**Popis situace řešení žádosti na SUKL o trvalou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění přípravku Afinitor (everolimus) v terapii pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní .**

 Na základě výsledků randomizované studie fáze III RECORD-1 byl v srpnu 2009 přípravek Afinitor® (Novartis, everolimus) schválen v Evropské unii v indikaci k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice přiznal přípravku rok nato (2010) **dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění v režimu Vysoce inovativního přípravku.** Ta byla postupně podle pravidel pro přiznání dočasné úhrady prodlužována vždy o rok až do maximální výše tří let (režim 1rok+1rok+1rok). **Poslední období dočasné úhrady platí do října 2013.**

 V dubnu 2013 podala firma Novartis žádost o trvalou úhradu (prodloužení dočasné již není možné pro vyčerpání zákonem dané lhůty tří let). Pro přiznání trvalé úhrady je třeba doložit, že přípravek je nákladově efektivní ve srovnání s komparátorem. V tomto případě je dle SUKL komparátorem pouze Best Supportive Care, jak se vyjádřil v předchozích Hodnotících zprávách (ačkoliv podle národních doporučení, tzv. Modré knihy, je možným komparátorem i například sorafenib).

**Základní analýza nákladové efektivity**

 V souvislosti s podáním žádosti o trvalou úhradu byla tedy v dubnu předložena analýza nákladové efektivity vypracovaná IBA MU jako správcem registru RENIS, pod garancí čelních odborníků ČOS ČLS JEP, prof. Fínka a prof. Vyzuly. Komparátorem byla zvolena Best Supportive Care, hodnotil se parametr ICER/LYG (inkrementální přínos nákladů ve vztahu k získanému roku života). Jako rameno pro Best Supportive Care byla vzata data o účinnosti ze studie RECORD-1 (OS 10 měsíců), data pro účinnost přípravku Afinitor pocházela z registru RENIS z analýzy z ledna 2013 (OS 20,0 měsíce). Nepřímé srovnání odpovídá metodice vydané SUKLem pro tento typ analýz, pokud jsou obě kohorty pacientů srovnatelné z hlediska faktorů ovlivňujících potenciálně výsledek léčby. Tato srovnatelnost obou ramen byla prokázána a toto bylo publikováno a okomentováno v článku prof. Vyzuly na webu registry.cz. Kvalita a úplnost dat registru RENIS byla doložena na základě srovnání s daty nemocničních informačních systémů onkologických center a pomocí exportu dat Národního referenčního centra v Praze.

 Analýza nákladové efektivity (CEA) léčivého přípravku Afinitor® (everolimus) z pohledu plátce zdravotní péče v České republice (ČR) na základě použití dat z registru RENIS prokázala, že u dospělých pacientů, kteří jsou indikovaní k léčbě tímto přípravkem, získáme 1 rok života navíc za 565067,- Kč ve srovnání s terapií konvenčním terapeutickým režimem (BSC) při navrhované výši maximální úhrady everolimu ze zdravotního pojištění ve výši 93866,- za balení 30x10 mg (navrženo držitelem registrace). Byla provedena simulace Monte Carlo v rámci analýzy senzitivity (PSA) s výsledkem 90% pravděpodobnosti, že Afinitor® (everolimus) je nákladově efektivní. Jako hranice nákladové efektivity je používána SUKLem částka tří HDP na hlavu podle doporučení WHO, což činí pro ČR cca 1 098 000,- Kč. **Tato hodnota hranice nákladové efektivity nebyla nikdy v ČR oficiálně stanovena, je ale používána regulátorem - SUKLem ve všech hodnoceních. SUKL ji však používá pro hodnocení hranice nákladové efektivity pro parametr ICER/QALY.** I proto siSUKL vyžádal v rámci 1. Výzvy k součinnosti, kterou vydal v rámci správního řízení k žádosti o trvalou úhradu, doplnění analýzy nákladové efektivity o kalkulaci parametru ICER/QALY (vypracování analýzy užitečnosti nákladů, CUA) s tím, že parametr ICER/LYG využívající data o celkovém přežití je nedostatečný, Afinitor dle SUKL ovlivňuje výrazně kvalitu života pacientů a tak by i toto hledisko mělo být dle SUKL ve farmako-ekonomické analýze zohledněno.

**Analýza užitečnosti nákladů (CUA) jako reakce na 1. Výzvu SUKL k součinnosti – nemodelový výpočet**

 **Problémem komplikujícím vypracování analýzy užitečnosti nákladů (CUA) je neexistence dat o kvalitě života sesbíraná podle dotazníku EQ-5D (a převoditelná na hodnotu utility ze které se počítá QALY) ze studie s AFINITOREM ze světa a rovněž z České republiky.** Z tohoto důvodu se výpočet ICER/QALY nejeví jako vhodný, neboť nelze dodržet zásadu objektivního a standardizovaného hodnocení. Existují jedině hodnoty utilit získané pro pacienty s metastatickým renálním karcinomem z různých linií léčby (!!! tedy ne z druhé či třetí linie), a to na různých přípravcích (sorafenib, sunitinib…) pro stav před progresí, před progresí s nežádoucími účinky a pro stav po progresi .

