrocelem (ozn. také Cx601) dosáhlo primárního cílového parametru kombinované remise ve 24. týdnu oproti pacientům s placebem: v ITT populaci 50 % vs. 34 %, v mITT populaci 51 % vs. 36 %). Tyto výsledky byly potvrzeny také v PP populaci (170 pacientů).

Ve skupině s přípravkem ALOFISEL činil počet pacientů s kombinovanou remísí ve 24. týdnu, u nichž se následně do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, 2,9 % (3 ze 103), zatímco počet pacientů bez kombinované remise ve 24. týdnu, u nichž se následně do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, byl 9,7 % (10 ze 103).

V kontrolní skupině činil počet pacientů s kombinovanou remísí ve 24. týdnu, u nichž se do 52. týdne vytvořil anální absces/anální píštěl, 4,9 % (5 ze 102), zatímco počet pacientů bez kombinované remise ve 24. týdnu, u nichž se do 52. týdne vytvořil anální absces / anální píštěl, byl 2,9 % (3 ze 102).

Výsledky studie ADMIRE-CD ukazují, že u této obtížně léčitelné populace pacientů s Crohnovou nemocí s komplexními perianálními píštělemi, kteří neodpovídali dostatečně na konvenční nebo biologickou léčbu, dosáhlo 50 % pacientů léčených aplikací darvadstrocelu buď samostatně nebo v kombinaci s konvenční či biologickou léčbou ve 24. týdnu kombinované remise, ve srovnání se 34 % pacientů, kterým bylo aplikováno placebo. Tyto výsledky byly konzistentní napříč všemi vyhodnocovanými populacemi pacientů, a to i navzdory skutečnosti, že ve skupině s darvadstrocelem bylo více pacientů s píštělemi s více než jedním traktem. Pacienti byli stratifikováni rovněž podle konkomitantní terapie v době randomizace (anti-TNF, imunomodulancia, obojí nebo žádná další terapie). Pokračující užívání konkomitantní terapie má pravděpodobně pozitivní vliv na hojení píštělí, stratifikace pacientů měla za účel zajistit, aby tento vliv byl v obou ramenech studií podobný. Pozitivní vliv na hojení píštělí v obou ramenech studie má také počáteční ošetření píštělí – kyretáž píštěle, chirurgická drenáž a uzavření interních ústí.

Primární cílový parametr této studie byl přísnější oproti jiným studiím týkajícím se terapie perianálních píštělí u CD – obvyklými parametry bývají dosažení odpovědi či kompletní odpovědi (tzn. ≥ 50 % nebo 100 % redukce počtu drénujících píštělí).

Studie Panés J. et al, 2018

Zabývá se dlouhodobou účinností a bezpečností terapie PACN kmenovými buňkami, jedná se o dlouhodobější výstupy studie ADMIRE-CD popsané výše. Tato práce popisuje mj. výsledky primárního cílového parametru studie ADMIRE-CD (kombinovaná remise) v 52. týdnu po aplikaci kmenových buněk – kombinovaná remise byla udržena u signifikantně vyššího procenta pacientů léčených darvadstrocelem oproti placebo, a to jak v mITT populaci (56,3 % vs. 38,6 %), tak i v PP populaci (57 % vs. 39,3 %).

Během prodloužení studie ADMIRE-CD do 52. týdne nebyla pozorována žádná nová bezpečnostní rizika.

Za určitou limitaci považuje Ústav prozatím pouze roční výsledky po aplikaci eASC, dlouhodobý efekt této terapie je tedy prozatím nejasný.

Za další limitaci lze považovat chybějící údaje o vlivu léčby na kvalitu života pacientů – ta prozatím nebyla v klinickém hodnocení sledována. Ve studii ADMIRE-CD byl sledován jako sekundární cíl mj. také index aktivity PACN, ten však, přestože se jedná o „patient-reported outcome“, neobsahuje údaje o kvalitě života.

Lze očekávat, že v budoucnu budou uvedené limitace odstraněny – probíhá další klinická studie ADMIRE-CD II a dle informací předkladatele byl zřízen celosvětový registr sledující pacienty léčené darvadstrocelem (registr „INSPIRE“).

V lednu 2019 bylo vydáno hodnocení agentury NICE (National Institute for Health and Care Excellence), ve kterém darvadstrocel nebyl doporučen pro úhradu v běžné klinické praxi. Výtky agentury směřovaly zejména vůči dle názoru NICE pouze mírnému pozitivnímu efektu darvadstrocelu na hojení píštělí ve srovnání s placebem a dále vůči poměrně vysokému procentu relabujících pacientů během prvního roku po aplikaci, a to v obou ramenech studie (50,8 % u darvadstrocelu, 59,6 % u placebo, resp. standardní léčby bez přidání darvadstrocelu) - dle NICE je nejasné, jak dlouho bude pozitivní vliv léčby darvadstrocelem přetrvávat.

3.4.2 Údaje z klinické praxe

Údaje z klinické praxe nebyly předloženy.

3.4.3 Limitace klinické evidence

Za určitou limitaci považuje Ústav prozatím pouze roční výsledky po aplikaci eASC, dlouhodobý efekt této terapie je tedy prozatím nejasný.

Za další limitaci lze považovat chybějící údaje o vlivu léčby na kvalitu života pacientů – ta prozatím nebyla v klinickém hodnocení sledována. Ve studii ADMIRE-CD byl sledován jako sekundární cíl mj. také index aktivity PACN, ten však, přestože se jedná o „patient-reported outcome“, neobsahuje údaje o kvalitě života.

Lze očekávat, že v budoucnu budou uvedené limitace odstraněny – probíhá další klinická studie ADMIRE-CD II a dle informací předkladatele byl zřízen celosvětový registr sledující pacienty léčené darvadstrocelem (registr „INSPIRE“).

4 STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Kód SÚKL	Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Předpokládaná výše konečné úhrady (Kč)*
0222848	ALOFISEL	5X10 ⁶ BUNĚK/ML INJ SUS 4X6ML	1697850 Kč

*vychází z ceny pro konečného spotřebitele uvedené předkladatelem podnětu

5 HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

5.1 Nákladová efektivita

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy nákladové efektivity. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Cíl analýzy	prokázání nákladové efektivity LP ALOFISEL v indikaci léčba komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní/mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí	ANO
Hodnocená intervence	Darvadstrocel v kombinaci se SoC	ANO
Komparátor	terapeutický mix (SoC)	ANO
Farmakoeconomický model	Semi-Markov model	ANO
Perspektiva	plátce - zdravotních pojišťoven ČR	ANO
Cílová populace	dospělí ve věku 18 let a starší s neaktivní nebo mírně aktivní lumenální Crohnovou chorobou definovanou s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 nebo méně, kteří trpí komplexními perianálními píštělemi refrakterními na léčbu antibiotiky nebo na imunomodulační či biologickou léčbu	ANO
Časový horizont	Celoživotní (40 let)	ANO
Typ hodnocení (parametr přínosu)	<i>cost-utility analysis</i> (QALY)	ANO
Údaje o účinnosti a bezpečnosti	ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016), Stanovisko mezinárodních expertů	ANO
Údaje o kvalitě života	Studie „vignette“ Longworth et al. 2019	ANO
Náklady	přímé náklady	ANO
Diskontní sazba	3 %	ANO
Výsledek (základní scénář)*	2 051 112 Kč/QALY	ANO
Jednocestná analýza senzitivity	1,1 až 7,1 mil. Kč/QALY	ANO

