

Ministerstvo zdravotníctva  
Slovenskej republiky  
Sekcia farmácie a liekovej politiky  
Limbová 2  
837 52 Bratislava

V Bratislave, dňa 11.6.2021

Vec: **Odpoveď na výzvu na doplnenie žiadosti alebo príloh (číslo: S16708-2021-OKC-20561, ID konania 20561)**

Dňa 4.6.2021 zverejnilo Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) cestou elektronického portálu Kategorizácia, v rámci ID konania 20561 (dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20561>), na svojej webovej stránke v zmysle ustanovenia § 75 ods. 7 zákona č. 363/2011 Z. z. o rozsahu a podmienkach úhrady liekov, zdravotníckych pomôcok a dietetických potravín na základe verejného zdravotného poistenia a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „**Zákon o rozsahu**“) v **poradí 1. výzvu** na doplnenie žiadosti alebo príloh č.: S16708-2021-OKC-20561 v súlade s § 10 Zákona o rozsahu (ďalej len „**Výzva**“). Výzvou Ministerstvo vyzvalo držiteľa registrácie, spoločnosť **Sanofi Belgium**, Leonardo Da Vincilaan 19, B-1831 Diegem, Belgicko (ďalej len „**Držiteľ registrácie**“), aby doplnil žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny (ďalej len „**Žiadosť**“) lieku 7211A LEMTRADA 12 mg infúzny koncentrát, con inf 1x1,2 ml/12 mg (liek.inj.skl.) (ďalej len „**Lemtrada**“). Držiteľ registrácie zastúpený spoločnosťou **sanofi-aventis Slovakia s. r. o.**, so sídlom Einsteinova 24, 851 01 Bratislava, Slovenská republika, v zastúpení splnomocneným zástupcom: MUDr. Dagmar Jašková, týmto predkladá v zákonom určenej sedemdnňovej lehote od doručenia Výzvy odpovede k jednotlivým bodom Výzvy.

**1. Predložiť scenár, ktorý predpokladá prerušenie liečby alemtuzumabom prostredníctvom parametra ročná miera ukončenia liečby, ktorý sa dávkuje počas 2 rokov liečby s možnosťou ďalších dvoch cyklov liečby. Tento prístup bude konzistentný s tvrdením, že s prerušením liečby sa uvažuje pri komparátore kladribín, ktorého dávkovanie je podľa SmPC je počas prvých dvoch rokov. Podľa tabuľky č. 23 bola kladribínu stanovená ročná miera ukončenia liečby 0,10. Parameter ročná miera ukončenia liečby nebola overená a predložená v analýze citlivosti.**

#### **Dávkovanie kladribínu podľa SmPC**

*Odporúčaná kumulatívna dávka MAVENCLADU je 3,5 mg/kg telesnej hmotnosti počas 2 rokov, podávaná ako 1 liečebný cyklus s 1,75 mg/kg na rok. Každý liečebný cyklus pozostáva z 2 liečebných týždňov, jeden na začiatku prvého mesiaca a jeden na začiatku druhého mesiaca príslušného liečebného roku. Každý liečebný týždeň pozostáva zo 4 alebo 5 dní, keď pacient dostáva 10 mg alebo 20 mg (jednu alebo dve tablety) ako jednorazovú dennú dávku, v závislosti od telesnej hmotnosti.*

Za ročnú mieru ukončenia liečby pri alemtuzumabe sme v tomto doplňujúcom scenári, analogicky ako pri kladribíne, pokladali proporciu pacientov, ktorí nedostali 2. cyklus z iných dôvodov ako úmrtie alebo ukončenie liečby daným liečivom z dôvodu progresie ochorenia. Ročné miery ukončenia liečby vychádzajú z uskutočnenej sieťovej meta-analýzy (NMA, Network meta-analysis) s názvom *Evidera NMA 2017, Network Meta-analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis in Support of Alemtuzumab and Teriflunomide, Technical Report, EVA-17441 | July 11, 2017 | VERSION 3.0. Túto metaanalýzu prikladáme v plnom znení cez Iné podania vzhľadom na to, že obsahuje dôverné informácie.*

Z údajov meta-analýzy sme za účelom predloženia doplňujúceho scenáru kvantifikovali ročnú mieru ukončenia liečby alemtuzumabom. Dovoľujeme si upozorniť na to, že podanie na NICE bolo akceptované bez uvažovania parametra ročná miera ukončenia liečby, teda druhú dávku alemtuzumabu dostali všetci pacienti, ktorí ju dostať mohli.

