

# Value Based Medicine - výzva i pro akademický sektor

---

(R. DEMLOVÁ, LF MU)

---

# Úvod

---

## ❖ **Obecné faktory**

- ❖ stárnutí populace
- ❖ delší přežití pacientů s vážnými onemocněními a
  - ❖ vyšší incidence nádorových onemocnění
  - ❖ „Personalizovaná medicína“
- ❖ Inovativní léčiva a vzrůstající ceny nových léčebných možností

## ❖ **Vedou k**

- ❖ tlaku na veřejné rozpočty a nárůstu výdajů a/nebo
- ❖ k určitému omezení dostupnosti pro pacienty

## Růst ceny léčby

Lung Cancer Treatment Regimens	Drug cost per 28 days of therapy (Euro)
<b>Old chemotherapy regimens, since 1990</b> Cisplatin/Etoposide Cisplatin/Gemcitabine	170 610
<b>New chemotherapy regimens, since 2000</b> Carboplatin/Paclitaxel Cisplatin/Pemetrexed	980 2.150
<b>Targeted agents, since 2005</b> Gefitinib/Erlotinib/Afatinib Crizotinib/Ceritinib/Alectinib	1.960/1.790/1.720 4.620/5.750/5.530
<b>Immunotherapy, since 2015</b> Nivolumab/Pembrolizumab	5.560/8.970

*Doubling of median survival achieved by targeted drugs resulted in up to 20-fold increase in drug costs; Cancer care spending per citizen varied across Europe, estimated costs for 2009 were from €16 to €184 (Slovenia €72)*

# Top 5 Advances in Modern Oncology\*

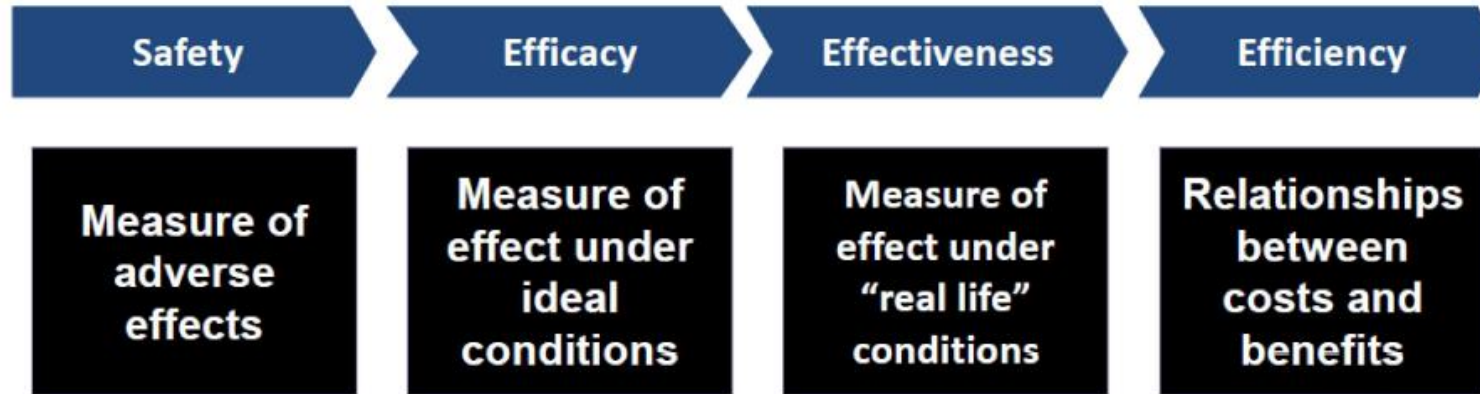
- 1965: Chemotherapy Cures Advanced Hodgkin Lymphoma
- 2006: Vaccine Approved to Prevent Cervical Cancer
- 2001: Targeted Drug Transforms Treatment of CML
- 1977: Chemotherapy Cures Advanced Testicular Cancer
- 1991 Powerful Anti-Nausea Drugs Control Major Side Effect of Cancer Treatment

\*As voted by ASCO members for ASCO 50<sup>th</sup> Anniversary 2014

# The interests of decision-makers in connection with the marketing of new drugs



- Safety and Efficacy are *first* steps to provide evidence for a new drug; Effectiveness and Efficiency need to be proven