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Probabilistická analýza senzitivity	15,6 %	ANO

*prezentovaný výsledek nezohledňuje navrženou limitaci nákladů na hodnocený léčivý přípravek předloženou v režimu obchodního tajemství

- Stanovisko Ústavu:

5.1.1 Farmakoekonomický model a základní nastavení analýzy

Předkladatel pro potřeby analýzy nákladové efektivity adaptoval zdravotně-ekonomický model, který byl předložen zahraničním agenturám, na podmínky ČR. Model umožňuje projekci výsledků klinických studií v léčbě komplexních perianálních píštělí u dospělých pacientů s neaktivní/mírně aktivní Crohnovou chorobou a zároveň je s jeho pomocí možné kombinovat klinické výsledky s údaji o kvalitě života pacientů a náklady na jejich léčbu, přičemž uvažuje stavy (stav remise, stav chronické symptomatické píštěle, stav chirurgického zákroku ve smyslu stomie, stav chirurgického zákroku ve smyslu proktomie, stav smrti), které mohou být považovány za klíčové v průběhu daného onemocnění.

Ústav z těchto důvodů použití popsaného modelu akceptuje.

Analýza typu *cost-utility* s parametrem přínosu QALY byla realizována z perspektivy plátce zdravotní péče s uplatněním 3 % diskontní sazby. Diskontní sazba byla jedním ze vstupů jednocestné analýzy senzitivity.

Ústav uvádí, že základní nastavení analýzy bylo zvoleno správně a odpovídá metodice Ústavu SP-CAU-028.

5.1.2 Komparátor

Předkladatel v analýze nákladové efektivity hodnotil darvadstrocel v kombinaci se SoC oproti samotné SoC. Vzhledem k tomu, že léčba komplexních perianálních píštělí vyžaduje kombinaci farmakoterapie a chirurgické léčby, byl v rámci analýzy nákladové efektivity uvažován jako SoC terapeutický mix. Ten byl sestaven na základě údajů ADMIRE-CD pro iniciální léčbu. Dále byl uvažován terapeutický mix pro další fáze léčby, který byl sestaven na základě interview s mezinárodními klinickými experty a upraven na základě Stanoviska odborníků pro ČR.

K zastoupení jednotlivých modalit v terapeutickém mixu spotřebované lékařské péče a výkonů v ČR se vyjádřila Česká gastroenterologická společnost ve svém stanovisku, které Ústavu předložil dne 2. 10. 2019 předkladatel. Ze stanoviska vyplývá, že přesné schéma léčby předmětného onemocnění v ČR není k dispozici a odborná společnost proto doporučuje vycházet ze stanoviska mezinárodního týmu expertů poskytnutých předkladatelem, jelikož je lze v hrubých obrysech považovat za srovnatelné s podmínkami ČR.

Ústav proto považuje zvolený komparátor a nastavení následné léčby za relevantní pro účely analýzy nákladové efektivity.

5.1.3 Cílová populace

Cílovou populaci tvořili pacienti ve věku 18 let a starší, s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou chorobou definovanou s indexem aktivity Crohnovy choroby (CDAI) 220 nebo méně, kteří trpěli komplexními perianálními píštělemi refrakterními na léčbu antibiotiky nebo na imunomodulační či biologickou léčbu. Definovaná cílová populace, resp. její charakteristiky vstupující do farmakoekonomického modelu, se shodují s populací sledovanou v podkladové studii ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016).

Populace definovaná v navrhovaném indikačním omezení se od populace vstupující do farmakoekonomického hodnocení mírně odlišuje, a to v podmínce předchozí léčby, kdy v navrhovaném indikačním omezení je uvedena podmínka, že pacienti nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu (např. drenáž).

Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek ALOFISEL zatím není uveden v doporučených postupech ČR, Ústav se na vhodnou populaci pacientů, kteří by mohli být léčivým přípravkem ALOFISEL léčeni v ČR dotazoval České gastroenterologické společnosti. Ta ve svém vyjádření ze dne 3. 5. 2019 uvedla, že ALOFISEL bude alternativou stávajících chirurgických postupů, které zahrnují lalokovou plastiku (advancement flap), intersfinkterický podvaz píštěle (LIFT) a výjimečně aplikaci tkáňových zátek, nebo lepidel. ALOFISEL by podle vyjádření odborné společnosti měl být použit v situaci, kdy uvedené metody selžou, nebo jejich použití není vhodné. Přípravek ALOFISEL by stejně jako chirurgické metody neměl nahrazovat medikamentózní léčbu, ale měl by se s ní kombinovat.

Dne 2. 10. 2019 bylo Ústavu doručeno doplnění výše uvedeného stanoviska České gastroenterologické společnosti, ve kterém upřesňuje, že výše uvedené zařazení do linie léčby se vztahuje spíše pro případ, kdy by byl předmětný přípravek hrazen na základě ustanovení § 16 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“). Odborná společnost však očekává, že poté, co bude přípravku stanovena trvalá úhrada, se jeho postavení v klinické praxi změní a bude pacientům poskytován v souladu s podmínkami úhrady, které byly navrženy na základě konsenzu odborníků ze dne 25. 2. 2019.

Ačkoli jsou navržené podmínky úhrady, a tedy cílová populace, užší než populace sledovaná v klinické studii, odborná společnost doplňuje, že podstatná část pacientů ve studii užívala více než jeden typ předchozí terapie a nedomnívá se proto, že by tato skutečnost měla mít vliv na výsledky léčby.

Ústav na základě výše uvedeného považuje rozsah cílové populace za akceptovatelný.

5.1.4 Časový horizont

Zvolený celoživotní časový horizont (40 let) je s ohledem na charakter a průběh daného onemocnění akceptovatelný. V analýze senzitivity byla použita délka modelace 20 a 60 let.

5.1.5 Zdrojová data analýzy

Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje o účinnosti a bezpečnosti darvadstrocelu v kombinaci se SoC v porovnání se samotnou SoC u cílové populace pacientů v léčbě komplexních píštělí u Crohnovy choroby pocházely z ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016). Tato studie je detailně popsána v části „*Posouzení terapeutické zaměnitelnosti*“.

Ústav údaje o účinnosti hodnocené a komparované intervence pocházející ze studie ADMIRE-CD (Panés J. et al, 2016) akceptuje.

V analýze nákladové efektivity, která byla předložena Ústavu, je uvedeno, že údaje týkající se přechodových pravděpodobností, včetně podrobností výpočtu a všech nastavení modelu, jsou součástí plného originálního technického reportu. Tento report byl Ústavu doručen dne 2. 10. 2019 v rámci odpovědi na výzvu k doplnění poskytnutých podkladů.

V základním scénáři byla pro extrapolaci parametru čas do remise na základě AIC a BIC kritérií a názoru klinických expertů zvolena Gompertzova funkce, která predikuje, že pravděpodobnost remise se časem blíží nule (z tohoto důvodu nebyla vybrána generalizovaná gama funkce, podle které by všichni pacienti časem dosáhli remise).

Pro parametr čas do relapsu byla podle shodných kritérií za nejvhodnější zvolena Gompertzova funkce, která predikuje, že pacienti v remisi delší než 2 roky mají pravděpodobnost relapsu 0. Tento předpoklad opět podpořil názor klinických expertů.