Z výsledkov meta-analýzy sú známe hodnoty OR (odds ratio) pre ukončenie liečby alemtuzumab vs. placebo na úrovni 0,35 a pre teriflunomid vs. placebo 1,03; z čoho vyplýva OR teriflunomid vs. alemtuzumab vo výške 2,94. S použitím rovnakého prístupu ako pre ostatné účinné látky (ktorý bol podrobne vysvetlený časti 7 v prílohe k FEK s názvom „Príloha k farmako-ekonomickému rozboru a modelu k žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny alemtuzumab parent. 12 mg - liek Lemtrada“), vychádza ročná miera ukončenia liečby pre alemtuzumab na úrovni 0,06.

V nasledujúcej tabuľke uvádzame výsledky FE analýzy pri uvažovanom prerušení liečby prostredníctvom parametra ročná miera ukončenia liečby alemtuzumabom, ktorý sa dávkuje počas 2 rokov liečby s možnosťou ďalších dvoch cyklov liečby. Ostatné parametre neboli menené (t. j. aj úhrady liekov sú z podania podľa kategorizácie k 1.11.2020). **Za účelom overiteľnosti výpočtov predkladáme model nákladovej užitočnosti so zohľadnením prerušenia liečby alemtuzumabom prostredníctvom parametra ročná miera ukončenia liečby cez „Iné podania“ elektronického portálu Kategorizácia s textom „Odpoveď na výzvu - Model nákladovej efektívnosti lieku Lemtrada, ID konania 20561“.**

Doplňujeme aj informáciu o navýšení prahovej hodnoty nákladovej efektívnosti pre liek Lemtrada, ktorá je v roku 2021 po zvýšení priemernej mesačnej mzdy na Slovensku vyššia ako v pôvodnom podaní, a je na úrovni 36 036 €/QALY (33 bodov x 1 092 €).

Tabuľka 1. Výsledky farmako-ekonomickej analýzy so zmenou vstupu pre prerušenie liečby alemtuzumabom

Výsledky	alemtuzumab (Lemtrada)	natalizumab (Tysabri)	fingolimod (Gilenya)	okrelizumab (Ocrevus)	kladribín (Mavenclad)	dimetylfumarát (Tecfidera)
<b>QALY spolu</b>	<b>6,441</b>	<b>5,641</b>	<b>5,385</b>	<b>5,955</b>	<b>5,527</b>	<b>5,464</b>
<b>Náklady spolu</b>	<b>123 123 €</b>	<b>127 924 €</b>	<b>136 834 €</b>	<b>153 533 €</b>	<b>96 536 €</b>	<b>101 366 €</b>
Lemtrada vs. komparátor						
pridané QALY		0,800	1,056	0,486	0,914	0,976
pridané náklady		-4 801 €	-13 711 €	-30 409 €	26 587 €	21 757 €
<b>ICUR vs. Lemtrada</b>		<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>29 089 €/QALY</b>	<b>22 283 €/QALY</b>

**V prípade použitia miery prerušenia liečby po prvom roku pre alemtuzumab z údajov NMA na úrovni 0,06 by výsledok ICUR voči kladribínu bol na úrovni 29 089 €/QALY (viď. tabuľka 1), voči dimetylfumarátu 22 283 €/QALY a voči trom komparátorom je liečba liekom Lemtrada dominantná (vyšší prínos sprevádzaný úsporou nákladov).**

Hypoteticky, pri použití rovnakej miery prerušenia liečby po prvom roku pre alemtuzumab ako pre kladribín, teda 0,10, by ICUR voči kladribínu bol na úrovni 29 912 €/QALY. Klinické štúdie aj publikácie však preukazujú po prvom roku značne nižšiu, približne polovičnú, mieru prerušenia liečby alemtuzumabom v porovnaní s kladribínom. *Michels, R.E., de Fransesco, M., Mahajan, K. et al. Cost Effectiveness of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in The Netherlands. Appl Health Econ Health Policy 17, 857–873 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40258-019-00500-8>*