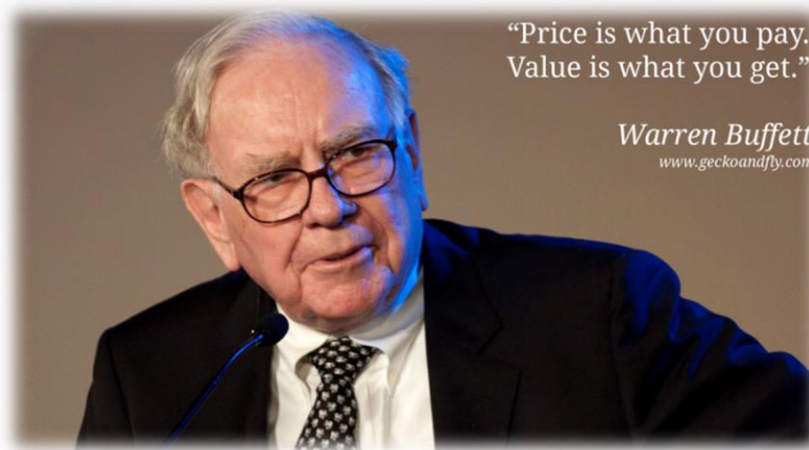
- Efficacy does not imply effectiveness and effectiveness does not imply efficiency
- Safety and efficacy are the competence of regulators, effectiveness and efficiency are the competence of payers/insurers
- Use of Health Technology Assessment to assess value

---

# What is Value?

---

- There is a shift to enhancing Evidenced-Based Medicine (“EBM”) with Value-Based Medicine (“VBM”).
- VBM is more than managing drug costs, it is part of a broader debate on access to treatment that includes differing stakeholder expectations on value in cancer care in general.



## Situace v ČR

### ❖ Česká republika

- ❖ vydává na zdravotní péči nižší částky v poměru k celkovému HDP než je průměr zemí OECD,
  - ❖ drtivá většina výdajů je z veřejných rozpočtů,
  - ❖ spoluúčast pacientů nebo jiná forma navýšení zdrojů pro zdravotnictví z neveřejných zdrojů není z kulturních a politických důvodů v České republice na pořadu dne
  - ❖ zavádění nových zdravotnických technologií v ČR je spojené s nutností dohodnout se na různých formách snížení nákladů
- ❖ **V současné době používané dohody o sdílení nákladů,**
- ❖ navázané pouze na finanční stránku,
  - ❖ limitují možnosti pro vstup nových inovativních zdravotních intervencí
  - ❖ způsobují pokřivený vztah k zdravotním intervencím. Modely používané na vstupu nových technologií v České republice nemají jednotnou formu, jsou roztržštěné, jejich výstupy jsou obtížně kontrolovatelné, většinou bývají časově omezené a zatěžují všechny zúčastněné enormní administrativou. Navíc tyto modely neumožňují efektivní hodnocení moderních technologií a možností léčby určené svou inovativní podstatou menší skupině pacientů – ať se jedná o ATMP, personalizovanou léčbu, orphan indikace či pediatrii.

---

# „Řízený vstup léčivých přípravků - MEAs („Managed Entry Scheme/Agreements“)

---

- Akceptovaná definice používaná Health Technology Assessment International
- „Řízený vstup na trh je dohoda mezi výrobcem a plátcem/poskytovatelem, umožňující přístup a úhradu zdravotní technologie za specifických podmínek.“
- Různé mechanismy k minimalizování nejistoty o funkčnosti technologie nebo k rozšíření efektivního používání technologie nebo k limitaci dopadu na rozpočet.
- V zásadě se dají rozdělit na
  - Finanční (price discount, free doses, dose/time cap...)
  - Value/performance (outcome-based, Pay-for-performance schema, payment by results....)
  - Kombinace obou (příklad Itálie – 53% payment by results, 35% risk-sharing, 1% success fee)



---

# Trendy ve využití MEAs

---

MEAs nejsou novinkou

- Finanční dohody pro řízení rozpočtové nejistoty existují již dlouho (cena/objem, rabaty)
- Většina rozvinutých zemí využívá nějaký MEA v rámci stanovování cen a úhrad

V současnosti jsou zřejmé trendy:

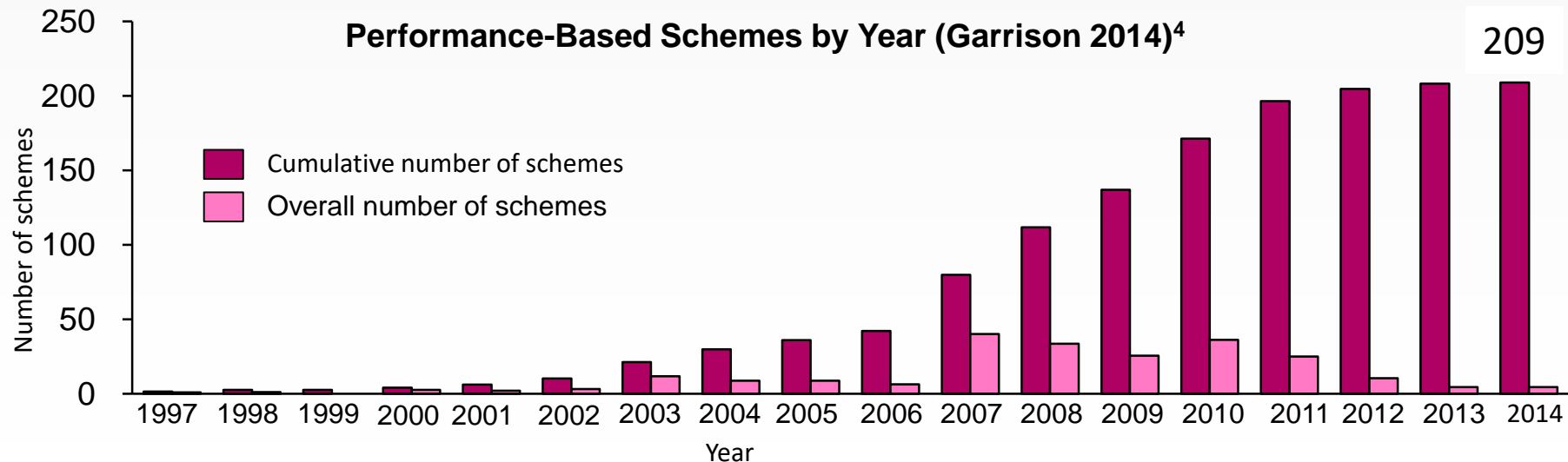
- Roste počet zemí používající MEA
- Složení dle různých typů MEA se liší mezi zeměmi díky systému stanovování cen a úhrad

Země využívají různé typy MEA k řešení jejich problémů jež jsou taky různé

- Naprostá většina MEA je používána z rozpočtových důvodů

## Trend ve využití outcome/performance

- ❖ Celkový počet na výsledku založených úhradových schémat roste od roku 1997. To je spojeno hlavně se zeměmi, jež se snaží řídit své výdaje a uplatňovat HTA v praxi
- ❖ Ale! Počet nových se snižuje – a to v souvislosti s vysokými nároky na administrativu a náročností implementace, jež v krátkodobém horizontu může převýšit úspory
- ❖ Obecně je podíl outcome/performance based malý (méně než 5%), jen 2 země mají podíl >20%<sup>3</sup>



# Jsme schopni hodnotit klinický benefit ?

(příkladem z onkologie)

---

- European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO – MCBS v. 1.0)
- ASCO Value Framework – Net health benefit (NHB)
- MSKCC DrugAbacus
- NCCN Evidence Blocks
- NICE

