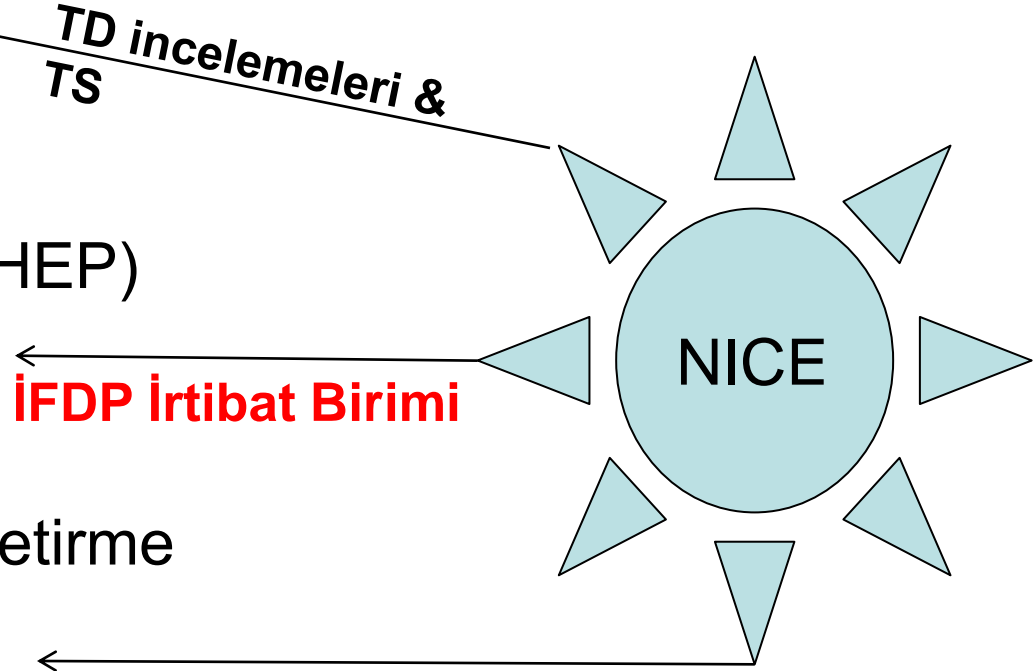


İLACI FİYATLARINI DÜZENLEME PLANI

PPRS ve NICE

- Esnek fiyatlandırma
 - Yeni kanıt
 - Yeni göstergeler
- Hasta erişim planları (HEP)
 - Finansal bazlı
 - Sonuç bazlı
- Yükseltme ve yenilik getirme
 - Ufuk tarama
 - Kaynak sağlama direktifi
 - QoF
 - Ekonomik perspektif