Mieru prerušenia liečby prostredníctvom parametra ročnej miery ukončenia liečby sme otestovali **v doplňujúcej analýze senzitivity**. Na doplňujúci základný scenár s ročnou mierou ukončenia liečby alemtuzumabom na úrovni 0,06 sme aplikovali  $\pm 30\%$  zmenu ročnej miery ukončenia liečby: 1) u alemtuzumabu  $\pm 30\%$  a bez zmeny u komparátorov a 2) u komparátorov  $\pm 30\%$  a bez zmeny novej (doplňujúcej) hodnoty 0,06 pre alemtuzumab. Výsledky doplňujúceho základného scenára spolu s analýzou senzitivity v intervale  $\pm 30\%$  uvádzame v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Výsledky farmako-ekonomickej analýzy so zmenou vstupu pre prerušenie liečby alemtuzumabom - dopĺňujúci základný scenár a analýza senzitivity  $\pm 30\%$

Výsledky	alemtuzumab (Lemtrada)	natalizumab (Tysabri)	fingolimod (Gilenya)	okrelizumab (Ocrevus)	kladribín (Mavenclad)	dimetyl fumarát (Tecfidera)
<b>Základný scenár v zmysle odpovede na 1. bod Výzvy (ročná miera ukončenia liečby alemtuzumabom = 0,06)</b>						
ročná miera ukončenia liečby (hodnota)	0,06	0,13	0,12	0,13	0,10	0,13
náklady	123 123 €	127 924 €	136 834 €	153 533 €	96 536 €	101 366 €
QALY	6,441	5,641	5,385	5,955	5,527	5,464
<b>ICUR alemtuzumab vs komparátor</b>		Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	29 089 €/QALY	22 283 €/QALY
<b>Ročná miera ukončenia liečby +30% alemtuzumab</b>						
náklady	122 687 €	127 924 €	136 834 €	153 533 €	96 536 €	101 366 €
QALY	6,414	5,641	5,385	5,955	5,527	5,464
<b>ICUR alemtuzumab vs komparátor (zvýšenie pri alemtuzumabe +30%)</b>		Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	29 481 €/QALY	22 456 €/QALY
<b>Ročná miera ukončenia liečby -30% alemtuzumab</b>						
náklady	123 560 €	127 924 €	136 834 €	153 533 €	96 536 €	101 366 €
QALY	6,468	5,641	5,385	5,955	5,527	5,464
<b>ICUR alemtuzumab vs komparátor (zníženie pri alemtuzumabe -30%)</b>		Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	28 719 €/QALY	22 119 €/QALY
<b>Ročná miera ukončenia liečby +30% u komparátorov</b>						
náklady	123 123 €	119 092 €	127 728 €	140 960 €	94 988 €	95 927 €
QALY	6,441	5,562	5,339	5,838	5,474	5,403
<b>ICUR alemtuzumab vs komparátor (zvýšenie u komparátora +30%)</b>		4 585 €/QALY	Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	29 102 €/QALY	26 206 €/QALY
<b>Ročná miera ukončenia liečby -30% u komparátorov</b>						
náklady	123 123 €	138 459 €	147 492 €	168 663 €	98 093 €	107 865 €
QALY	6,441	5,732	5,438	6,090	5,586	5,535
<b>ICUR alemtuzumab vs komparátor (zníženie u komparátora -30%)</b>		Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	Pridávame QALY a šetríme náklady	29 279 €/QALY	16 848 €/QALY

**Dopĺňujúci základný scenár aj všetky testované scenáre pre ročnú mieru ukončenia liečby v intervale  $\pm 30\%$  potvrdzujú dominanciu alebo nákladovú-efektívnosť liečby liekom Lemtrada.**

**2. Vysvetliť rozdiely v získaných QALY pre alemtuzumab v podaní NICE vo výške 4,03 a v podaní na Slovensku vo výške 6,531.**

Hodnotenie alemtuzumabu v agentúre NICE bolo vykonané v rokoch 2013 až 2014, na základe podania dokumentácie výrobcu na NICE v roku 2013, ktorého súčasťou bola adaptácia modelu na UK podmienky. Odvtedy sa jednak nazbieralo viacero nových klinických údajov a údajov o patientskej populácii, a aj samotný farmako-ekonomický model bol aktualizovaný. S cieľom vysvetlenia rozdielov v QALY v ramene s alemtuzumabom sme realizovali analýzu, pri ktorej sme pôvodný UK model z podania na NICE v roku 2013 adaptovali na aktuálnejšie údaje a slovenské podmienky. V rámci tejto analýzy sme identifikovali 11 najdôležitejších premenných, ktoré spôsobovali zmeny v QALY a ich postupným uplatňovaním sme dospeli k prínosu v QALY v ramene s alemtuzumabom v pôvodnom UK modeli na úrovni 6,550.