---

# ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale

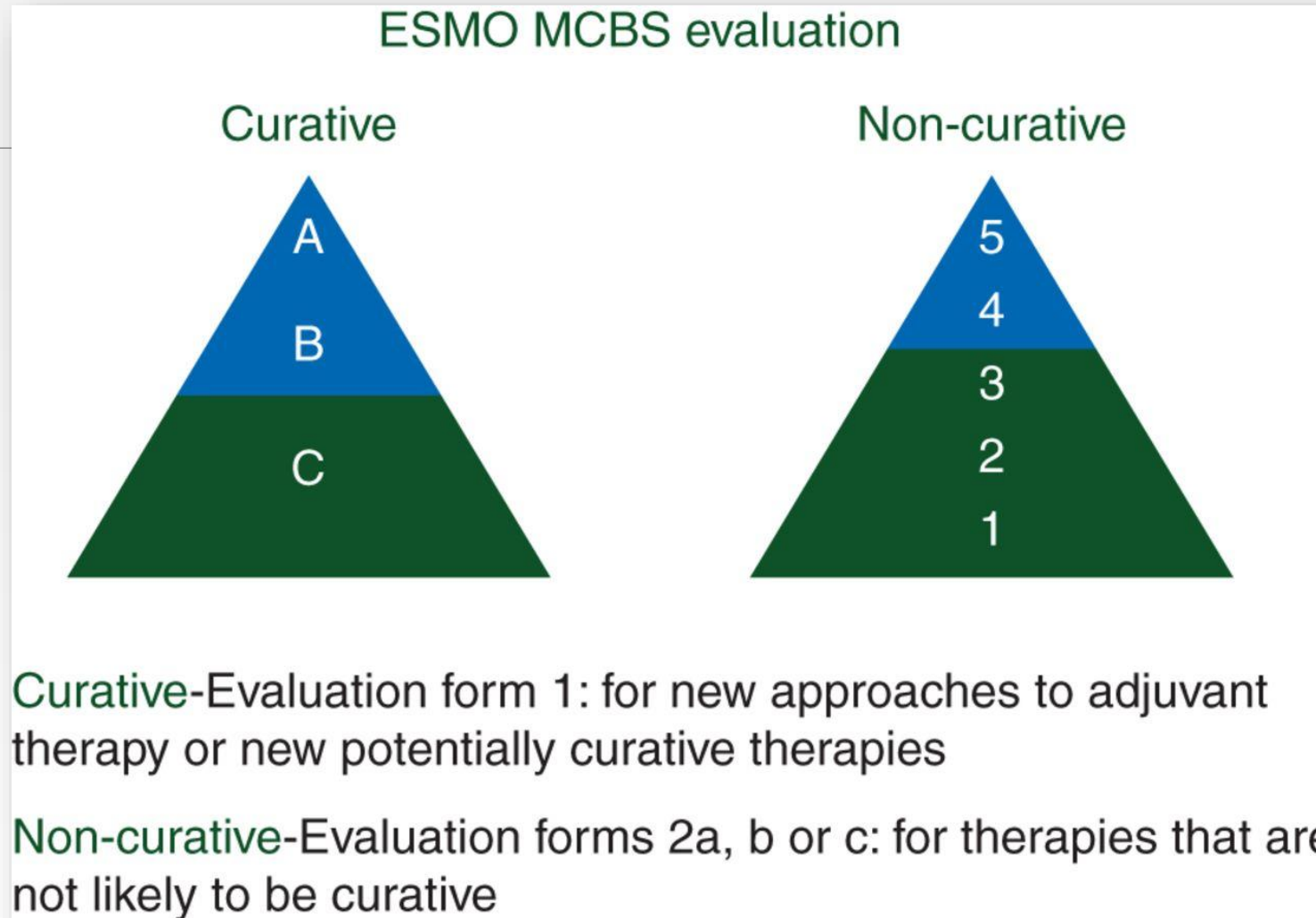
---

**ESMO-MCBS v1.0 provides an objective and reproducible approach that allows comparisons of the magnitude of benefit between studies that incorporate different primary outcomes (OS, PFS, toxicity) and different designs.**

Developed only for **solid cancers**.

A **dynamic tool** and its criteria will be revised on a regular basis.