Ústav uvádí, že tyto předpoklady pro základní scénář lze považovat za akceptovatelné, nicméně v analýze senzitivity postrádá scénář s vyhodnocením vlivu jednotlivých parametrických funkcí na výsledek analýzy, což považuje za nedostatek analýzy. Ústav zdůrazňuje, že vzhledem k absenci dlouhodobých dat o účinnosti je nutné považovat uvažovanou extrapolaci dat za potencionální zdroj nejistoty, jelikož není možné s jistotou předpokládat, že při remisi delší než 2 roky nastane fáze *plateau*. Ústav připomíná, že během jednoho roku léčby u více než 50 % pacientů, u kterých byla zaznamenána remise, došlo k relapsu, a to v obou ramenech léčby, dlouhodobý přínos léčby je tedy nejistý. Vzhledem k validaci metody extrapolace klinickými experty však Ústav zvolený přístup akceptuje.

Co se týče relativní účinnosti záchranné terapie, pak z předloženého reportu vyplývá, že vzhledem k nedostatečným datům vychází tato účinnost ze stanoviska klinických expertů. Tyto parametry (*Relapse HR salvage therapy vs SoC a Remission HR salvage therapy vs SoC*) Ústav proto považuje za další zdroj nejistoty analýzy nákladové efektivity. Z předložené analýzy senzitivity navíc vyplývá, že tyto parametry mají nezanedbatelný vliv na výsledek analýzy.

Údaje o kvalitě života

Předkladatel uvedl, že studie ADMIRE nezahrnovala měřítka kvality života související se zdravím (HRQoL), a proto byla provedena studie „vignette“ Longworth et al. 2019 za účelem zjištění utilit u jednotlivých zdravotních stavů. V rámci této analýzy byly provedeny dva samostatné průzkumy - jeden byl založen na reprezentativním vzorku obecné britské populace a druhý na populaci s CD. V základním scénáři byla použita data zjištěná u obecné britské populace. Data zjištěná u populace s CD byla dle předkladatele použita v rámci analýzy scénářů. Z výsledků a analýzy senzitivity vyplývá, že vlivem použití dat o utilitě zjištěné u populace s CD je výsledný ICER mírně vyšší.

Ústav údaje o kvalitě života pacientů s CD pocházející ze studie „vignette“ Longworth et al. 2019, akceptuje.

5.1.6 Náklady (*costing*)

V souladu se zvolenou perspektivou plátce předkladatel v analýze nákladové efektivity uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii, administraci, management

nežádoucích účinků, monitoring, návštěvy lékaře, diagnostiku, terapii následných linií. Údaje o čerpání péče (*resource use*) pocházely z klinické studie ADMIRE-CD a stanoviska mezinárodních expertů. Rozsah zahrnutých nákladů komentuje ve stanovisku ze dne 2. 10. 2019 rovněž odborná společnost a považuje je za relevantní a odpovídající klinické praxi ČR. Jednotkové náklady předkladatel převzal z platného Seznamu hrazených léčivých přípravků (SCAU190901) a platné legislativy. Náklady na ALOFISEL vycházely z navržené úhrady ve výši 1 697 850 Kč/balení. Ústav při ověřování nákladů zjistil pouze drobné odchylky od skutečného stavu (u nákladů dle DRG chybí započtení nákladů ze sloupce AMAT - tedy nákladů na spotřebovaný materiál). Vzhledem k minimálnímu vlivu na výsledek analýzy však tento nedostatek nepovažuje za významný.

Ústav uvádí, že akceptuje předkladatelem uvažované náklady.

Ústavu nebyla doručena vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a Všeobecné zdravotní pojišťovny, která potvrzují, že dohoda o limitaci nákladů, kterou předkladatel uvažuje v alternativních scénářích analýzy nákladové efektivity předložených v režimu obchodního tajemství, byla uzavřena.

Ústav proto pro hodnocení nákladové efektivity hodnocené intervence považuje za relevantní scénáře bez limitace nákladů.

5.1.7 Výsledek

Předložená analýza nákladové efektivity ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 2,05 mil. Kč/QALY. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů považuje za relevantní.

Výsledek alternativního scénáře (analýzy předložené dne 2. 10. 2019) vycházející z návrhu limitace nákladů a označený za obchodní tajemství leží pod hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY. Ústav tento scénář z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní pro hodnocení nákladové efektivity.

Ústav konstatuje, že výsledek základního scénáře ve výši 2,05 mil. Kč/QALY leží nad hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY.

5.1.8 Nejistota a analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením nákladové efektivity léčivého přípravku ALOFISEL předkladatel doložil jednocestnou a probablistickou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity předkladatel testoval vliv většiny parametrů, které mohou mít významný vliv na výsledek přeloženého hodnocení nákladové efektivity. Ústav v předložené analýze senzitivity postrádá vyhodnocení vlivu nákladů na hodnocenou intervenci a dále vyhodnocení výběru parametrické křivky pro extrapolaci dat.

Analýza senzitivity prokázala významnou citlivost analýzy na parametr účinnosti *Relapse HR Cx601 vs SoC a Remission HR Cx601 vs SoC*, kde pro testování vlivu byl použit jejich interval spolehlivosti. Rozpětí výsledného ICER je v tomto případě široké (1,1 až 7,1 mil. Kč/QALY, resp. 1,4 až 3,4 mil. Kč/QALY).

V rámci pravděpodobnostní analýzy senzitivity předkladatel představil graf *cost-effectiveness plot* (CEP) a křivku *cost-effectiveness acceptability curve* (CEAC). Z předložené CEAC vyplynulo, že při

nastavení hranice na akceptovatelnou hodnotu 1,2 mil. Kč/QALY lze léčivý přípravek ALOFISEL považovat za nákladově efektivní s pravděpodobností 15,6 %.

5.1.9 Limitace analýzy

Ústav uvádí, že za určitou limitaci předložené analýzy považuje chybějící vyhodnocení vlivu způsobu extrapolace času do remise a času do progresu. Není tak možné vyhodnotit vliv těchto parametrů na výsledek analýzy nákladové efektivity. Jak však Ústav uvedl výše, na základě stanoviska mezinárodního panelu expertů v základním scénáři Gompertzovu funkci akceptuje.

5.1.10 Závěr

V předložené analýze nákladové efektivity předkladatel srovnával náklady a přínosy léčivého přípravku ALOFISEL v kombinaci se SoC v porovnání se samotným SoC v léčbě komplexních perianálních píštělí u pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí v podmínkách České republiky.

Na základě výše uvedeného Ústav považuje výsledek analýzy nákladové efektivity za relevantní a konstatuje, že léčivý přípravek ALOFISEL nelze v předmětné indikaci u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci, neboť překračuje Ústavem akceptovanou hranici ve výši 1,2 mil. Kč/QALY.

Výsledek alternativního scénáře (analýzy předložené dne 2. 10. 2019) vycházející z předkladatelova návrhu limitace nákladů leží pod Ústavem akceptovatelnou hranicí ve výši 1,2 mil. Kč/QALY. Ústav tento scénář z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní pro hodnocení nákladové efektivity.