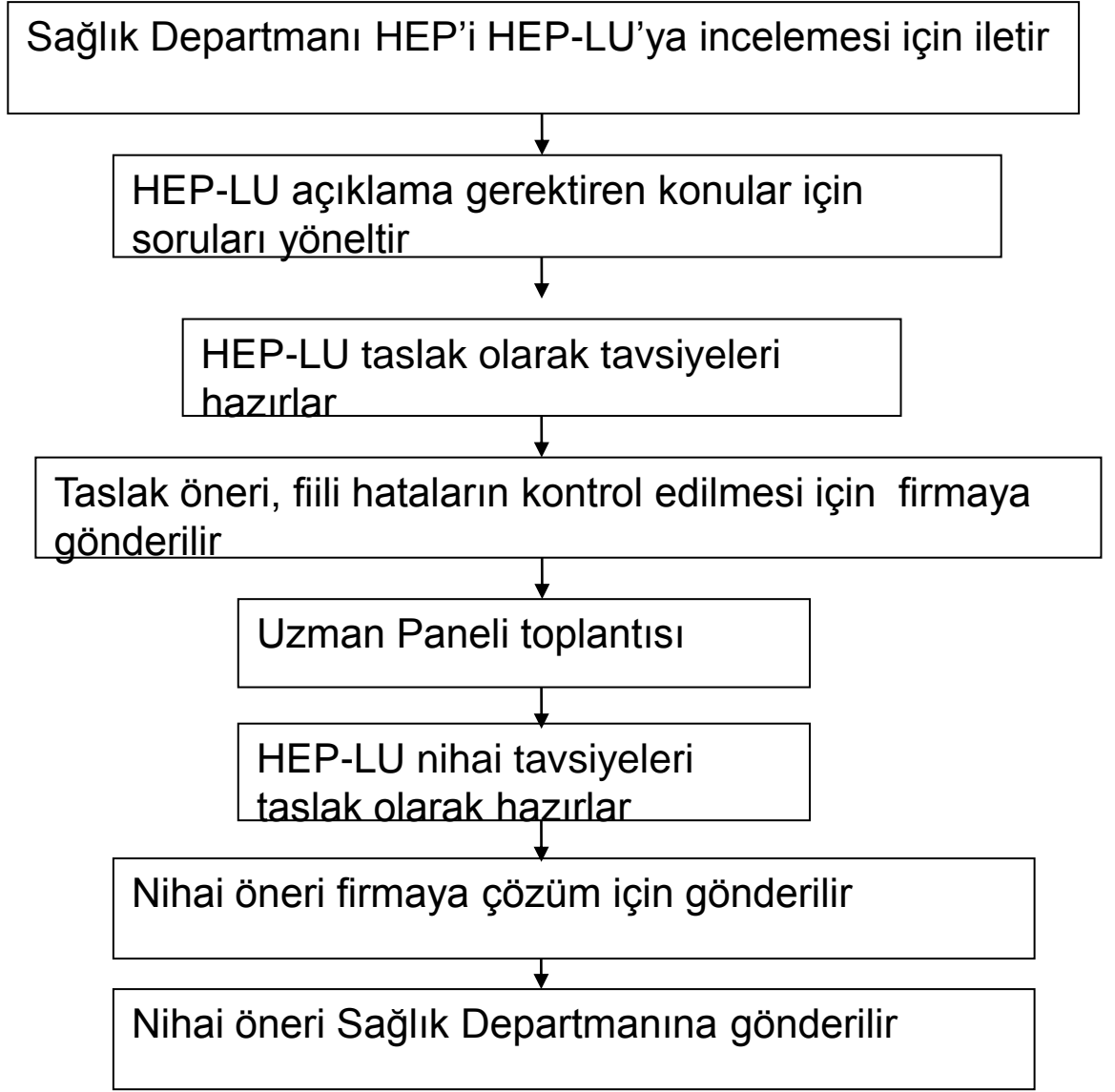
2009 yılı İFDP ve Hasta Erişim Planları

- Hasta Erişim Planları, bir ilacın maliyet etkinliğini geliştirmek için Sağlık Departmanı ile ilaç firması arasında sağlanan anlaşmayı ifade eden planlardır.
 - Finansal Bazlı Planlar
 - Sonuç Bazlı Planlar

