



# **NEDOSTATKY VE SPRÁVNÍCH ŘÍZENÍCH Z KLINICKÉHO POHLEDU SÚKL**

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Odbor hodnocení zdravotnických technologií

Oddělení hodnocení léčiv

Praha, 25. 10. 2021

## Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

### § 15 odst. 6

Ústav nepřizná úhradu, jde-li o LP a PZLÚ

- a) podpůrné a doplňkové
- b) jejichž používání je z odborného hlediska nevhodné
- c) **nemají dostatečné důkazy o terapeutické účinnosti**
- d) nesplňují podmínky účelné terapeutické intervence, nebo
- e) nedodán závazek k 1PP v RS
- f) LP s možností vydání i bez Rp bez souhlasu stanovení úhrady ze stran POJ



## Proces základního hodnocení klinické části



- 👁 Ne/zařazení do RS
- 👁 Důkazy o účinnosti posuzovaného LČ v rámci populace navržené k úhradě
- 👁 Výběr správného komparátoru
- 👁 Postavení v algoritmu léčby
- 👁 Nejistoty/Limitace

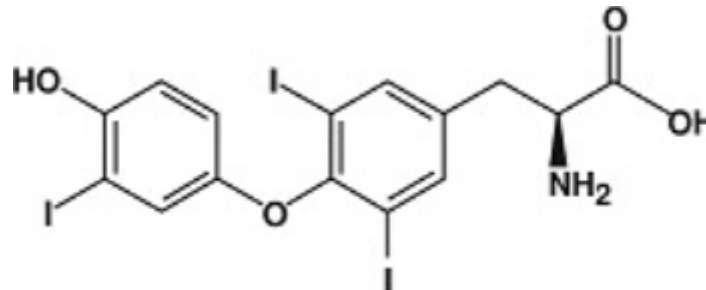
# Indikace, navržené populace k úhradě vs. klinické důkazy

## Příklady z praxe

1. Levothyroxin
2. Kanagliflozin
3. Eribulin
4. Lanreotid
5. Extrakt z ginkgo biloba EGb761



## Posuzovaná intervence: Levothyroxin (LTX) H03AA01



### Popis:

LTX ve formě želatinových tobolek, která nemá biologickou dostupnost ovlivněnou současným příjmem potravy nebo jiných léčiv

### Indikace dle SmPC:

substituční léčba hypothyreózy, benigní struma, profylaxe po strumektomii, supresní a substituční léčba maligního karcinomu štítné žlázy, supresní test štítné žlázy

### Cílová populace:

1. pacienti, u nichž nebylo dosaženo euthyreózy při podávání alespoň 2 různých LČ s obsahem LTX po dobu celkem 3 měs.
2. pacienti souběžně užívající LČ ↓ dostupnost LTX s laboratorními hodnotami pod hranicí normálních hodnot (60-150nmol/l) v posledních 3 měs.

Postavení v  
terapeutických  
doporučeních:

lék první volby při dlouhodobé substituční léčbě hypothyreózy různé etiologie

Vhodný  
komparátor

levothyroxin ve formě potahovaných tablet

### řešená problematika

### komentář Ústavu

Předložené  
klinické důkazy

celkový čas rozpuštění  
20min., disoluce nezávislá  
na pH

- gastrokopie 1 zdravý dobrovolník

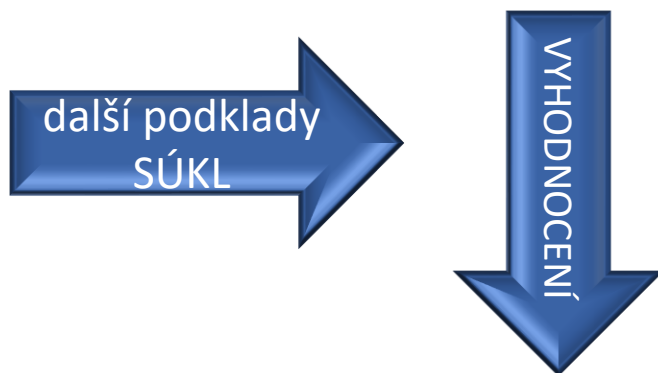
srovnání LTX ve formě p.o.  
roztoku a želatinových  
tobolek