Ústav dále uvádí, že v případě uzavření dohody o limitaci nákladů, jak předkladatel navrhuje a předložil v režimu obchodního tajemství, by bylo možné léčivý přípravek ALOFISEL považovat za nákladově efektivní intervenci, jelikož výsledek leží pod hranicí 1,2 mil. Kč/QALY.

Na základě výše uvedeného LP ALOFISEL nelze v předmětné indikaci a u zvolené cílové populace považovat za nákladově efektivní intervenci.

5.2 Analýza dopadu na rozpočet

Níže Ústav shrnuje základní parametry předložené analýzy dopadu na rozpočet. Podrobné informace včetně výsledků hodnocení, případně označení relevantních scénářů, jsou uvedeny v textu v části „Stanovisko Ústavu“.

- Shrnutí základních parametrů předložené analýzy

Parametr	Popis parametru	Splnění požadavků na hodnocení
Hodnocená intervence	Darvadstrocel v kombinaci se SoC	ANO
Komparátor	SoC (terapeutický mix shodný s NEF)	ANO
Zdroj údajů o počtu pacientů	Jarkovský et al. 2017, Panes et al. 2018, stanovisko OS	ANO
Náklady	přímé (shodné jako v NEF)	ANO
Výsledek (základní scénář)	17,2 až 138,2 mil. Kč v prvním až pátém roce	NE
Výsledek (alternativní scénář)	19,7 až 158,9 mil. Kč v prvním až pátém roce	ANO*
Rok	1 2 3 4 5	
Počet pacientů léčených hodnocenou intervencí	10 24 48 65 82	
Penetrace na trh*	13,1 % 30,37 % 58,66 % 76,72 % 93,47 %	
Dopad na rozpočet (mil. Kč)**	19,7 47,1 94,0 126,6 158,9	
Minimum (mil. Kč)	4,06 27,57 67,96 95,92 123,63	
Maximum (mil. Kč)	41,17 81,88 110,20 138,30 143,87	

*Penetrace na trh je již zohledněna v počtech pacientů léčených danou terapií

**prezentovaný výsledek nezohledňuje navrženou limitaci nákladů na hodnocený léčivý přípravek předloženou v režimu obchodního tajemství

- Stanovisko Ústavu:

5.2.1 Počty pacientů

Ústav akceptuje postup odhadu velikosti cílové populace na základě epidemiologických údajů (ČSÚ, Jarkovský et al. 2017) a vyjádření jednoho referenčního centra, a to především s ohledem na skutečnost, že celkový odhad skutečně léčených pacientů byl potvrzen odbornou společností. Ústav však uvádí, že prevalenci CD v ČR v prvním roce autor převzal z citované studie pro rok 2015. Z publikace ale vyplývá, že celková penetrace CD v ČR mezi roky 2007 a 2015 významně stoupla (resp. mezi rokem 2007 až 2013, pro roky 2014 a 2015 byla v publikaci penetrace dopočítána). Ústav se proto domnívá, že celková penetrace CD v prvním a následných letech BIA by měla být uvažována vyšší. Autor na základě epidemiologických údajů uvažoval, že každý rok dojde k navýšení celkového počtu pacientů o 3,55 %. Ústav na základě těchto informací předpokládá, že v prvním roce by celkem mohlo být léčeno namísto 76 pacientů 88 pacientů (v následujících letech potom 91, 94, 97, 100).

Penetraci léčivého přípravku ALOFISEL na trh předkladatel odhadl na 13,1 až 93,5 % v prvním až pátém roce.

Ústav míru penetrace a způsob výpočtu počtu skutečně léčených pacientů považuje především s ohledem na vyjádření OS za akceptovatelný, nicméně dodává, že vzhledem k použití neaktuální vstupní hodnoty penetrace CD v ČR provedl vlastní přepočtení počtu skutečně léčených pacientů.

5.2.2 Komparátor

Ústav považuje zvolený terapeutický mix za relevantní komparátor pro analýzu dopadu do rozpočtu.

5.2.3 Náklady a jejich kalkulace

V souladu se zvolenou perspektivou plátce předkladatel v analýze dopadu na rozpočet uvažoval pouze přímé náklady. Jednalo se o náklady na farmakoterapii, administraci, management nežádoucích účinků, monitoring, návštěvy lékaře, diagnostiku, terapii následných linií. Náklady na ALOFISEL vycházely z navržené úhrady ve výši 1 697 850 Kč/balení. Struktura a výše nákladů byly totožné jako v analýze nákladové efektivity.

Ústav uvádí, že akceptuje předkladatelem uvažované náklady.

Ústavu nebyla doručena vyjádření Svazu zdravotních pojišťoven a Všeobecné zdravotní pojišťovny, která potvrzují, že dohoda o limitaci nákladů, kterou předkladatel uvažuje v alternativních scénářích dopadu na rozpočet předložených v režimu obchodního tajemství, byla uzavřena.

Ústav proto pro hodnocení dopadu na rozpočet hodnocené intervence považuje za relevantní scénáře bez limitace nákladů.

5.2.4 Výsledek

Předložená analýza dopadu na rozpočet ukazovala výsledek základního scénáře ve výši 17,2 až 138,2 mil. Kč v prvním až pátém roce. Ústav tento výsledek z výše uvedených důvodů nepovažuje za relevantní.

Jak již Ústav uvedl výše, na základě předložených epidemiologických údajů lze očekávat, že celkový počet pacientů v prvním až pátém roce BIA bude vyšší (88 až 100), počet pacientů léčených LP ALOFISEL by při zachované penetraci byl 12 až 93. Tento odhad odpovídá scénáři v analýze senzitivity, kde je uvažovaný 15 % nárůst počtu pacientů. V tomto případě dosahuje dopad na rozpočet výše 19,7 až 158,9 mil. Kč

Ústav konstatuje, že výsledek Ústavem preferovaného scénáře předpovídá dopad na rozpočet ve výši 19,7 až 158,9 mil. Kč v prvním až pátém roce.

5.2.5 Analýza senzitivity

Pro kvantifikaci nejistoty spjaté s hodnocením dopadu na rozpočet LP ALOFISEL předkladatel přeložil jednocestnou analýzu senzitivity.

V jednocestné analýze senzitivity předkladatel testoval vliv všech parametrů, které mohou významně ovlivnit výsledek přeloženého hodnocení dopadu na rozpočet.

Ústav uvádí, že na základě výsledků předložené analýzy senzitivity lze konstatovat, že nejistota spojená s hodnocením dopadu na rozpočet LP ALOFISEL byla v dostatečné míře diskutována.

5.2.6 Závěr

V předložené analýze předkladatel odhadoval dopad do rozpočtu při vstupu LP ALOFISEL do systému veřejného zdravotního pojištění v ČR.

Na základě relevantního scénáře předloženého v rámci analýzy senzitivity lze předpokládat, že v následujícím pěti letech bude léčivým přípravkem léčeno 12 až 94 pacientů, což bude mít za

následek dopad na rozpočet veřejného zdravotního pojištění ve výši 19,7 až 158,9 mil Kč v prvním až pátém roce. Ústav kalkulovaný dopad na rozpočet považuje za očekávatelný.

6 PODMÍNKY ÚHRADY

6.1 Předkladatelem navrhované podmínky úhrady

ALOFISEL je hrazen v léčbě komplexních perianálních píštělí s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí u dospělých pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí, u kterých píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu. Chirurgická léčba zahrnuje lokální chirurgickou léčbu, jako je např. drenáž. Tento přípravek je aplikován v jedné dávce jednou za život pacienta do stejných perianálních píštělí.