# Visualisation of ESMO-MCB scores for curative and non-curative setting



N. I. Cherny et al. Ann Oncol 2015;26:1547-1573

# ESMO - MCBS

**Table 6.**  
Field testing ESMO-MCBS v1.0: colorectal cancer

Medication	Trial name	Setting	Colorectal cancer							QoL	Toxicity	ESMO-MCBS	Ref.
			Primary outcome	PFS control	PFS gain	PFS HR	OS control	OS gain	OS HR				
<b>FOLFOX4 ± panitumumab</b>	PRIME	First-line metastatic (post hoc KRAS, NRAS BRAF WT)	PFS	7.9 months	2.3 months	0.72 (0.58-0.90)	20.2 months	5.8 months	0.78 (0.62-0.99)			4	[74]
<b>Panitumumab + mFOLFOX6 versus bevacizumab + mFOLFOX6</b>	PEAK	First-line metastatic (KRAS-WT)	PFS			NS	24.3 months	9.9 months	0.62 (0.44-0.89)			4 <sup>a</sup>	[75]
<b>FOLFIRI ± cetuximab</b>	CRYSTAL	First-line metastatic stratified for KRAS-WT (post hoc KRAS, NRAS WT)	PFS	8.4 months	3.0 months	0.56 (0.41-0.76)	20.2 months	8.2 months	0.69 (0.54-0.88)			4	[76]
<b>Cetuximab versus best supportive care</b>		Refractory metastatic KRAS-WT	OS	1.9 months	1.8 months	0.4 (0.30-0.54)	4.8 months	4.7 months	0.55 (0.41-0.74)			4	[77]
<b>FOLFOX4 ± panitumumab</b>	PRIME	First-line metastatic KRAS-WT	PFS	8 months	1.6 months	0.80 (0.66-0.97)	19.4 months	4.4 months	0.83 (0.70-0.98)			3	[78, 79]
<b>FOLFIRI ± cetuximab</b>	CRYSTAL	First-line metastatic stratified for KRAS-WT	PFS	8.4 months	1.5 months	0.70 (0.56-0.87)	20 months	3.5 months	0.80 (0.67-0.95)			3	[80, 81]
<b>ILF ± bevacizumab</b>		First-line metastatic	OS				15.6 months	4.7 months	0.66 (0.54-0.81)			3	[82]
<b>FOLFIRI ± panitumumab</b>		Second-line metastatic KRAS-WT	PFS	3.9 months	2 months	0.73 (0.59-0.90)						3	[83]
<b>FOLFOX ± bevacizumab versus bevacizumab alone</b>	E3200	Second-line metastatic after FOLFIRI	OS				10.8 months	2.1 months	0.75 (0.63-0.89)			2	[84]
<b>Panitumumab, versus best supportive care</b>		Third-line metastatic stratified for KRAS	PFS	7.3 weeks	5 weeks	0.45 (0.34-0.59)						2	[85]
<b>FOLFIRI bevacizumab versus FOLFOXIRI bevacizumab</b>		First-line metastatic	PFS	9.7 months	2.4 months	0.75 (0.62-0.90)			NS			2	[86]
<b>TAS-102 versus placebo</b>	CONCOURSE	Third-line or beyond metastatic	OS				5.3 months	1.8 months	0.68 (0.058-0.81)			2	[87]
<b>Regorafenib versus placebo</b>	CORRECT	Third-line metastatic	OS				5 months	1.4 months	0.77 (0.64-0.94)			1	[88]
<b>Second-line chemotherapy ± bevacizumab</b>	ML18147	Second line beyond progression on bevacizumab	OS				9.6 months	1.5 months	0.81 (0.69-0.94)			1	[89]
<b>FOLFIRI ± aflibercept</b>	VELOUR	Second line after oxaliplatin-based treatment	OS	4.7 months	2.2 months	0.76 (0.66-0.87)	12.1 months	1.5 months	0.82 (0.71-0.94)			1	[90]
<b>FOLFIRI ± Ramucirumab</b>	RAISE	Second-line metastatic after bevacizumab, oxaliplatin, fluoropyrimidine	OS				11.7 months	1.6 months	0.84 (0.73-0.97)			1	[91]

<sup>a</sup>Unbalanced crossover.