- ve prospěch p.o. roztoku
- nejistota ohledně výrazně lepší absorpce po jídle

srovnání LTX ve formě  
tablet a tobolek

- sledování farmakokinetiky LTX u  
↓ počtu zdravých dobrovolníků  
po podání i.v. esomeprazolu
- dávka 600 mcg LTX
- 80 mg i.v. esomeprazol

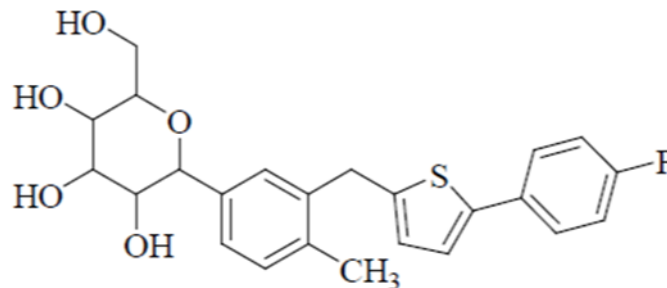
- 👁️ Pro účely hodnocení nestačí konstatování, že LP se svou účinností, bezpečností nebo mírou součinnosti odlišuje od ostatních LP např. farmakokinetickými vlastnostmi
- nutné **doložení** klinické **dokumentace pro cílovou populaci**
- nutné, aby návrh podmínek úhrady byl **v souladu s klinickou praxí**



- 👁️ Vzájemná terapeutická zaměnitelnost s potahovanými tabletami LTX
- 👁️ Nestanovení výše a podmínek úhrady z důvodu dispoziční zásady
- **HZ negativní**



**Posuzovaná intervence:  
Kanagliflozin 300 mg (KANA)  
A10BK02**



Popis:

nová síla kanagliflozinu  
v systému úhrad síla 100 mg s omezenými podmínkami úhrady

Indikace dle  
SmPC:

Léčba dospělých s nedostatečně kontrolovaným DM typu 2 jako  
přídavná léčba k dietě a cvičení:  
- v monoterapii, v případě nesnášenlivosti nebo kontraindikace  
metforminu  
- přídavná léčba k dalším přípravkům k léčbě diabetu

Cílová populace:

Pacienti s DMT2 nedostatečně kompenzovaní na terapii  
kombinací MET+KANA v dávce 100 mg denně

Postavení v  
terapeutických  
doporučeních:

Použití gliflozinů v kombinační terapii, ve dvojkombinaci i trojkombinaci s ostatními antidiabetiky (zejména v kombinaci s MET a léky s inkretinovým efektem či inzulinem)

Vhodný  
komparátor

MET+ bazální inzulinový analog

### klinické studie

### komentář Ústavu

Předložené klinické důkazy	klinické studie	komentář Ústavu
	Lavalle-González et al., 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obdobné snížení HbA1C u pacientů léčených kombinací MET+KANA v dávce 100 mg i 300 mg</li> </ul>
	Cefalu et al., 2013	
	Zaccardi et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nebyl prokázán klinicky významný rozdíl ve snížení HbA1c při léčbě KANA 100 mg a 300 mg denně</li> </ul>

**Důkazy o účinnosti u pacientů selhávajících na 100 mg KANA nejsou k dispozici.**

☞ absence důkazů účinnosti a bezpečnosti pro navrženou cílovou populaci

→ **1. HZ negativní**

☞ nový návrh výše a podmínek úhrady

Cílová  
populace:

nedostatečně kompenzovaní na terapii MET, MET + inzulin  
nebo inzulinem samotným

Vhodný  
komparátor

KANA 100 mg, DAPA 10 mg, EMPA 10 mg

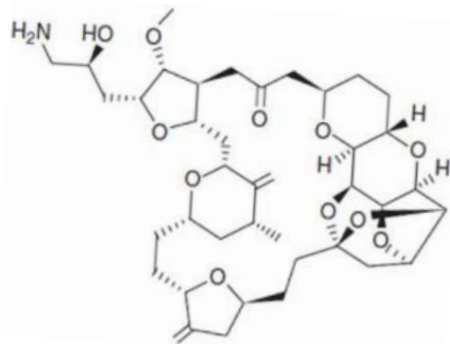
V registračních studiích prokázána účinnost a bezpečnost 100 mg i 300 mg KANA.