ALOFISEL je hrazen na specializovaných pracovištích – centrech specializujících se na léčbu komplexních píštělí v souvislosti s Crohnovou nemocí, a to konkrétně na následujících pracovištích:

- FN Hradec Králové
- Nemocnice Hořovice
- ISCARE
- FN Brno
- FN Olomouc

6.2 Ústavem navrhované podmínky úhrady

S ohledem na nesplnění podmínky účelné terapeutické intervence (neprokázání nákladové efektivity) navrhuje Ústav LP ALOFISEL úhradu nestanovit.

Ústav pro úplnost uvádí návrh podmínek úhrady, které by byly navrženy, pokud by byla nákladová efektivita předmětného léčivého přípravku prokázána:

„S

P: ALOFISEL je hrazen v léčbě komplexních perianálních píštělí s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí u dospělých pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní lumenální Crohnovou nemocí, u kterých píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu. Chirurgická léčba zahrnuje lokální chirurgické ošetření píštěle, jako je např. drenáž. Tento přípravek je aplikován v jedné dávce jednou za život pacienta do stejných perianálních píštělí.“

6.3 Odůvodnění podmínek úhrady

Vykazovací limit:

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 10 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav nenavrhuje stanovit předmětnému léčivému přípravku preskripční omezení, protože podmínka úhrady „S“ při omezení léčby na specializovaná pracoviště již zaručuje požadovanou kvalitu preskripce, a navíc je velmi málo pravděpodobné, že by v těchto centrech předepisoval uvedený přípravek jiný lékař než specialista v terapii daného onemocnění.

Podmínky úhrady byly navrženy rovněž s ohledem na podmínky úhrady léčivých přípravků pro biologickou léčbu používaných pro obdobnou skupinu pacientů, tj. biologických léků používaných v terapii Crohnovy nemoci, aby tak byla zachována konzistentnost výstupů Ústavu (úhrada všech příslušných biologik je omezena symbolem „S“ a symbolem „P“ s odpovídajícím zněním indikačního omezení).

Indikační omezení:

Populace pacientů dle navrhovaného indikačního omezení je v souladu s populací pacientů, u které byla účinnost a bezpečnost darvadstrocelu prokázána ve studii ADMIRE-CD 6. Navržené indikační omezení je také v souladu se zněním platného SPC léčivého přípravku ALOFISEL a návrhem předkladatele podnětu.

Ústav navrhuje omezit aplikaci léčivého přípravku ALOFISEL pouze pro píštěle s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí, protože právě pro takovouto píštěl je balení přípravku ALOFISEL postačující – dle SPC přípravku je třeba k léčbě až dvou interních otvorů a až tří externích otvorů podat celý obsah 4 injekčních lahviček.

Pojem „chirurgická léčba“ uvedený v textu indikačního omezení znamená chirurgické ošetření zánětlivých lézí (tzn. drenáž/incize abscesových ložisek a sekundárních traktů/kyretáž/aplikace seton-drénů), což je v souladu s platným SPC LP ALOFISEL i s podmínkami registrační studie („podmínkou pro účast bylo, že pacienti podstoupili drenáž komplexních perianálních píštělí...“). Předchozí provedení zákroků vedoucích k eradikaci píštěle (flap, LIFT) nebo střevních operací (zákroky typu trvalá stomie/prokterotomie) možnost budoucí aplikace přípravku ALOFISEL nevylučuje.

Omezení aplikace přípravku na jednu dávku jednou za život pacienta do stejných perianálních píštělí navrhuje Ústav ponechat dle návrhu předkladatele, a to zejména z důvodu prozatím omezených zkušeností s opakovaným podáváním přípravku.

7 ZÁVĚR HODNOCENÍ PODNĚTU

7.1 Shrnutí

Na základě podkladů shromážděných v tomto hodnocení podnětu Ústav vyhodnotil použití LPMT ALOFISEL v terapii PACN s píštělemi za nesplňující podmínky účelné terapeutické intervence (neboť překračuje Ústavem akceptovanou hranici ve výši 1,2 mil. Kč/QALY). Ústav proto navrhuje úhradu v této indikaci předmětnému LPMT ALOFISEL nepřiznat, neboť nesplňuje podmínky účelné terapeutické intervence.

V případě, kdy Ústav obdrží vyjádření zdravotních pojišťoven, že s předkladatelem byla uzavřena dohoda o snížení nákladů, bude možné v další fázi přistoupit ex offo k vydání návrhu opatření obecné povahy o stanovení výše a podmínek úhrady z veřejného zdravotního pojištění léčivého přípravku ALOFISEL.

8 PŘÍLOHA 1: REFERENCE

1. SPC léčivého přípravku. Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [online]. Česká republika: SÚKL, 2019 [cit. 2019-05-13]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
2. DDD_DLE_WHO_darvadstrocelum nestanovena, dostupné z: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

3. Šerclová et al., Doporučené postupy chirurgické léčby pacientů s idiopatickými střevními záněty – 2. část: Crohnova nemoc, Čas. Gastroent Hepatol 2015; 69(3): str.: 223 – 238; doi: 10.14745/amgh2015223.
4. Dle zdroje: Panés J., Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2017 Nov; 14 (11): 652–664, dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/crohnova-nemoc/detail/perianalni-fistulujici-crohnova-nemoc-patogeneze-diagnostika-a-terapie-8397>, doi: 10.1038/nrgastro.2017.104, online 12. 12. 2017.
5. Lukáš M., Bortlík M.; Adalimumab v léčbě perianálních píštělí u Crohnovy nemoci, Komentovaný referát k post hoc analýze studií CHARM a ADHERE, čas. Remedia 2009; 19: 376–380.
6. Panés J. et al.; Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial; Lancet 2016; 388: 1281–90; Published Online July 28, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)
7. NICE, Appraisal consultation document, Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease, 2018.
8. Panés J. et al.; Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease; Gastroenterology 2018; 154: 1334–1342; <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.020>.
9. NICE, Darvadstrocel for treating complex perianal fistulas in Crohn's disease; Technology appraisal guidance; Published: 9 January 2019; nice.org.uk/guidance/ta556
10. Gionchetti P. et al.; 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations; Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 135–149; doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169; Advance Access publication September 22, 2016; ECCO Guideline/Consensus Paper.
11. Odborné stanovisko České gastroenterologické společnosti ČLS JEP ze dne 3. 5. 2019 ke správnímu řízení SUKLS91207/2019.
12. Odborné stanovisko České gastroenterologické společnosti ČLS JEP ze dne 10. 9. 2019 ke správnímu řízení SUKLS91207/2019.

Sekce cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Č.j.:
4570/2020

V Praze dne
17. 1. 2020

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna
IČ: 47672234
Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava - Vítkovice CZE

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, poj. a stav.
IČ: 47114321
Roškotova 1225/1, 140 21 Praha 4 CZE

RBP, zdravotní pojišťovna
IČ: 47673036
Michálkovicová 967/108, 710 00 Ostrava CZE

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky
IČ: 47114975
Drahobejlova 1404/4, 190 03 Praha CZE

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda
IČ: 46354182
Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav CZE

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky
IČ: 47114304
Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 CZE

Zastoupené Ing. Marcelou Malinovou

Vyjádření k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy vydaném dne 18. 12. 2019, sp. zn. SUKLS91207/2019

Dovolujeme si upozornit na skutečnosti uvedené v hodnocení, na základě kterých nesouhlasíme s hodnocením Státního ústavu pro kontrolu léčiv LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy.