# ASCO Value Framework

THE ASCO VALUE FRAMEWORK: ADVANCED DISEASE					
<b>Step 1: Determine the regimen's CLINICAL BENEFIT</b>					
1.A. Is Overall Survival (OS) reported?	YES. Assign an OS Score (1 through 5 as shown below) and multiply by 16. Write this number in the box labeled, "OS Score." Proceed to 1.D.	OS Score			
	Improvement in median OS (% change in median OS)	1 > 0%-24%	2 25%-49%	3 50%-75%	4 76%-100%
		At double the median OS of new regimen, there is a 50% improvement in the fraction of patients surviving			
	NO. Proceed to 1.B.				
1.B. If OS is not reported, is Progression-Free Survival (PFS) reported?	YES. Assign a PFS Score (1 through 5 as shown below) and multiply by 11. Write this number in the box labeled, "PFS Score." Proceed to 1.D.	PFS Score			
	Improvement in median PFS (% change in median PFS)	1 > 0%-24%	2 25%-49%	3 50%-75%	4 76%-100%
		At double the median PFS of new regimen, there is a 50% improvement in the fraction of patients without progression or death			
	NO. Proceed to 1.C.				
1.C. If neither OS nor PFS is reported, is Response Rate (RR) reported?	YES. Assign an RR Score (1 through 5 as shown below) and multiply by 8. RR should be calculated by adding the complete response (CR) and partial response (PR) rates. Write this number in the box labeled, "RR Score." Proceed to 1.D.	RR Score			
	What was the reported response rate (CR + PR)?	1 > 0%-20%	2 21%-40%	3 41%-60%	4 61%-80%
		81%-100%			
1.D. Calculate the Clinical Benefit Score	Insert the OS, PFS, or RR Score. Note: You should have EITHER an OS Score OR a PFS score OR an RR score, NOT MORE THAN ONE. Write the total in the box labeled "Clinical Benefit Score." The maximum allowable points are 80. Proceed to Step 2.				Clinical Benefit Score
<b>Step 2: Determine the regimen's TOXICITY</b>					
Calculate the Toxicity Score	For the regimens being assessed, compare the number of grade 3-5 toxicities (ie, calculate the sum of toxicities of grade 3-5 reported for each regimen) and assign a Toxicity Score (-20 through +20 as shown below). The score will be based on the difference in toxicity between the two regimens. Write this number in the box labeled, "Toxicity Score." The maximum allowable toxicity points are 20. Proceed to Step 3.				Toxicity Score
	Toxicity Score	-20	-10	0	+10
	Does the new regimen represent an improvement in toxicity over the standard of care/comparator?	Substantially less well tolerated (75%-100% increase in the number of grade 3-5 toxicities reported for the new regimen.)	Less well tolerated (50%-74% increase in the number of grade 3-5 toxicities reported for the new regimen.)	Toxicity is the same (less than 49% increase and up to 49% fewer toxicities are reported for the new regimen.)	Better tolerated (50%-74% decrease in the number of grade 3-5 toxicities reported for the new regimen.)
		Substantially better tolerated (75%-100% decrease in the number of grade 3-5 toxicities reported for the new regimen.)			
<b>Step 3: Determine Bonus Points</b>					
3.A. PALLIATION BONUS. Are data related to the palliation of symptoms reported?	YES. If a statistically significant improvement in cancer-related symptoms is reported, award 10 points, and place this in the box labeled "Palliation Bonus Points." Proceed to Step 3.B.	Palliation Bonus Points			
	NO. No bonus points are awarded. Proceed to Step 3.B.				
3.B. TREATMENT-FREE INTERVAL BONUS. Are data related to treatment-free interval reported?	YES. If a statistically significant improvement in treatment-free interval is reported, award points based on the table below, and place this in the box labeled "Clinical Benefit Bonus Points." This is the interval from completion of study treatment to initiation of next treatment. Proceed to 3.C.	Treatment-Free Interval Bonus			
	Bonus Points	0	5	10	15
	% Change	> 0%-19%	20%-35%	36%-49%	50%-74%
		≥ 75%			
	NO. No bonus points are awarded. Proceed to Step 3.C.				
3.C. Calculate Total Bonus Points	Add the Palliation Bonus Points (Step 3.A) and the Treatment-Free Interval Bonus Points (Step 3.B). Write this number in the box labeled "Total Bonus Points." The maximum points available for Bonus Points is 30. Proceed to Step 4.				Total Bonus Points
<b>Step 4: Determine the regimen's NET HEALTH BENEFIT</b>					
Calculate the Net Health Benefit	Add the Clinical Benefit Score (Step 1), Toxicity Score (Step 2), and Bonus Points (Step 3). This yields a Net Health Benefit Score. Write this number in the box labeled "Net Health Benefit." The maximum points available for Net Health Benefit are 130 (100 + 30 bonus points). Proceed to Step 5.				Net Health Benefit
<b>Step 5: Determine the regimen's COST</b>					
Insert the drug acquisition cost (DAC) and patient co-pay based on how much the treatment regimen costs per month.				Cost Per Month:	
				DAC:	
				Patient Co-Pay:	
<b>Step 6: Summary Assessment – Advanced Disease Framework</b>					
Clinical Benefit	Toxicity	Bonus Points	Net Health Benefit	Cost (per month)	
/80	/20	/30	/130	DAC: _____ Patient Payment: _____	

Fig 1. ASCO Value Framework: advanced disease. Future versions of the framework will allow for patients weighting their preferences such that the fractional contribution of each element (clinical benefit, toxicity) to the overall score can be modified, thereby individualizing the net health benefit. ASCO, American Society of Clinical Oncology; CR, complete response; DAC, drug acquisition cost; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RR, response rate.