**Dostupnost KANA 300 mg umožňuje individualizaci farmakoterapie v rámci dané linie léčby.**



**2. HZ pozitivní**

## Posuzovaná intervence: Eribulin L01XX41



Popis:

VILP (trvalá úhrada – karcinom prsu) žádající o stanovení úhrady v neVILP indikaci

Indikace dle SmPC:

Léčba dospělých s lokálně pokročilým nebo metastazujícím karcinomem prsu, jejichž stav se zhoršil po nejméně 1 chemoterap. režimu. Předchozí léčba měla zahrnovat antracyklin a taxan (adjuvantní léčba, léčba metastazujícího onemocnění)

Cílová populace:

Pacienti s triple-negativním onemocněním po selhání pouze antracyklinů a taxanů  
(pozn. Ústavu: **pacienti nepředléčení kapecitabinem**)

Postavení v  
terapeutických  
doporučeních:

monoterapie nebo kombinace: vinorelbin, kapecitabin,  
gemcitabin, platinové deriváty, eribulin

Vhodný  
komparátor

kapecitabin, ev. vinorelbin a gemcitabin

### klinické studie

### komentář Ústavu

Předložené  
klinické důkazy

Kaufman et  
al., 2015

Twelves et al.,  
2016

- charakteristiky pac. pouze pro celkovou populaci
- design studie nebyl navržen k průkazu signifikantního rozdílu v rámci podskupin
- obdobné přežívání bez progresu v obou ramenech
- trend přínosu eribulinu pro OS, avšak velmi nevyvážený cross over (49,6 % vs. 0,4 %)

**Průkaz superiority eribulinu – NEPOTVRZEN**  
**Výsledky analýzy podskupin – NEJISTOTA**

Vyšší přínos eribulinu u pacientů s triple-negativním onemocněním  
→ **NEDOLOŽEN** **ALE**



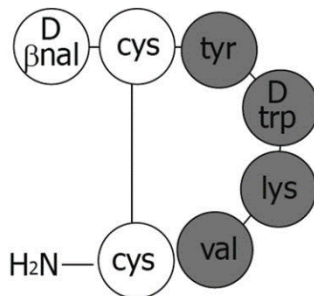
- ☉ přínos eribulinu oproti gemcitabinu a vinorelbinu u pac. předléčených antracykliny, taxany a kapecitabinem
- ☉ srovnatelné výsledky léčby eribulinu a chemoterapie u pacientů kapecitabinem nepředléčených
- ☉ obdobný přínos eribulinu ve srovnání s kapecitabinem u obecné populace, ale odlišný bezpečnostní profil

 **HZ pozitivní**

Stanovení ZU postupem dle srovnatelně účinné terapie kapecitabinem.  
Stanovení podmínek úhrady v indikaci triple-neg. onemocnění u pac. dosud neléčených kapecitabinem.