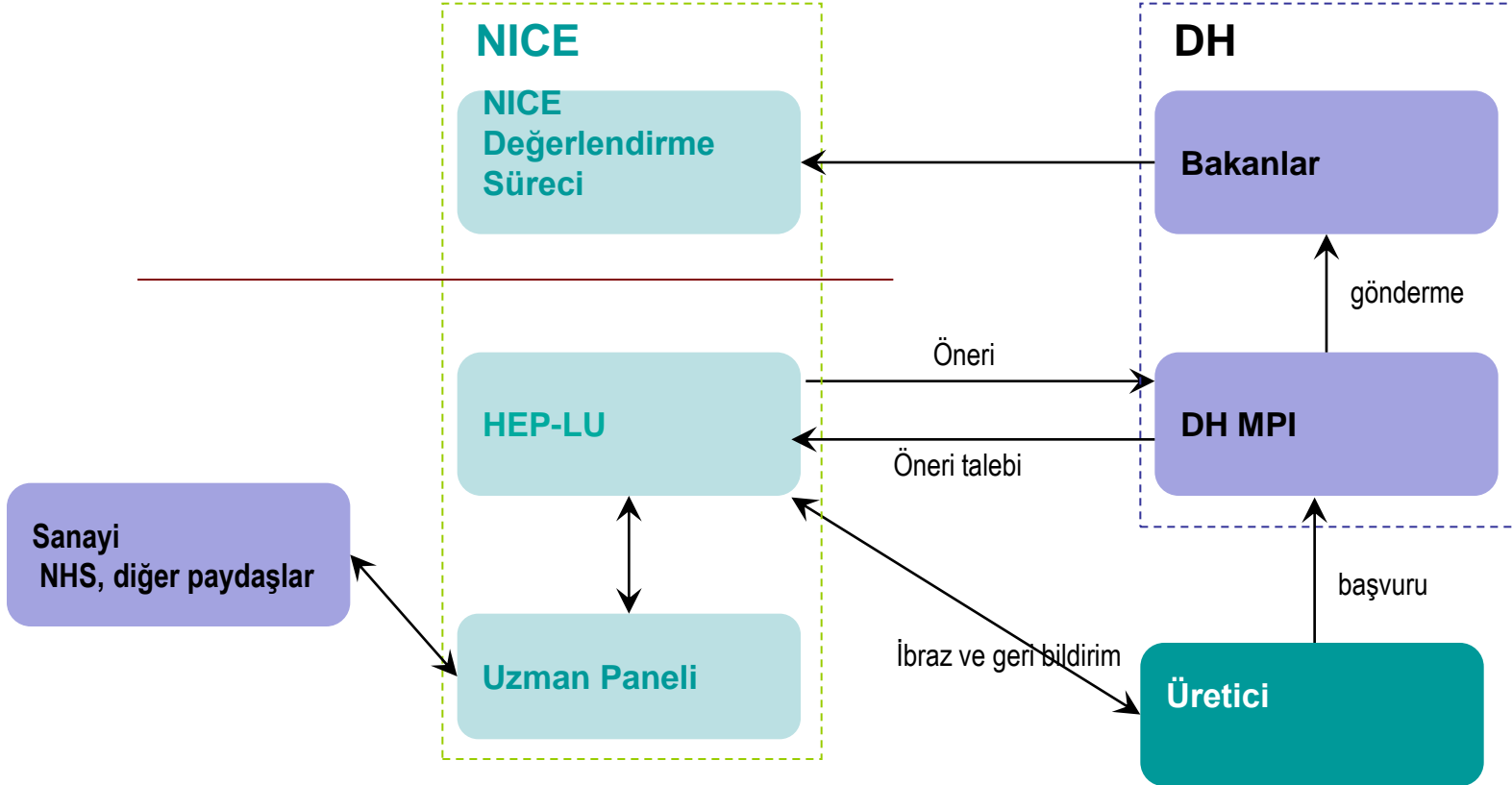
Hasta Erişim Planları

- NICE'in rolüne saygı göstermek
- Öncelikle SD ve firma ile tartişılarak; daha sonra prensipte anlaşma sağlanarak; NICE'in maliyet etkinlik üzerine etki değerlendirmesi yapması
- Tüm harcamalar dahil edilmeli Değerlendirme Komitesi tarafından kabul edilen harcamalarda
- Klinik olarak sağlam, makul, uygun ve izlenebilir
- Operasyonel olarak yönetilebilecek düzeyde aşırı derecede kompleks bir izleme sistemi olmayan, gereğinden fazla ek maliyet ve bürokrasi gerektirmeyen.
- Bu tür planların kümüldaif idari yükü, Ön safhada çalışan NHS personeli de dahil olmak üzere planları kullanacak tüm tarafların için yönetilebilir olmalıdır
- Mevcut finansal akış ve yerel komisyon (commissioning) ile mutabakat
- E&W'deki NHS'e HEP için mutlaka danışılmalı, ilaçların geleneksel satın alınması ile anılanlar haricinde özellikle ek veri toplama içeren durumlarda

HEP-LU Süreci



Hasta Erişim Planı için Yol izelgesi



Planların Alınmasına Yönelik Zamanlama Bilgisi (1)

- HEP kanıt ibrazı ile birlikte sunulur
 - Teknoloji değerlendirme sürecine dahil edilir
 - **ERG** planın etkisini değerlendirir ve Değerlendirme Komitesine bağımsız incelemesini sunar
- **İstisnai olarak**, bakanlar HEP'i, **ACD**'den sonra onaylayabilir.
 - Planın etkisi önerilerde değişikliğe sebebiyet verebilir.
 - Eğer pozitif veya büyük ölçüde pozitif ise, başvuru için **FAD** düzenlenir.
 - Herhangi farklı bir durumda NICE, danışma amacıyla başka bir ACD hazırlayabilir
 - Plan ile planın klinik/maliyet etkinliği ve önerilerin anlaşılabilmesi için açıklama yapılacaktır.