Priložená tabuľka zobrazuje postupné zmeny hodnoty QALY z hodnoty uvedenej v podaní NICE na hodnotu prínosu v QALY v podaní na Slovensku pri postupnom adaptovaní premenných reflektujúcich aktuálnejšie údaje a slovenské podmienky.

Tabuľka 3. Odvodenie hodnoty QALY v ramene s alemtuzumabom po prispôsobení pôvodného UK modelu adaptovanom v UK pre podanie na NICE v roku 2013 – po postupnom dosádzaní aktuálnejších dát a slovenských podmienok

Nové nastavenia pôvodného UK modelu z roku 2013 – za účelom prispôsobenia na aktuálnejšie dáta a slovenské podmienky	Pôvodná UK hodnota	Doplnenie hodnoty pre slovenskú adaptáciu	Hodnota QALY v ramene alemtuzumab	Zmena hodnoty QALY oproti predchádzajúcemu nastaveniu
UK pôvodný základný scenár	x	x	<b>4,034</b>	x
1. diskontná sadzba	3,50%	5%	3,811	-5,5%
2. všeobecná mortalita	UK populácia	SK populácia	3,852	1,1%
3. začiatočná distribúcia pacientov podľa EDSS	EDSS 0	3,0%	EDSS 0	3,6%
	EDSS 1	7,0%	EDSS 1	25,7%
	EDSS 2	20,0%	EDSS 2	34,6%
	EDSS 3	19,5%	EDSS 3	22,6%
	EDSS 4	20,5%	EDSS 4	10,0%
	EDSS 5	10,0%	EDSS 5	3,1%
	EDSS 6	15,5%	EDSS 6	0,4%
	EDSS 7	4,5%	EDSS 7	0,0%
	EDSS 8	0,0%	EDSS 8	0,0%
	EDSS 9	0,0%	EDSS 9	0,0%
	Zdroj: UK Risk Sharing Scheme (RSS) <sup>1</sup>	Zdroj: CARE-MS I, CARE-MS II	5,900	<b>53,2%</b>
4. podiel ženy/muži	2,98 Zdroj: UK RSS <sup>1</sup>	1,93 Zdroj: CARE-MS I, CARE-MS II	5,898	0,0%
5. začiatočný vek pacienta	39,3 Zdroj: UK RSS <sup>1</sup>	34,3 Zdroj: CARE-MS I, CARE-MS II		
6. ukončenie liečby pri progresii do EDSS skóre	7	6	5,775	-2,1%
7. znížená kvalita života opatrovateľov	uvažuje sa	neuvažuje sa	5,853	1,3%
8. prechodová matica medzi EDSS stavmi u pacienta s RRMS	London Ontario + TOWER + TEMSO	British Columbia	6,237	<b>6,6%</b>
9. pomer rizika (HR) pre progresiu zneschopnenia	0,52 Zdroj: MTC popísané v podaní NICE	0,44 Zdroj: Evidera NMA 2017 <sup>2</sup>	6,538	<b>4,8%</b>
10. relatívny pomer (RR) zníženia ročného rizika relapsu (ARR)	0,28 Zdroj: MTC popísaná v podaní NICE	0,30 Zdroj: Evidera NMA 2017 <sup>2</sup>	6,537	0,0%
11. iné zloženie NÚ	Podanie na NICE	Zloženie odôvodnené vo FE rozbere na str.37-38	6,550	0,2%
<b>Spolu nastavenia č. 1. – 11. reflektujúce aktuálnejšie dáta a slovenské podmienky</b>			<b>6,550 QALY</b>	
Ostatné premenné a nastavenia vychádzajúce z aktualizácií modelu vedúce ku QALY v slovenskom podaní			6,531	-0,3%

<sup>1</sup> Pickin, M, Cooper, C, Chater, T et al. (2009). The Multiple Sclerosis Risk Sharing Scheme Monitoring Study – early results and lessons for the future. BMC Neurology 9:1-8.