→ zpětvzetí žádosti – zastavení ISŘ

**Posuzovaná intervence:**  
**Lanreotid**  
**H01CB03**



Popis:

RS 47/2 – vyčlenění populace ze ZÚ do DZÚ

Současné  
podmínky ZU:

Léčba hormonálně nefunkčních GEP-NET stupně G1 a podskupiny stupně G2 (index Ki67 až do 10 %) středního střeva a pankreatu nebo s neznámou lokalizací, u kterých byl vyloučen původ v zadním střevě

Cílová populace  
DZU:

Pacienti s hormonálně nefunkčními inoperabilními lokálně pokročilými/metastatickými GEP-NETS

- G1 midgut s větším postižením jater a G1 pankreatu nebo neznámé lokalizace, kde byl vyloučen původ v zadním střevě
- G2 midgut (index Ki67 až do 10 %), pankreatu nebo neznámé lokalizace s vyloučením hindgut (bez ohledu na tumor. nálož jater)

Postavení v  
terapeutických  
doporučeních:

Analoga somatostatinu – zlatý standard systémové léčby NET

Vhodný  
komparátor

ZÚ – irelevantní (hrazen terapeuticky zaměnitelný oktreatid)  
DZÚ - BSC

### klinické studie

### komentář Ústavu

Předložené  
klinické důkazy

Caplin et al., 2014

- účinnost a bezpečnost prokázány pro pacienty s hormonálně nefunkčními GEP-NET

Caplin et al., 2016

- pro DZÚ – malá robustnost dat, neprůkaznost statistické významnosti, absence údajů o PFS

**Absence důkazů prokazující signifikantně vyšší klinický přínos pro navrhovanou podskupinu pacientů.**



👁 Pouhý „rozpad“ podmínek ZÚ a zařazení vyextrahovaných subpopulací do DZÚ na základě odlišností v designu registračních studií nemusí korelovat s přístupem v klinické praxi

→ 1. HZ negativní (nesplněny podmínky § 39b odst. 11 ZoVZP)

👁 Souhlasné stanovisko ČOS

👁 Nový návrh podmínek DZÚ

Cílová  
populace  
pro DZU:

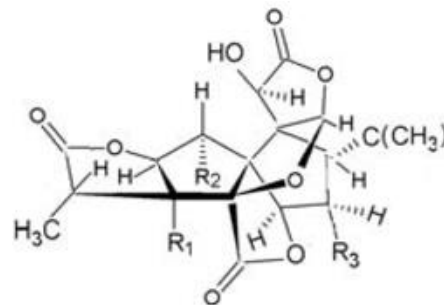
1. G2 midgut, pankreatu nebo neznámé lokalizace s vyloučením hindgut
2. Podskupiny s postižením jater nad 25 % midgut, pankreatu nebo neznámé lokalizace s vyloučením hindgut
3. Podskupiny GEP-NET pankreatu

→ vyžádané stanovisko ČOS – obdobné klinické použití obou analog v klinické praxi (class effect SAA)

→ 2. HZ negativní (nesplněny podmínky § 39b odst. 11 ZoVZP)

→ zpětvzetí žádosti – zastavení ISŘ

## Posuzovaná intervence: Extrakt z ginkgo biloba EGb761 N06DX02



R1	R2	R3	Ginkgolide
OH	H	H	A
OH	OH	H	B
OH	OH	OH	C
OH	H	OH	J
H	OH	OH	M

### Popis:

rostlinný léčivý přípravek obsahující suchý čištěný a kvantifikovaný extrakt z Ginkgo biloba L., folium (jinanový list)

### Indikace dle SmPC:

Zlepšení (s věkem souvisejících) kognitivních poruch a kvality života u dospělých s mírnou demencí

### Cílová populace:

Pacienti s demencí Alzheimerova a /nebo vaskulárního typu se stupněm postižení vyjádřeným dle škály MMSE v rozmezí dosaženého skóre 25-20 bodů (mírná demence) včetně

Postavení v  
terapeutických  
doporučeních:

Alzheimerova demence (AD)

- monoterapie v první linii incipientní demence (MMSE >25)
- formou augmentace při neúčinnosti dvou léčiv ze skupiny iAChE u pacientů s MMSE 25-20
- možnost užití při nesnášenlivosti nebo neúčinnosti iAChE a vysoké hodnotě MMSE

Vaskulární demence (VD)