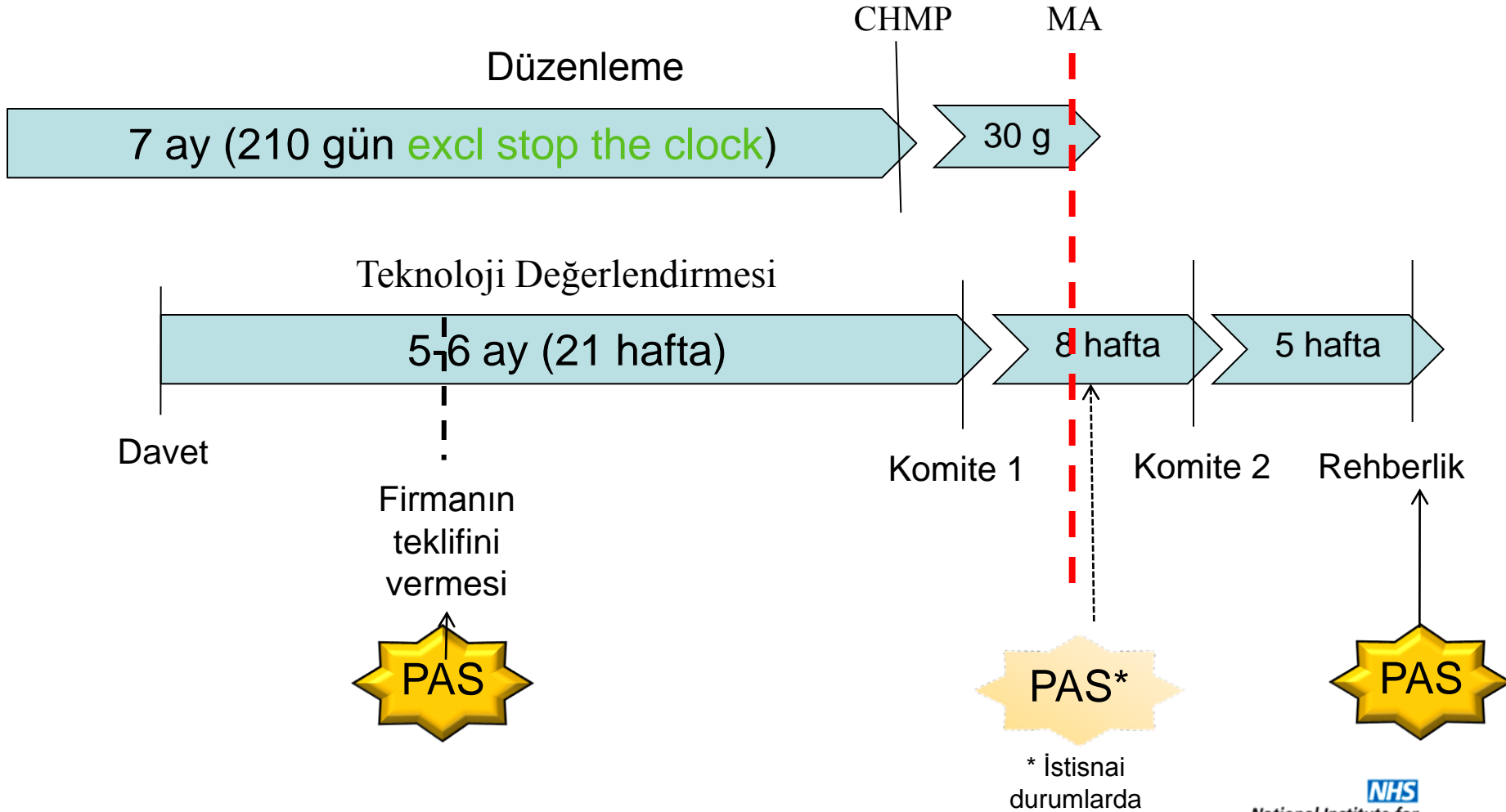
Planların Alınmasına Yönelik Zamanlama Bilgisi (2)

- HEP kılavuzun yayınlanmasından sonra sunulur
 - Kılavuzun yayınlanmasını takiben 16 hafta içerisinde yeni HEP'leri hızlı gözden geçirme süreci
 - Değerlendirme Komitesi, planın sevk edilmesini müteakip HEP'i genellikle 6 ay içerisinde değerlendirir
 - Üretici HEP teklif şablonu ile plana dahil olan revize edilmiş ekonomik modeli sağlamak zorundadır
 - Değerlendirme Komitesi tarafından rehberde değişiklik yapılması durumu hariç, hızlı incelemeye tabi tüm HEP ler gizli olarak değerlendirilir.