1. Podle hodnocení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav) ve studii ADMIRE - CD dosáhlo primárního cílového parametru kombinované remise ve 24. týdnu oproti pacientům s placebem: v ITT populaci 50 % vs. 34 %, v mITT populaci 51 % vs. 36 %. Účinek ALOFISELU s odečtením spontánního uzavření píštěle (po předchozím chirurgickém ošetření) vychází na 15 – 16 %.

2. Z dlouhodobějších výstupů ze studie ADMIRE – CD vyplynulo, že kombinovanou remisi v 52. týdnu udrželo ve srovnání s placebem v mITT populaci 56,3 % vs. 38,6 %, v PP populaci 57 % vs. 39,3 %. Z uvedených informací vyplývá, že po 52 týdnech od aplikace má benefit z léčby nejvýše 30 % pacientů (a to včetně pacientů se spontánním uzavřením píštěle).
3. Za určitou limitaci považuje Ústav prozatím pouze roční výsledky po aplikaci eASC, dlouhodobý efekt této terapie je tedy prozatím nejasný. Tuto skutečnost potvrdilo i hodnocení NICE v roce 2019. I přes tuto skutečnost Ústav akceptoval v základním scénáři horizont 40 let. Přitom není jasné, jak se míra odpovědi po 52. týdnech dál snižuje.
4. Ústav nekonzistentně uvádí nutnost podávání konkomitantní především biologické léčby Crohnovy choroby v době podání předmětného přípravku. Pro udržení nízké aktivity choroby, která je podmínkou dosažení odpovědi na léčbu eASC, je nezbytné i v době mírné aktivity onemocnění a zároveň v době podání předmětného přípravku pokračovat v podávání biologické léčby. Žádáme Ústav, aby podávání biologické léčby v době aplikace eASC v hodnocení jasně uvedl.
5. K hodnocení nákladové efektivity předložil žadatel alternativní scénář vycházející z návrhu limitace nákladů označený za obchodní tajemství. Ústav označil výsledek tohoto scénáře za nákladově efektivní, s čímž nesouhlasíme. Výsledek hodnocení tohoto scénáře neleží pod hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY a v analýze senzitivity pro tento scénář nebyla potvrzena nákladová efektivita (PSA < 50 %).
6. I přes závěr Ústavu, že držitel pro předmětný přípravek nepředložil podklady dostatečné pro stanovení úhrady, Ústav podmínky úhrady navrhl. S návrhem znění však nesouhlasíme. Do znění indikačního omezení navrhujeme doplnit časové období, jak dlouho musí být pacient ve stadiu neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovy nemoci. Navrhujeme doplnění (na podkladě studií), že v této fázi onemocnění musí pacient setrvávat alespoň 6 měsíců.
Znění podmínek úhrady navrhujeme upravit takto:

S

P: ALOFISEL je hrazen v léčbě komplexních perianálních píštělí s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí u dospělých pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí (**alespoň po dobu 6 měsíců**), u kterých píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu. Chirurgická léčba zahrnuje lokální chirurgické ošetření píštěle, jako je např. drenáž. Tento přípravek je aplikován v jedné dávce jednou za život pacienta do stejných perianálních píštělí.

Žádáme Ústav, aby doplnil hodnocení dle skutečností uvedených výše.

Současně informujeme Ústav o tom, že s držitelem rozhodnutí o registraci jednáme o podmínkách, za kterých by mohl předmětný přípravek vstoupit do systému úhrad.

S pozdravem

Ing. Marcela Malinová (dle plné moci)
Doručovací adresa: *Svaz zdravotních pojišťoven ČR*
Léková komise SZP ČR
Nám. W. Churchilla 2
130 00 Praha 3

VÁŠ DOPIS ZN.:
ZE DNE:
NAŠE ZN.: OLZP/31/2020

VYŘIZUJE: OLZP
TEL.: 952 220 489
E-MAIL: olzp@vzp.cz
DATUM: 20. 1. 2020

**Státní ústav pro kontrolu léčiv
Sekce cenové a úhradové regulace
Šrobárova 48
100 41 Praha 10**

Sdělení k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy vedeném Státním ústavem pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) pod sp. zn. SUKLS91207/2019.

Dne 18. 12. 2019 vydal Ústav hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady léčivého přípravku pro moderní terapii (dále jen „LPMT“) ALOFISEL opatřením obecné povahy, kde vyzval zástupce držitele rozhodnutí o registraci k jednání s plátcí zdravotní péče ve věci uzavření smluv o limitaci rizik.


Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky (dále jen „VZP ČR“) sděluje, že se neztotožňuje se závěry hodnocení Ústavu, a to především z důvodu zásadních pochybností v dlouhodobých přínosech terapie LPMT ALOFISEL.

VZP ČR spatřuje významnou nejistotu v klinických výsledcích studie ADMIRE-CD¹, kdy dochází k drop-out až u 38 % pacientů. Závěrem této studie, kde dochází ke kombinované remisi pouze u necelých 16 % pacientů oproti populaci s placebem, také naznačují velice nízkou a účinnost. Současně nebyla publikována standardizovaná data o kvalitě života pacientů, která jsou obvykle zjišťována pomocí validovaných dotazníků EQ-5D, SF-36 či HUI.

Výše uvedené skutečnosti jsou taktéž shrnuty v nedoporučení^{2,3} National Institute for Health and Care Excellence a National Centre for Pharmacoeconomics of Ireland, kdy nebyly jednoznačně identifikovány dlouhodobé přínosy LPMT ALOFISEL.

Závěrem sdělujeme, že v předložené analýze nákladové efektivity (veřejná část a část dodaná pod obchodním tajemstvím) byly identifikovány zásadní nejednotnosti předložených parametrů, které mohou mít zásadní vliv na výsledky nákladové efektivity.

S ohledem na shora uvedené, VZP ČR neshledává LPMT ALOFISEL jako nákladově efektivní intervenci a žádá Ústav o přehodnocení analýzy nákladové efektivity včetně přínosů léčby LPMT ALOFISEL.


MUDr. Alena Miková
ředitelka Odboru léčiv a zdravotnických prostředků
VZP ČR

¹ Panés J. et al.; Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial; Lancet 2016; 388: 1281–90; Published Online July 28, 2016; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31203-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31203-X)

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/chapter/1-Recommendations>

³ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/07/Summary-Darvadstrocel-23.09.2019.pdf>

Ing. Marcela Malinová
Svaz zdravotních pojišťoven ČR
MuDr. Alena Miková
VZP ČR

Nám. W. Churchilla 2
13000 Praha 3
Orlická 4
13000 Praha 3

Připomínky / ze dne	Sp.zn.	Vyřizuje	Datum
17.1. 2020	SUKLS91207/2019	Bc. Eva Vysekalová	05. 03. 2020
20.1. 2020			

1 Vyjádření k připomínkám Svazu zdravotních pojišťoven ze dne 17. 1. 2020 k hodnocení podnětu ke stanovení výše a podmínek úhrady LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy

Svaz ZP upozorňuje na skutečnosti uvedené v hodnocení, na základě kterých nesouhlasí s hodnocením Státního ústavu pro kontrolu léčiv LPMT ALOFISEL opatřením obecné povahy:

- 1) Podle hodnocení Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen Ústav) ve studii ADMIRE- CD dosáhlo primárního cílového parametru kombinované remise ve 24. týdnu oproti pacientům s placebem: v ITT populaci 50 % vs. 34 %, v mITT populaci 51 % vs. 36 %. Účinek ALOFISELU s odečtením spontánního uzavření píštěle (po předchozím chirurgickém ošetření) vychází na 15 % – 16 %.
- 2) Z dlouhodobějších výstupů ze studie ADMIRE – CD vyplynulo, že kombinovanou remisi v 52. týdnu udrželo ve srovnání s placebem v mITT populaci 56,3 % vs. 38,6 %, v PP populaci 57 % vs. 39,3 %. Z uvedených informací vyplývá, že po 52 týdnech od aplikace má benefit z léčby nejvýše 30 % pacientů (a to včetně pacientů se spontánním uzavřením píštěle).