- použití v monoterapii v první linii léčby kognitivy

Vhodný  
komparátor

donepezil/BSC

**řešená problematika**

**komentář Ústavu**

Předložené klinické důkazy	EGb761 vs. placebo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• statisticky signifikantní rozdíly</li> <li>• heterogenita dat</li> <li>• míra účinku „mírná“</li> </ul>
	AD vs. VD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• obdobný účinek u obou subpopulací</li> </ul>
	EGb761 vs. donepezil	<ul style="list-style-type: none"> <li>• orientační výsledky (explorativní charakter)</li> <li>• srovnatelné výsledky ve prospěch úč. donepezilu a bezpečnosti EGb761</li> <li>• výhodnost kombinace obou LP</li> </ul>

- 🕒 nekonzistentní podklady o účinnosti (modifikátor např. výskyt neuropsychiatrických příznaků), nesoulad populace v klinických studiích s cílovou populací (pac. se středně závažným typem demence), chybějící dlouhodobá data
- 🕒 nesoulad podmínek úhrady pro populaci s AD s klinickou praxí v ČR  
→ **1. HZ negativní**
  
- 🕒 nový návrh výše a podmínek úhrady

Cílová  
populace:

Pacienti s demencí vaskulárního typu s mírným stupněm postižení  
MMSE 25-20 bodů

#### doplnění klinických podkladů v režimu OT

- 🕒 analýzy podskupin bez rozlišení konkrétní diagnózy, nedostatečné zastoupení pac. s VD, heterogenita dat, nedoložení srovnání s komparátorem  
→ **2. HZ negativní**  
→ zpětvzetí žádosti – zastavení ISŘ

## Rozhodovací praxe

Zamítnutí na základě ne/účinnosti a bezpečnosti – **OJEDINĚLÉ**  
Nesprávně navržená cílová populace - **ČASTÉ**

### Pohled klinického hodnotitele

- 🕒 Je populace jasně popsána a definována?
- 🕒 Odpovídá navržená populace populaci v klinických studiích?
- 🕒 Je cílová populace v souladu s SPC?
- 🕒 Je cílová populace v souladu s doporučenými postupy?
- 🕒 Je v případě specifických požadavků (např. zúžení/rozšíření populace relevantně vysvětlen důvod?



**Děkujeme za pozornost**

STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

tel.: +420 272 185 111

fax: +420 271 732 377

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

## Reference:

1. Lavalle-González F. J. et al. Efficacy and safety of Canagliflozin compared with placebo and sitagliptin in patients with type 2 diabetes on background metformin monotherapy: a randomised trial. *Diabetologia* (2013) 56:2582-2592
2. Cefalu W. T. et al. Efficacy and safety of Canagliflozin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (CANTATA-SU): 52 week results from a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013; 382:941-50
3. Zaccardi F. et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016
4. Kaufman P. A. et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):594-601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892. Epub 2015 Jan 20.
5. Twelves C. et al. Subgroup Analyses from a Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Eribulin Mesylate Versus Capecitabine in Pretreated Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research* 2016:10
6. Caplin M. E. et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors, *N Engl J Med* 2014;371:224-33
7. Caplin M. E. et al. Anti-tumour effect of lanreotide for pancreatic and intestinal neuroendocrine tumours: the CLARINET open-label extension, *Endocrine-Related Cancer*, (2016) 23, 191-199

## Seznam zkratek

DAPA – dapagliflozin

DMT2 – diabetes mellitus 2. typu

DZÚ – další zvýšená úhrada

EMPA – empagliflozin

HbA1C – glykovaný hemoglobin

HZ – hodnotící zpráva

iAChE – inhibitory acetylcholinesterázy

LČ – léčivo

LP- léčivý přípravek

MET – metformin

MMSE - Mini-Mental State Examination

OS – celkové přežití

PFS – přežití bez progresu

POJ - pojišťovny

PP- podobný přípravek

PZLÚ – potravina pro zvláštní lékařské účely

Rp – recept

RS – referenční skupina

VILP – vysoce inovativní léčivý přípravek

ZoVZP - Zákon č. 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů

ZÚ – základní úhrada