Bir HEP'nin etkisini değerlendirirken Komitenin dikkat etmesi gereken faktörler

- İdari giderler
- İşletim giderleri

HEP ve Zamanında Rehberlik



* İstisnai durumlarda

Hasta Erişim Planları & TD'ler

TA129	Multipl myeloma - bortezomib	Yanıt-idae
TA155	Maküler dejenerasyon - ranibizumab and pegaptanib	Doz-capping
TA162	Akciğer kanseri (non-small-cell) - erlotinib	Maliyet dengeleme
TA169	Böbrek hücreli kanser - sunitinib*	1 st aşama ücretsiz
TA171	Multipl myeloma - lenalidomide*	Doz-capping
TA176	Kolorektal kanser (first line) - cetuximab	İndirim
TA179	Gastrointestinal stromal tümrler - sunitinib *	1 st aşama ücretsiz
TA180	Psoriyazis - ustekinumab	Ağırlık bazlı maliyet dengeleme

* Technology also fitted end of life criteria

- TA178 bevacizumab and sorafenib (dose-cap; 1st cycle free) also had schemes agreed by the DH; however, these were not recommended by NICE

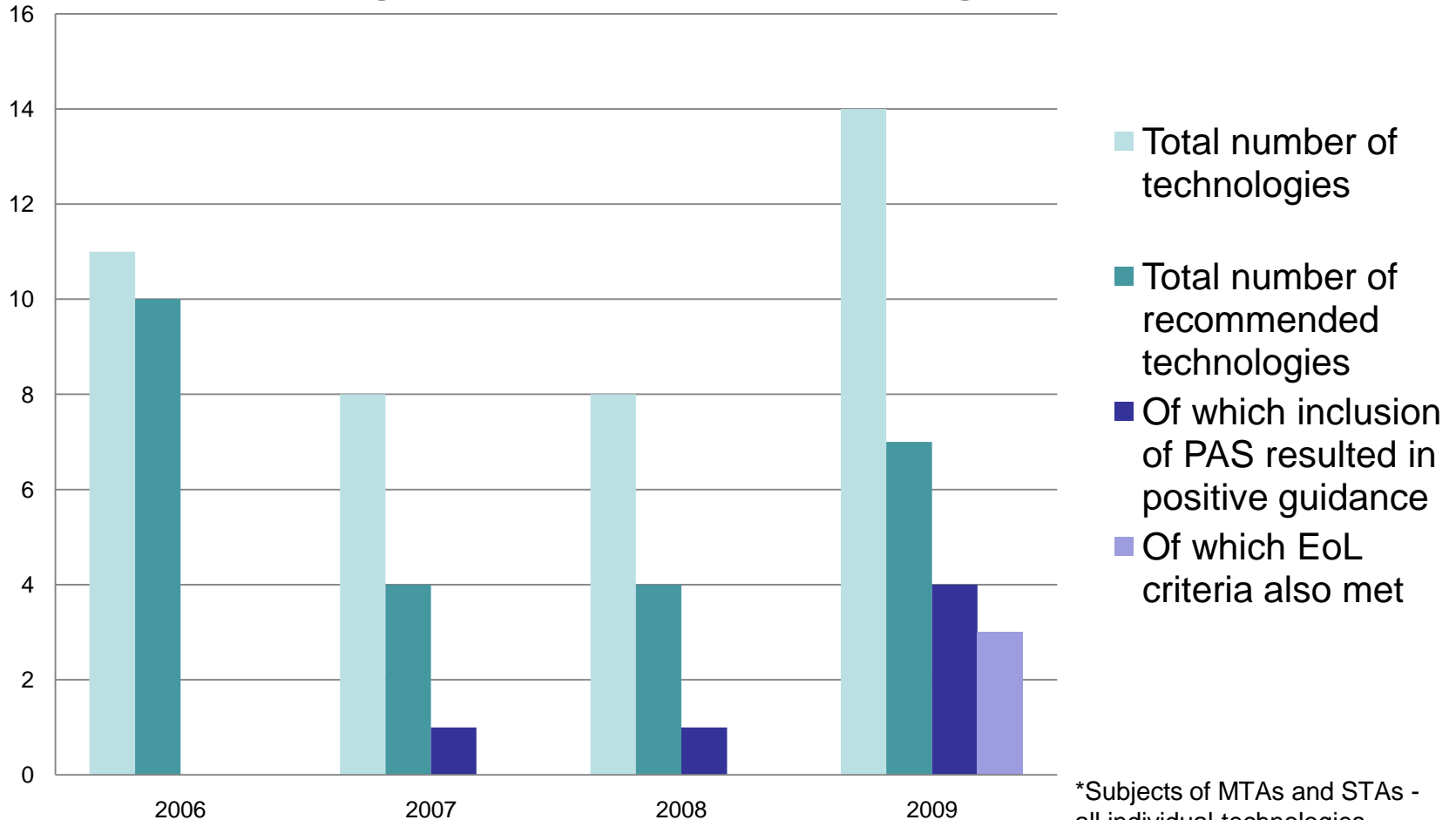
- 4 PASs within TAs that are being considered at Committee (lapatinib, azacitidine, certolizumab, trabectedin)