K těmto připomínkám Ústav uvádí, že v dokumentu [Sdělení k hodnocení_ALOFISEL](#) nerozporuje výsledky registrační studie ADMIRE-CD citované účastníkem Svaz ZP, ale právě s ohledem na tyto výsledky považuje terapeutický přínos přípravku ALOFISEL za prokázaný. Léčivý přípravek ALOFISEL je určen pro pacienty s komplexními píštělemi (PACN), u kterých selhala dostupná farmakoterapie (imunosupresiva, anti-TNF...) – „Alofisel is of value in the treatment of complex anal fistulas that have not responded well to other treatments“^{EPAR} - https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_en.pdf. Jedná se tudíž o specifickou skupinu pacientů, u kterých dostupná farmakologická léčba selhala.

Dle názoru Ústavu lze považovat terapii komplexních píštělí při PACN darvadstrocelem za účinnou a bezpečnou možnost léčby, a to vzhledem ke skutečnosti, že úspěšnost dosažení dlouhodobé remise je u PACN relativně nízká a úspěšnost klasických eradikačních chirurgických metod (flap, LIFT) je obdobná, jako byla úspěšnost darvadstrocelu ve studii ADMIRE-CD (literatura uvádí 40-80 % pro chirurgické zákroky^{3,4}, studie ADMIRE-CD 50-57 % pro darvadstrocel⁶), dále pak i vzhledem ke skutečnosti, že při klasické léčbě dochází po přerušení léčby k relapsu u 60-70 % pacientů⁶, ve studii ADMIRE-CD došlo k relapsu u cca 51 % pacientů v rameni darvadstrocelu⁹.

Ústav dále odkazuje na hodnocení posuzovaného LPMT agenturou EMA, dle které lze účinek eASC (LPMT ALOFISEL) považovat za klinicky významný: „The observed effect size compared to control appears modest but is considered to be clinically meaningful as other treatment

options for fistulas have failed.“ EPAR - https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/alofisel-epar-summary-public_en.pdf

K problematice dlouhodobého benefitu léčby LP ALOFISEL Ústav uvádí, že dle registrační studie ADMIRE-CD se procento pacientů s kombinovanou remisí od 24. týdne do 52. týdne mírně zvýšilo – u skupiny pacientů s ALOFISELEM v MITT populaci z 51 % na 56,3 %, a to i bez další aplikace eASC. Z uvedeného vyplývá, že účinek léčby ALOFISELEM minimálně po tuto dobu přetrvává. Data o účinnosti pro delší časové období nejsou v současné době k dispozici, přičemž k problematice jejich extrapolace se Ústav vyjadřuje v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Ústav shrnuje, že z pohledu účinnosti a vhodnosti použití ALOFISELU v předemtné indikaci neshledal důvody pro nestanovení úhrady. Ústav dále doplňuje, že možnost použití kmenových buněk (allogenních či autologních) v chirurgické léčbě PACN uvádí i aktuálně platné doporučené postupy „ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment“ (Adamina et al. 2019, <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article-abstract/doi/10.1093/ecco-jcc/ijz187/5631809>).

- 3) Dle Svazu ZP Ústav považuje za určitou limitaci prozatím pouze roční výsledky po aplikaci eASC, dlouhodobý efekt této terapie je tedy prozatím nejasný. Tuto skutečnost potvrdilo i hodnocení NICE v roce 2019. I přes tuto skutečnost Ústav akceptoval v základním scénáři horizont 40 let. Přitom není jasné, jak se míra odpovědi po 52. týdnech dál snižuje.

K tomuto bodu Ústav uvádí, že zvolený časový horizont odpovídá charakteru onemocnění (chronické onemocnění), věku pacientů při vstupu do modelu (38 let) a jejich očekávané délce dožití. Zvolený celoživotní časový horizont byl tedy zvolen v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028. Ústav doplňuje, že způsob extrapolace dat v dlouhodobém časovém horizontu byl potvrzen zahraničními klinickými experty, přičemž nejistota plynoucí z nedostatku dat o dlouhodobém efektu léčby byla v souladu s metodikou Ústavu předmětem analýzy senzitivity.

- 4) Dle Svazu ZP Ústav nekonzistentně uvádí nutnost podávání konkomitantní především biologické léčby Crohnovy choroby v době podání předemtného přípravku. Pro udržení nízké aktivity choroby, která je podmínkou dosažení odpovědi na léčbu eASC, je nezbytné i v době mírné aktivity onemocnění a zároveň v době podání předemtného přípravku pokračovat v podávání biologické léčby. Svaz ZP žádá Ústav, aby podávání biologické léčby v době aplikace eASC v hodnocení jasně uvedl.

K tomu Ústav uvádí, že pokud je pro udržení nízké aktivity choroby (přetrvávající dle registrační studie alespoň po dobu 6 měsíců), zapotřebí podávat biologickou léčbu, navržené podmínky úhrady nezakazují možnost jejího podávání, a to jak po dobu 6 měsíců před aplikací eASC, tak i poté. Ústav však nepovažuje za nezbytné (znovu)zahajovat pouze kvůli aplikaci eASC biologickou léčbu u pacientů s absencí lumenální aktivity nemoci, proto nenavrhuje uvádět podmínku konkomitantní biologické léčby zároveň s aplikací eASC v textu indikačního omezení.

Ústav zastává názor, že biologická léčba má vliv zejména na omezení celkové zánětlivé aktivity, zatímco aplikace eASC má za cíl zejména uzavření/hojení píštělových traktů – eASC vykazují imunomodulační a protizánětlivé účinky v místě aplikace, proto Ústav nepovažuje současné podání obou terapií za kolizní (spíše naopak). Ústav dále uvádí, že ve studii ADMIRE-CD byla zvláště vyhodnocena i podskupina pacientů s negativní odpovědí na léčbu anti-TNF a léčbu imunomodulátorem, přičemž u této podskupiny byla účinnost léčby v obou

ramenech nejvyšší, rozdíl mezi rameny pak druhý nejvyšší po podskupině bez jakékoliv z uvedených terapií, proto považuje adekvátně podanou biologickou léčbu za faktor, který může zvýšit pravděpodobnost dosažení remise/resp. uzavření píštěle.