<sup>2</sup> Evidera NMA 2017, Network Meta-analysis of the Clinical Efficacy and Safety of Disease-modifying Therapies for Multiple Sclerosis in Support of Alemtuzumab and Teriflunomide, Technical Report, EVA-17441 | July 11, 2017 | VERSION 3.0

Pozn.: NMA = Network meta-analysis; MTC = Mixed treatment comparison; FE = farmako-ekonomický

V závere k odpovedi na 2. bod Výzvy si dovoľujeme zhrnúť rozdiely vysvetľujúce iné výsledné QALY v ramene s alemtuzumabom v pôvodnom UK modeli a v slovenskej adaptácii aktuálneho globálneho modelu. Rozdiely v hodnote QALY v ramene s alemtuzumabom v podaní NICE a v podaní na Slovensku vychádzajú predovšetkým:

- z rozdielnej začiatkovej distribúcie pacientov podľa EDSS skóre – podanie NICE vychádzalo z lokálnych zdrojov, pričom 30% pacientov bolo v štádiu EDSS 5 a vyššom (až do EDSS 7). Podanie na Slovensku vychádzalo zo štúdií CARE-MS I a CARE-MS II a väčšina pacientov bola v štádiu EDSS 1 až EDSS 4 a tento zdroj viac zodpovedá slovenským podmienkam, kde sa uplatňujú pravidlá pre začatie a ukončenie liečby definované indikačnými obmedzeniami;
- z použitia prechodovej matice medzi EDSS stavmi u pacienta s RRMS (prirodzený priebeh ochorenia) z databázy British Columbia MS (Palace et al. 2014). Tieto dáta boli zverejnené v roku 2014 (až po NICE hodnotení, kde sa v pôvodnom modeli použili staršie – v tom čase dostupné dáta zo setov London Ontario + TOWER + TEMSO). Údaje z databázy British Columbia MS (Palace et al. 2014) boli použité na Slovensku aj v akceptovaných podaniach pre kladribín (ID 12481, 12480, 12479) a okrelizumab (ID13596);
- z rozdielneho pomeru rizika (HR) pre progresiu zneschopnenia 0,52 (podanie NICE) vs. 0,44 (podanie na Slovensku). Hodnota použitá na Slovensku vychádza z novej metaanalýzy (Evidera NMA 2017), ktorej súčasťou boli všetky účinné látky použité v podaní na Slovensku ako komparátory. Túto metaanalýzu prikladáme v plnom znení cez Iné podania vzhľadom na to, že obsahuje dôverné informácie.

Na základe vyššie uvedenej analýzy, v rámci ktorej sme UK model z roku 2013 postupne prispôbovali slovenským podmienkam bol prínos v ramene s alemtuzumabom 6,550 QALY po adaptácii 11 vyššie uvedených premenných zodpovedajúcich aktuálnejším dátam a slovenským podmienkam. Prínos v QALY by bol v pôvodnom modeli teda ešte vyšší než v analýze nákladovej efektívnosti, ktorá bola súčasťou Žiadosti z 30.11.2020 (na úrovni 6,531). Navyše, na základe minimálneho rozdielu 0,3% (6,531 vs. 6,550), spôsobeného inými premennými a aktualizáciami modelu, možno konštatovať po zohľadnení aktuálnejších dát a slovenských podmienok takmer zhodnú výšku QALY v ramene s alemtuzumabom v oboch verziách modelov.

**3. Doplniť do indikačného obmedzenia skóre neurologického deficitu EDSS pre indikovanie hradenej liečby u dospelých pacientov v súlade s aktuálnymi McDonaldovými kritériami na základe inklúzy kritérií klinických štúdií a tabuľky č. 16 rozboru.**

Na základe Výzvy Ministerstva do indikačného obmedzenia doplníme skóre neurologického deficitu EDSS pre indikovanie hradenej liečby v súlade s aktuálnymi McDonaldovými kritériami - **doplnenie je kvôli prehľadnosti zvýraznené podfarbením**. Uvedené doplnenie je v súlade s populáciou zahrnutou v analýze užitočnosti nákladov a nemá dopad na výsledky nákladovej efektívnosti lieku Lemtrada.

**Návrh znenia indikačného obmedzenia po doplnení:**

*Hradená liečba sa môže indikovať:*

1. u dospelých pacientov s **relaps-remitujúcou sklerózou multiplex (v súlade s aktuálnymi McDonaldovými kritériami)** s aktívnym ochorením definovaným výsledkami klinických alebo zobrazovacích vyšetrení **a ak ich neurologický deficit je do 5,0 EDSS vrátane a** u ktorých zlyhala plná a adekvátna liečba minimálne **dvoma** imunomodulačnými liekmi s rozdielnym mechanizmom účinku,

2. u dospelých pacientov nad 18 rokov s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou **relaps-remitujúcou formou SM**, definovanou 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a s 1 alebo viacerými gadolínium sa zvýrazňujúcimi léziami na MRI mozgu alebo 2 alebo viacerými nespôsobilosť spôsobujúcimi relapsami liečenými kortikosteroidmi počas jedného roku a významným nárastom počtu T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcimi nedávnymi MRI.