Hasta Erişim Planları ve Teknik Değerlendirmeler

Plan türü	İbraz edilen planlara ilişkin teknoloji sayısı	Önerilen teknolojilerin sayısı	Eol kriterini de sağlayan önerilen teknolojilerin sayısı
Doz-capping	4	3	2
İndirim	1	1	-
Yanıt-indirim	1	1	-
1 st aşama ücretsiz	4	3	2
Maliyet dengeleme	2	2	-
Toplam	12	10	4

Kanser Teknolojileri İçin Kılavuzluk ve HEPlerin Kullanımı

NICE guidance for cancer technologies 2006-9*



*Subjects of MTAs and STAs - all individual technologies included here. 
National Institute for Health and Clinical Excellence

Onkoloji Değerlendirmelerine İlişkin Deneyimler

Vaka çalışması 1: Gastrointestinal stromal tümörler için sunitinib (GIST)

Vaka çalışması 2: Kolorektal kanser için cetuximab

GIST için Sunitinib (TA179)

- Sunitinib, unresectable ve/veya metastatik GIST dirençli veya imatinib'e duyarsız durumların tedavisi için ruhsatlandırılmıştır (imatinib TA 86da önerilmiştir)
- STA süreci doğrultusunda değerlendirilmiştir: sunitinib en iyi destekleyici tedavi ile karşılaştırılmıştır
- İngiltere ve Gallerde yaklaşık 150 GIST hastası sunitinib için uygundur.
- Sunitinib olmadan prognoz kötüdür ~9 ay?
- Üretici (Pfizer) bir hasta erişim şeması teklif etmiştir – USHlere 1. aşama sunitinib'i ücretsiz vermiştir.

Klinik Etki Özeti

İyi kalite, çift-kör, RCT:

- Sunitinib + BSC(n=207) karşı Placebo + BSC (n=105)
- RCT ara dönem analizi sonrası kör değil; post hoc RPSFT modeli kullanılarak sunitinib için %84 crossover kontrol edilmiştir

Analiz: sonuç	Sunitinib (hafta)	BSC (hafta)	HR (95% CI)
Ara dönem: TTP	27	6	0.33 (0.23-0.47)
Ara dönem : PFS	27	6	0.33 (0.24-0.47)
Ara dönem : OS	NR	NR	0.49 (0.29-0.83)
Final ITT: OS	73	65	0.88 (0.68-1.13)
RPSFT: OS	73	39	0.51(0.26-1.13)

Tek-kolda EAP (n=1,117):

- ~~Median TTP: 41 hafta and Median OS: 75 hafta~~

Maliyet Etkinlik Özeti

- Pfizer temel-vakası RPSFT modelli BSC toplam sağkalımını kullanmıştır
- Tüm ICERler DH ile yapılan anlaşma kapsamında 1. aşama sunitinib'i ücretsiz olarak temin edebileceklerdir.