Rovněž Česká gastroenterologická společnost ve svém stanovisku ze dne 3. 5. 2019 k tomuto správnímu řízení uvádí, že „Léčbu kmenovými buňkami je nutné, stejně jako jiné chirurgické metody, kombinovat s řádnou medikamentózní léčbou, kterou nenahrazuje“.

Ústav k tomuto bodu dále doplňuje, že biologická léčba byla rovněž součástí terapeutického mixu uvažovaného v analýze nákladové efektivity, a to v obou ramenech léčby. Tento terapeutický mix byl sestaven na základě stanoviska mezinárodních expertů a jeho platnost pro ČR byla potvrzena rovněž odbornou společností ČR.

- 5) K hodnocení nákladové efektivity předložil žadatel alternativní scénář vycházející z návrhu limitace nákladů označený za obchodní tajemství. Ústav označil výsledek tohoto scénáře za nákladově efektivní, s čímž Svaz ZP nesouhlasí. Výsledek hodnocení tohoto scénáře neleží pod hranicí ochoty platit ve výši 1,2 mil. Kč/QALY a v analýze senzitivity pro tento scénář nebyla potvrzena nákladová efektivita (PSA < 50 %).

K tomu Ústav uvádí, že držitel rozhodnutí o registraci předložil Ústavu dne 19. 1. 2020 jako obchodní tajemství přepracovaný scénář analýzy nákladové efektivity, kde byly uvažovány nižší náklady na LP ALOFSEL (úhrada vychází z jednání s pojišťovnami). V tomto přepracovaném scénáři je výsledek základního scénáře analýzy nákladové efektivity příznivější a intervence je dle PSA nákladově efektivní ve více než 50 % případů.

- 6) I přes závěr Ústavu, že držitel pro předmětný přípravek nepředložil podklady dostatečné pro stanovení úhrady, Ústav podmínky úhrady navrhl. S návrhem znění však Svaz ZP nesouhlasí. Do znění indikačního omezení navrhuje doplnit časové období, jak dlouho musí být pacient ve stadiu neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovy nemoci. Navrhuje doplnění (na podkladě studií), že v této fázi onemocnění musí pacient setrvávat alespoň 6 měsíců.

Znění podmínek úhrady navrhuje upravit takto:

S

P: *ALOFISEL je hrazen v léčbě komplexních perianálních píštělí s počtem max. 2 interních a max. 3 externích ústí u dospělých pacientů s neaktivní nebo mírně aktivní luminální Crohnovou nemocí (alespoň po dobu 6 měsíců), u kterých píštěle nevykazují adekvátní odpověď minimálně na jednu konvenční a biologickou léčbu a alespoň jednu chirurgickou léčbu. Chirurgická léčba zahrnuje lokální chirurgické ošetření píštěle, jako je např. drenáž. Tento přípravek je aplikován v jedné dávce jednou za život pacienta do stejných perianálních píštělí.*

K tomu Ústav uvádí, že do studie ADMIRE-CD (Panes, 2016) byli zařazeni pacienti s mírně aktivní či neaktivní luminální CD po dobu alespoň 6 měsíců. Vzhledem k této skutečnosti považuje Ústav návrh Svazu ZP za opodstatněný a náležitě odůvodněný. Ústav proto navrhuje v případě, že přistoupí ke stanovení úhrady, tuto podmínku uvést do textu indikačního omezení.

Svaz ZP žádá Ústav, aby doplnil hodnocení dle skutečností uvedených výše. Současně Svaz informuje Ústav o tom, že s držitelem rozhodnutí o registraci jedná o podmínkách, za kterých by mohl předmětný přípravek vstoupit do systému úhrad.

2 VYJÁDŘENÍ K PŘIPOMÍNKÁM VŠEOBECNÉ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNY ZE DNE 20. 1. 2020 K HODNOCENÍ PODNĚTU KE STANOVENÍ VÝŠE A PODMÍNEK ÚHRADY LPMT ALOFISEL

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky ve svém vyjádření sděluje, že se neztotožňuje se závěry hodnocení Ústavu, a to především z důvodu zásadních pochybností v dlouhodobých přínosech terapie LPMT ALOFISEL:

- 1) VZP spatřuje významnou nejistotu v klinických výsledcích studie ADMIRE-CD, kdy dochází k drop-out až u 38 % pacientů. Závěry této studie, kde také dochází ke kombinované remisi pouze u necelých 16 % pacientů oproti populaci s placebem, také naznačují velice nízkou účinnost.

K tomu Ústav uvádí, že limitaci vysokého drop-outu pacientů ve studii ADMIRE-CD uvádí i sami autoři registrační studie, včetně komentáře, že i přesto vedlo přisouzení statutu „nonrespondérů těmto pacientům k potvrzení výsledků studie: „LIMITATIONS: 35 %–40 % of patients in each group withdrew before the end of the study (1 year); however, nonresponse imputation after last observation carried forward confirmed the results“.

K námitce týkající se nízké účinnosti (dosažení kombinované remise u 16 % pacientů oproti placebo, resp. SOC) i k absenci údajů o vlivu léčby na kvalitu života a nejasnému dlouhodobému efektu terapie, se Ústav vyjádřil již ve své reakci na podání Svazu ZP (viz výše).

- 2) VZP namítá, že současně nebyla publikována standardizovaná data o kvalitě života pacientů, která jsou obvykle zjišťována pomocí validovaných dotazníků EQ-5D, SF-36 či HUI.

K tomu Ústav uvádí, že v protokolu zdrojové studie účinnosti ADMIRE bylo uvedeno i sledování kvality života metodou IBDQ. V reakci na výzvu k součinnosti nicméně žadatel uvedl, že tyto hodnoty nejsou vhodné pro měření kvality života v souvislosti s píštělemi, ale slouží pouze pro monitoring základního onemocnění (odkazuje na vyjádření EMA, které toto vyjádření potvrzuje). Žadatel dále doplnil, že pro hodnocení kvality života byly použity výsledky ze studie, která byla Ústavu předložena ve fulltextu (Longworth et al. 2019). Jedná se o studii vignette, které se účastnilo 835 účastníků z běžné populace a 162 účastníků s CD. Pro studii byl vytvořen dotazník, kde byly definovány stavy specifické pro pacienty s perianálními píštělemi při CD. Kvalita života byla zjišťována metodou TTO. Data byla rovněž akceptována NICE. Ústav se domnívá, že tento postup v tomto konkrétním případě není v rozporu s metodikou SP-CAU-028 a zvolené údaje o kvalitě života proto považuje za akceptovatelné.

- 3) Účastník řízení VZP dále namítá, že v předložené analýze nákladové efektivity byly identifikovány závažné nejednotnosti předložených parametrů, které mohou mít zásadní vliv a výsledek NEF a žádá o přehodnocení přínosů a nákladové efektivity LPMT ALOFISEL.

K tomu Ústav dodává, že veškeré nejasnosti týkající se vstupních parametrů byly v hodnocení Ústavu dostatečně popsány. Ústav doplňuje, že po metodické stránce byla analýza nákladové efektivity provedena v souladu s metodikou Ústavu SP-CAU-028. Nejistota ohledně výsledku nákladové efektivity byla předmětem analýzy senzitivity a míra

nejistoty byla snížena předložením alternativního scénáře s nižšími náklady. Ústav doplňuje, že za účelem dalšího snížení nejistoty ohledně poměru nákladů a přínosů je možné využít takového nástroje jako je např. dohoda o sdílení rizik.