---

# Net Health Benefit (NHB)

---

Points accumulated on Clinical Benefit and Toxicity (and bonus points, in the advanced disease framework) are combined to generate a net health benefit (NHB) score, which is then juxtaposed against the direct cost of the treatment, to provide an overall summary assessment.



---

PRO HODNOCENÍ KLINICKÉHO BENEFITU V ONKOLOGII BYCHOM  
MOHLI NAJÍT CESTU, BYŤ NE PRECIZNÍ...

---

## Univerzity a NF Pharmaround

---

Vize PharmAround , nadačního fondu

- ❖ **Propojení jednotlivých profesních a profesionálních skupin tak, aby vznikl otevřený systém umožňující vzájemné využití znalostí a zkušeností jednotlivých skupin pro komplexní a efektivní rozvoj ve všech oblastech schopný reflektovat aktuální poznatky.**
- ❖ **Propojení aktivit a informací pro odborníky a pacienty ve vzdělávacích programech zaměřených na pacienty – veřejnost s cílem zvýšit povědomí o této citlivé oblasti, jež se dotýká každého občana.**
- ❖ **Podpora inovativních projektů a konceptů jak z oblasti biomedicínského výzkumu, tak vzdělávání se zaměřením na opomíjená témata**

---

# Nezávislý pilotní projekt Outcome-Based MEAs inovativních léčiv v onkologii v České republice

---

## Cílem projektu je

**identifikovat, lokalizovat a implementovat efektivní modely na sdílení rizik (Outcome-based models) použitelné a akceptovatelné v České republice** při vstupu nových léčivých přípravků na trh

s ohledem na

- ❖ dlouhodobou finanční udržitelnost zdravotnického systému
- ❖ zájmy všech zainteresovaných složek (plátců, regulátorů, držitelů registrace, patientské organizace a poskytovatelé zdravotních služeb)
- ❖ rychlý přístup k moderní terapii,
- ❖ transparentní a jednotný postup při dohadování těchto modelů,
- ❖ únosná administrativní náročnost
- ❖ snadná auditovatelnost při jejich kontrole a rovný přístup

---

## Příprava projektu – FÁZE I a II

---

- ❖ Pilotní projekt v oblasti onkologických léčiv pod záštitou **nadačního fondu PharmAround**.
- ❖ Pracovní skupina (Core Team) složená z expertů v oblasti onkologické péče, klinických hodnocení, biostatistiky a hodnocení zdravotnických technologií.
- ❖ Oponentní skupina (Expert Team)
  - ❖ otevření diskuze, evaluace metodiky

---

## FÁZE III

---

- ❖ Partneři projektu z řad stakeholderů
  - ❖ Ministerstvo zdravotnictví ČR.
  - ❖ Státní ústav pro kontrolu léčiv.
  - ❖ Zdravotní pojišťovny.
  - ❖ Poskytovatelé zdravotní péče - nemocnice.
  - ❖ Zástupci farmaceutického průmyslu.
  - ❖ Pacientské organizace.
  - ❖ Univerzity a Vysoké školy s odborníky v daných oblastech

---

# Průběh projektu

---

**Zahájení 9/2017**

**Pilotní fáze ukončení 12/2018**

**Diskuze o možné implementaci – snaha 2019**

FÁZE 1 příprava a iniciace projektu (CORE TEAM + Expert Team složený z partnerů projektu)

FÁZE 2 příprava metodiky (CORE TEAM + Expert Team složený z partnerů projektu)

FÁZE 3 finalizace metodiky (zapojení stakeholderů)

FÁZE 4 - implementační ?

---

## Průběh projektu

---

- ❖ Update přípravy a průběhu projektu v rámci Brněnských onkologických dnů – workshop Pharmaround
- ❖ středa 16.5.2018

---

# Děkuji za pozornost

Další informace najdete na

[www.pharmaround.cz](http://www.pharmaround.cz)