**Ďalšie maximálne dva cykly liečby (t. j. 3. a 4. cyklus liečby) sú hradené, ak po podaní prvých dvoch cyklov liečby je EDSS nižšie ako 6 a ak je zistené aspoň jedno z týchto kritérií:**



- a) *minimálne 1 závažný relaps liečený kortikosteroidmi*
- b) *pribudnutie 2 a viac lézií za predchádzajúcich 12 mesiacov liečby.*

*Hradená liečba sa môže indikovať na pracoviskách Univerzitetnej nemocnice Bratislava, Fakultnej nemocnice s poliklinikou F. D. Roosevelta Banská Bystrica, Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura Košice, Fakultnej nemocnice s poliklinikou J. A. Reimana Prešov, Nemocnice s poliklinikou Nitra, Fakultnej nemocnice s poliklinikou Trnava, v Univerzitetnej nemocnici Martin, na Neurologickej klinike Ústrednej vojenskej nemocnice SNP Ružomberok, na neurologickom oddelení Fakultnej nemocnice Trenčín a na neurologickom oddelení Nemocnice svätého Michala a. s. Bratislava.*

*Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.*

**4. Predložiť alternatívny scenár, ktorý zohľadňuje úhrady komparátorov v čase hodnotenia rozboru.** Pred podaním žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Lemtrada zo dňa 30.11.2020 bolo dňa 15.10.2021 zverejnené **oznámenie o začatí porovnávania úradne určených cien z podnetu ministerstva**. Liek Lemtrada ako aj komparátory lieky Tysabri, Gilenya, Ocrevus, Mavenclad, Tecfidera boli predmetom zverejneného oznámenia.  
<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20231>

Držiteľ registrácie pri vyčíslení nákladov na lieky postupoval v súlade s ustanovením §1 ods.4 Vyhlášky č. 422/2011 Z .z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku a použil ceny a úhrady na základe zoznamu kategorizovaných liekov 1.11. - 30.11.2020. Citujeme z Vyhlášky: „Pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vychádza z cien liekov, zdravotníckych pomôcok, dietetických potravín alebo zdravotných výkonov a služieb, ktoré sú regulované vecne príslušným orgánom, inak z objektívne overiteľných cien; **vychádza sa z cien platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru ministerstvu.**“

Ministerstvo vyžiadalo od Držiteľa registrácie alternatívny scenár, ktorý zohľadňuje úhrady komparátorov v čase hodnotenia rozboru na základe porovnávania úradne určených cien z podnetu ministerstva (KON ID 20231). Ceny liekov Lemtrada, Tysabri, Gilenya, Ocrevus, Mavenclad a Tecfidera, ktoré boli predmetom porovnávania úradne určených cien z podnetu Ministerstva (KON ID 20231) nadobudli právoplatnosť dňa 24.12.2020 alebo 16.1.2021. Ide o dátumy nadobudnutia právoplatnosti prvo- a druho-stupňových rozhodnutí Ministerstva ku KON ID 20231, ktoré boli nielen právoplatné, ale dokonca aj **zverejnené až po podaní Žiadosti** (zverejnenie dňa 15.12.2020 alebo 15.1.2021). Predikovateľnosť výsledných cien po referencovaní bola navyše komplikovaná súbežne prebiehajúcim referencovaním cien Dôverou zdravotnou poisťovňou a. s., ktoré zahŕňalo lieky Lemtrada (CND ID 20077), Mavenclad (CND ID 20083), Gilenya (CND ID 20084), Ocrevus (CND ID 20085) a Aubagio (CND ID 20089) a rozhodnutia Ministerstva boli publikované dňa 15.12.2020, t. j. **až po podaní Žiadosti**.

**V odpovedi na Výzvu predkladáme úhrady v čase odpovede na Výzvu podľa zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) k 1.6. - 30.6.2021**, ktoré zohľadňujú zníženie úhrad vyplývajúce zo zníženia cien na základe konania KON ID 20231.