	Incremental LYG	Incremental QALY	Ek maliyet	ICER
Pfizer temel durum (RPSFT yöntemi)	0.77	0.5	£13,699	£27,365
ITT data for BSC overall survival	0.77	0.17	£12,750	£77,107

%22, hastalığın ilerlemesinden sonra sunitinib almıştır; Pfizer modelinde yoktur

- ERG, RPSFT'nin doğru olarak kullanıldığını teyit edemez durumdadır.

- ERG HEP'de hatalar ve noksanlar olduğunu tespit etmiştir

ACD'nin açıklama talebine yanıt olarak önemli Pfizer ICRSları

	Incremental LYG	Incremental QALY	Ek maliyet (£)	ICER (£)	Olasılık C/E at £20,000 ve £30,000/QALY WTP
Temel-durum	0.77	0.50	13,699	27,365	17%, 57%
İlerleme sonrası sunitinib maliyetleri dahil	0.77	0.50	15,928	31,817	7%, 42%
Sunitinib PFS and OS from EAP	0.76	0.58	27,815	47,628	0%, 0%
Sansürlü Çapraz durum	-0.65	-0.32	11,730	BSC dominates	0%, 3%

Görüşlere İlişkin Özet

- Komite, sunitinib'in klinik olarak etkili olduğunu (RCT de yer alan PFS sonuçlarına dayanarak) kabul etmiştir
- Komite, **novel** ve post-hoc ile çapraz tedavinin kontrolü için kullanılan yöntemle ilgili birtakım endişelere sahiptir
- Dikkatle incelendikten sonra çapraz tedavinin kontrolü için RPSFT yöntemini kabul etmiştir (%84 çapraz durumda sansürleme uygunsuz)
- En makul ICER= £31,817 (ilerleme sonrası verilen sunitinib'in maliyeti de dahildir)
- Sunitinib tüm EOL kriterlerini karşılamıştır ve QALY ~~ağırlıklandırma uygun olarak nitelendirilmiştir~~

Öneriler

- Ruhsatında belirtilen endikasyon kapsamında Sunitinib; rezekte edilemez ve/veya metastatik kötü huylu GIST'e maruz hastalar için bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir; eğer:
 - imatinib tedavisi, direnç veya intolerans sebebiyle yetersiz olursa, ve
 - Sunitinib'in ilk tedavi aşaması için ilaç maliyeti (ilişkili diğer maliyetler hariç) üretici tarafından karşılanırsa
- Rezekte edilemez ve/veya metastatik kötü huylu GIST hastalarının (direnç veya intolerans sebebiyle imatinib tedavisinin yetersiz olmasının ardından) Sunitinib kullanımı; söz konusu hastalığın tedavisi konusunda tecrübeli kanser uzmanlarının gözetimi altında gerçekleştirilmelidir

Kolorektal Kanser için Cetuximab (TA176)

- Cetuximab, EGFR-expressing hastalarının teşhis sonrası uygulanan ilk tedavileri ile kemoterapi alan KRAS wild-type metastatik koleraktel kanser hastaları için ruhsatlandırılmıştır
- Lisans, hastalığın ilerleme durumu halinde cetuximab'ın kesilmesini tavsiye eder
- En önemli olarak kabul edilen faydası potansiyel rezektabl karaciğer metastasının boyutunu küçültüyor olmasıdır
- İlaç maliyetleri (vücut yüzey alanı 1.75m^2 olarak dikkate alındığında)
 - yükleme dozu başına £955.50 ve bakım/koruma dozu başına £682.50
 - Tedavi çalışmaları ~8 ay, dolayısıyla toplam ilaç maliyeti ~£22,800

Klinik etki özeti

	CRYSTAL (n=1198)	OPUS (n=337)
Primary endpoints	PFS : HR = 0.85 (0.73, 1.00)	Response rate: 45.6% vs 36.0% (p=0.064)
<u>KRAS wild type subgroup</u>	<u>N=348</u>	<u>N=134</u>
PFS	HR = 0.68 (0.50-0.93)	0.57 (0.36-0.91)
RR	59% vs 43% NNT=6	61% vs 37% NNT=4
Median months	9.9 vs 8.7 (~36 gün)	7.7 vs 7.2 (~15 gün)
Curative metastatic surgery	3 people vs 2	6 people vs 3
<u>KRAS wild type with metastases only liver</u>	<u>N=67</u>	
PFS	HR = 0.72 (0.32-1.64)	
RR	77% vs 50% NNT=4	
Median months	14.6 vs 9.5 (5.1 mths)	