 **V rámci 1. Výzvy k součinnosti SUKL dále zpochybnil také data o přežití u BSC očištěná od vlivu everolimu (10 měsíců) publikovaná Motzerem v časopise Cancer (2010).** Registrační studie totiž umožnila tzv. Switch pacientů z Best Supportive Care na everolimus z etických důvodů (účinnost léku) a tak byla hodnota přežití ve větvi s BSC očištěná od vlivu everolimu matematicky podle metody již dříve publikované Korhonenem. Argumentací touto čistě matematickou korekcí SÚKL v podstatě popřel to, co sám požaduje, tedy provedení analýzy užitečnosti nákladů (výpočet ICER/QALY), protože pro tuto analýzu je potřeba mít k dispozici data o OS komparátora (BSC). Na základě matematické korekce publikované pro jedno z ramen registrační studie po jejím vydání SUKL zpochybnil samotnou registrační studii RECORD-1 a domnívá se, že v ní není prokázán signifikantní rozdíl v parametru OS mezi BSC a Afinitorem. Argumentace je mimo jiné opřena o široký interval spolehlivosti, který je výsledkem provedené matematické adjustace na jednom z ramen.

 Přestože je autorský tým původní analýzy přesvědčen, že zodpovědně zde nelze analýzu užitečnosti nákladů provést (insuficience relevantních dat pro výpočet utility), **byla v rámci** **reakce na Výzvu č. 1 provedena jako doplňková kalkulace ICER/LYQ (nemodelový výpočet, bez analýzy senzitivity) s tím, že stále hlavní analýzou zůstává CEA uvedená výše.** Na SÚKL byl předložen jím požadovaný výpočet hodnoty ICER/QALY za využití dat o utilitě získaných z reportu Novartis pro agenturu NICE. **V rámci tohoto výpočtu byly potvrzeny výsledky prezentované v základní farmakoekonomické analýze na parametru ICER/LYG. Při adaptaci hodnot utility na výsledky léčby everolimem, ve smyslu dat o celkovém přežití a přežití bez progrese onemocnění získaných z registru RENIS, je hodnota ICER/QALY (ICER/QALY=791 853,7 Kč) hluboko pod hranicí nákladové efektivity, tak jak je interpretována Ústavem v jiných správních řízeních**. Z tohoto pohledu se potvrdil závěr o tom, že použití přípravku Afinitor (everolimus) v léčbě metastatického karcinomu ledviny na definované populaci je nákladově efektivní.

 **SUKL ve výzvě 1 mimo jiné i vyžadoval data z registru RENIS pouze u podskupiny pacientů předléčených sorafenibem nebo sunitinibem, protože jen takový typ pacientů odpovídá stanoveným preskripčním omezením. Rovněž analýza této podskupiny v parametru celkového přežití byla doložena – její OS je 36 měsíců.** ICER/LYG pro tuto podskupinu pak je 214 800 ,- Kč.

**Analýza užitečnosti nákladů (CUA) jako reakce na 2. Výzvu SUKL k součinnosti – adaptace Markovova modelu**

 V srpnu 2013 Ústav nově požaduje v rámci Výzvy č. 2 k součinnosti **kompletní přepracování analýzy nákladové efektivity na analýzu typu cost-utility analysis (CUA), včetně analýz senzitivity**. Ústav požaduje samostatný scénář dle registrační studie RECORD-1 a dle dat z reálné klinické praxe a k nim samostatně analýzu senzitivity.

 Z důvodu toho, že SUKL stále trvá na kompletní CUA přes objektivně vznesené a doložené výhrady (neexistují relevantní data o utilitě) **byla provedena adaptace Markovova modelu použitého firmou Novartis v roce 2009 pro NICE. I zde jsou výsledky pro rameno Afinitoru z registru RENIs (celkový soubor a pak podskupina předléčených pouze sunitinibem nebo sorafenibem) a pro rameno BSC ze studie RECORD-1 jednoznačné:**

 Analýza CUA, vzniklá adaptací globálního Markovova modelu ve dvou variantách, které zohledňují reálnou klinickou praxi v ČR a vycházejí z účinnostních dat přípravku Afinitor v registru RENIS, prokázala nákladovou efektivitu v podmínkách ČR (bereme-li jako hranici pro tuto efektivitu hodnotu tří HDP/obyvatele). Výsledky analýz na parametr QALY i LYG jsou shrnuty v tabulce.

**Tabulka**  – Výsledky CUA adaptací globálního Markovova modelu pro Afinitor v přehledu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Typ analýzy | ICER/QALY (nediskont.) v Kč | ICER/LYG (nediskont.) v Kč |
| CUA adaptací globálního Markov modelu- varianta 1 (RENIS vs RECORD) | 1 081 514 | 712 442 |
| CUA adaptací globálního Markov modelu- varianta 2 (RENIS podkupina\* vs RECORD) | 982 037 | 637 891 |

\* podskupina předléčených pouze sunitinibem nebo sorafenibem