Úhrady podľa ZKL k 1.6.2021 (čas hodnotenia rozboru) v porovnaní s úhradami platnými k 1.11.2020 (čas podania žiadosti) klesli u väčšiny liekov o menej ako 2,5%. Výnimkou je úhrada za liek Lemtrada s poklesom úhrady o 6,9% a úhrada za jedno balenie Mavencladu - 6x 10 mg s poklesom o 10,2%. S balením Mavencladu 6x 10 mg sa v predloženej žiadosti z 30.11.2020 a FE rozbere nepočítalo, keďže prepočítaná úhrada na tabletu bola v porovnaní s ostatnými baleniami Mavencladu vyššia. Tento prístup bol vysvetlený v prílohe k FE rozboru s názvom „Príloha k farmako-ekonomickému rozboru a modelu

k žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny alemtuzumab parent. 12 mg - liek Lemtrada“. V aktuálnom ZKL (k 1.6.2021) sú úhrady za balenia lieku Mavenclad po prepočítaní na tabletu porovnateľné.

Keďže **najvyšší pokles úhrady bol zaznamenaný práve pri lieku Lemtrada, nižšie uvedené výsledky preukazujú ešte výhodnejší pomer nákladovej efektívnosti ako v podanom FE rozbere**. V nasledujúcich tabuľkách uvádzame porovnanie úhrad k 1.6.2021 a k 1.11.2020 (tabuľka 4), ročné náklady na sledovanú intervenciu a komparátorov s úhradami k 1.6.2021 (tabuľka 5) a výsledky farmako-ekonomickej analýzy s úhradami k 1.6.2021 (tabuľka 6).

Navyše, ako už bolo spomínané v odpovedi k bodu č. 1 Výzvy, **prahová hodnota nákladovej efektívnosti pre liek Lemtrada je v roku 2021 vyššia ako v pôvodnom podaní, a je na úrovni 36 036 €/QALY.**

Tabuľka 4. Porovnanie úhrad za balenie vybraných účinných látok k 1.6.2021 a k 1.11.2020

Účinná látka (liek)	Balenie	Úhrada za balenie k 1.11.2020 (čas podania žiadosti)	Úhrada za balenie k 1.6.2021 (čas hodnotenia žiadosti)	Percentuálny pokles
alemtuzumab (Lemtrada)	1x 1,2 ml / 12 mg	7 907,93 €	7 362,29 €	-6,9%
natalizumab (Tysabri)	1x 15 ml / 300 mg	1 350,01 €	1 319,54 €	-2,3%
fingolimod (Gilenya)	28x 0,5 mg	1 561,56 €	1 540,01 €	-1,4%
okrelizumab (Ocrevus)	1x 10 ml / 300 mg	5 664,98 €	5 625,99 €	-0,7%
kladribín (Mavenclad)	1x 10 mg	1 959,55 €	1 926,81 €	-1,7%
	4x 10 mg	7 807,06 €	7 707,21 €	-1,3%
	6x 10 mg	12 880,15 €	11 560,83 €	-10,2%
dimetylfumarát (Tecfidera)	14x 120 mg	110,14 €	112,16 €	+1,8%
	56x 240 mg	881,10 €	863,63 €	-2,0%

Tabuľka 5. Dávkovanie liekov a prehľad nákladov na lieky na jeden rok liečby podľa ZKL 1.6.2021

Účinná látka (liek)	Balenie	Úhrada za balenie	Dávkovanie	Náklady 1. rok	Náklady nasledujúce roky	Náklady na podanie / rok #
alemtuzumab (Lemtrada)	1x 1,2 ml / 12 mg	7 362,29 €	1. rok 5x 12 mg IV 2+. rok 3x 12 mg IV	36 811,45 €	22 086,87 €	133,73 € / 111,69 €
natalizumab (Tysabri)	1x 15 ml / 300 mg	1 319,54 €	300 mg raz na 4 týždne IV	17 154,02 €	17 154,02 €	91,91 €
fingolimod (Gilenya)	28x 0,5 mg	1 540,01 €	0,5 mg denne p.o.	20 020,13 €	20 020,13 €	-
okrelizumab (Ocrevus)	1x 10 ml / 300 mg	5 625,99 €	600 mg raz za 6 mesiacov IV*	22 503,96 €	22 503,96 €	34,12 € / 23,24 €
kladribín (Mavenclad)	1x 10 mg	1 926,81 €	1,75 mg/kg prvý rok a rovnako druhý rok p.o. §	24 876,31 €	24 876,31 €	-
	4x 10 mg	7 707,21 €				
	6x 10 mg	11 560,83 €				
dimetylfumarát (Tecfidera)	14x 120 mg	112,16 €	120 mg 2x denne 7 dní, potom 240 mg 2x denne p.o.	11 123,44 €	11 227,19 €	-
	56x 240 mg	863,63 €				