Temel Düzey Maliyet Etkinlik Sonuçları

Table H36: Incremental cost-effectiveness ratios

	Curative-intent resection scenarios	Incremental costs and effects	ICER
Cetuximab + FOLFIRI	Incremental costs	£19,473	
	Incremental QALYs	0.281	£69,287 QALY
	Incremental LYs	0.358	£54,347 LY
Cetuximab + FOLFOX	Incremental costs	£20,242	
	Incremental QALYs	0.320	£63,245 QALY
	Incremental LYs	0.413	£49,027 LY

İlave Analizler/Danışma

- Rezekte edilebilir karaciğer metastası olan hastalara odaklanın, tüm dikkatinizi verin
- ‘Durma kuralı’ tetkik edilmiştir: Cetuximab sadece 16 hafta verilir (ki bu süre sonunda karaciğer metastasının rezektabl olup olmadığı görülür)
- Rezeksiyon maliyetini araştırın
- Hasta Erişim Planının ibrazı ve kabul edilmesi (hasta başına kullanılan cetuximab toplamı üzerinden %16 indirim oranı).

Ana ICERler Özeti

16 haftalık analiz	ICER		
	43% rezeksiyon oranı	35% rezeksiyon oranı	30% rezeksiyon oranı
DSU Cetux + FOLFOX v FOLFOX, £6,024 rezeksiyon maliyeti, PAS	£20,011	£25,767	£31,257
Üretici Cetux + FOLFOX v FOLFOX £7,222 rezeksiyon maliyeti, PAS	£20,442	£26,136	£32,257
Üretici Cetux + FOLFOX v FOLFOX, £8,929 rezeksiyon maliyeti, PAS	£21,056	£26,662	£32,688
Üretici Cetux + FOLFIRI v FOLFOX, £8,929 rezeksiyon maliyeti, PAS	£20,990	£24,492	£27,655
DSU Cetux + FOLFIRI v FOLFOX, £8,929 rezeksiyon maliyeti, no PAS	£22,944	£26,929	£30,482

Önerilere İlişkin Özet

- Cetuximab + FOLFOX, metastatik kolorektal kanserin teşhis sonrası uygulanan ilk tedavisi için önerilmektedir; eğer:
 - Primer kolorektal tümör kesip alınmış veya cerrahi müdahale mümkün ise.
 - Metastatik hastalığın karaciğeri etkilediği ve rezektablın mümkün olmaz ise
 - Hastanın, primer kolorektal tümörün cerrahi müdahalesi için ve cetuximab ile tedavi sonrası (eğer metastas rezektabl olursa) karaciğer ameliyatı için uygun ise.
 - Üretici, hasta başına kullanılan cetuximab toplamı üzerinden %16 indirim oranı uygularsa
- FOLFOX'u tolere edemeyen kişiler, benzer kısıtlamalar ile cetuximab +FOLFIRI önerilmektedir
- Hastalar, cetuximab ile tedaviyi 16 haftadan fazla süre ile almamalıdır.
- 16. haftada cetuximab ile tedavi durdurulmalı ve hasta karaciğer metastas rezeksiyonu için değerlendirilmelidir.

Teknoloji Değerlendirmelerinde HEPlerin Etkileri (1)

- Minimal
 - Değerlendirilen teknolojilerin sadece küçük bir kısmı bir HEP'i dahil etmiştir.
- Süreçler, uygun kılavuzun üretimine etki etmeyecek şekilde HEPleri dahil etmek üzere tadil edilmiştir
- Komitenin, teknolojilerin maliyet etkinliğini değerlendirme yönteminde bir değişiklik bulunmamakta

Teknoloji Değerlendirmelerinde HEPlerin Etkileri(2)

- İlave HEP ibraz şablonları geliştirilmiştir
 - NICE'in talep ettiği bilgileri, HEP'in klinik ve maliyet etkililiğini değerlendirmek üzere
 - Herhangi bir HEP'in USH'ye maliyetinin toplanmasını dahil eder; PPRS kurallarında şöyle tanımlanmıştır
 - 'Bu tür düzenlemelerde USH'ye yansıyacak tüm maliyetler, Değerlendirme Komitesi tarafından dikkate alınan maliyetlere dahil edilmelidir.'