1 rok = 52 týždňov

Poznámka:

\* okrelizumab titrácia úvodnej dávky 300 mg IV na začiatku a 300 mg IV o 2 týždne neskôr

§ hmotnostné rozdelenie pacientov prebraté z A1N žiadosti lieku Mavenclad (ID návrhov 12479, 12480 a 12481)

# náklady na podanie prvý rok / druhý a nasledujúce roky, podrobný výpočet v prílohe k FE rozboru s názvom „Príloha k farmako-ekonomickému rozboru a modelu k žiadosti o zmenu charakteristík referenčnej skupiny alemtuzumab parent. 12 mg - liek Lemtrada“

Tabuľka 6. Výsledky farmako-ekonomickej analýzy s nákladmi na lieky platnými k 1.6.2021

Výsledky	alemtuzumab (Lemtrada)	natalizumab (Tysabri)	fingolimod (Gilenya)	okrelizumab (Ocrevus)	kladribín (Mavenclad)	dimetylfumarát (Tecfidera)
<b>QALY spolu</b>	<b>6,531</b>	<b>5,641</b>	<b>5,385</b>	<b>5,955</b>	<b>5,527</b>	<b>5,464</b>
<b>Náklady spolu</b>	<b>120 740 €</b>	<b>126 362 €</b>	<b>135 766 €</b>	<b>152 869 €</b>	<b>96 037 €</b>	<b>100 531 €</b>
Lemtrada vs. komparátor						
pridané QALY		0,890	1,146	0,576	1,004	1,066

pridané náklady	-5 622 €	-15 027 €	-32 129 €	24 703 €	20 209 €
<b>ICUR vs. Lemtrada</b>	<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>Pridávame QALY a šetríme náklady</b>	<b>24 608 €/QALY</b>	<b>18 953 €/QALY</b>

**Vzhľadom na pokles ceny a následnej úhrady lieku Lemtrada - od času podania po čas hodnotenia rozboru, je pomer nákladovej efektívnosti lieku Lemtrada ešte výhodnejší než v podaní z 30.11.2020.**

## ZÁVER

Ministerstvo dňa 4.6.2021 vyzvalo Držiteľa registrácie na doplnenia, vysvetlenia a predloženia scenárov analýzy nákladovej užitočnosti. Liečba liekom Lemtrada zostala nákladovo efektívnou intervenciou aj v ďalších scenároch vyžiadaných Ministerstvom a voči trom komparátorom dochádzalo pri liečbe liekom Lemtrada k navýšeniu prínosov za súčasného šetrenia nákladov.

Podľa Držiteľa registrácie po doručení tejto odpovede na Výzvu disponuje Ministerstvo všetkými potrebnými podkladmi, čo môže prispieť k rozhodnutiu v čo najkratšom čase. Využitie celej novej zákonnej lehoty na rozhodnutie by totiž viedlo k neúmernému predĺženiu času do zlepšenia prístupu k liečbe liekom Lemtrada.

**Pacienti vhodní na začatie liečby sú najmä mladí ľudia - priemer východiskovej hodnoty veku v klinických štúdiách bol 34 rokov. Liečba liekom Lemtrada predstavuje vysoko účinnú terapeutickú alternatívu s veľkým potenciálom resetovať imunitný systém a zabezpečuje dlhé obdobie bez aktivity ochorenia - čím ponecháva v aktívnom živote pacientov, ktorí sú väčšinou v produktívnom veku. Liečba liekom Lemtrada je prínosná aj vďaka spôsobu dávkovania (iba 5 dní v prvom roku a 3 dni v druhom alebo ďalších rokoch), čím vedie k vysokej miere kompliance, ktorá je veľmi dôležitá v liečbe chronického, progredujúceho a invalidizujúceho ochorenia. Navyše, táto liečebná možnosť prináša nielen zlepšenie vyjadrené prínosmi v zdravotnom stave pacienta, ale aj úsporu z prostriedkov verejného zdravotného poistenia v porovnaní s tromi komparátormi.**

S úctou

MUDr. Dagmar Jašková, splnomocnený zástupca  
Sanofi Belgium, *zast.: sanofi-aventis Slovakia s.r.o.*