



GEDEON RICHTER

Založené v roku 1901

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej Republiky
Limbová 2
837 52 Bratislava

V Bratislave, dňa 29. apríla 2022

Vec: Vyjadrenie k Výzve na vysvetlenie podania lieku

**8200D Ryeqo 40 mg/1mg/0,5 mg filmom obalené tablety tbl flm 28x40 mg/1mg/0,5 mg (fl.HDPE)
(ID 23186)**

**Účastník konania: Gedeon Richter Plc.
Gyomroi út 19-21, 1103 Budapest, Maďarsko**

**Splnomocnený zástupca: Gedeon Richter Slovakia, s.r.o.
Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, Slovenská republika**

(ďalej len „Držiteľ registrácie“)

Dňa 30.11.2021 podal Držiteľ registrácie prostredníctvom elektronického portálu Kategorizácia Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) Žiadosti o zaradenie lieku 8200D Ryeqo 40 mg/1mg/0,5 mg filmom obalené tablety tbl flm 28x40 mg/1mg/0,5 mg (fl.HDPE) (ďalej len „**liek Ryeqo**“) do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku v rámci konania ID 23186 (ďalej len „**Žiadosť**“).

Dňa 31.3.2022 Ministerstvo zverejnilo Výzvu na vysvetlenie podania č. S15078-2022-OKCHL-ID23186 (ďalej iba „**Výzva**“).

Ministerstvo vyzvalo Držiteľa registrácie, aby poskytol Ministerstvu odpovede potrebné k posúdeniu žiadosti. Ministerstvo žiada (skrátene):

1. *Doplniť publikácie a stanovisko žiadateľa o skúsenostiach z reálnej klinickej praxe o užívaní a zotrvaní na liečbe Ryeqo z reálnej klinickej praxe. Doplniť stanovisko žiadateľa k dopadu nižšej adhérence na liečbu z medicínskeho aj farmako-ekonomického pohľadu.*
2. *Doplniť publikácie a medicínske stanovisko žiadateľa k dlhodobej bezpečnosti liečby.*
3. *Vysvetliť, ako bolo počítané celkové prežívanie a QALY v celoživotnom časovom horizonte a ako ho v takomto prípade interpretovať. Doplniť analýzu o scenár zohľadňujúci všeobecnú mortalitu.*
4. *Doplniť výsledky analýzy (Tab. 30. a 31. rozboru) o nediskontované výsledky. Z dôvodu prehľadnosti a interpretácie v prípadoch celoživotných ochorení diskontované výsledky podhodnocujú celkové prežívanie a prínosy.*

V súvislosti s bodom 2 o všeobecnej mortalite môžu nediskontované výsledky napomôcť interpretácii.

5. Vysvetliť z medicínskeho hľadiska potrebu zdravotnej starostlivosti – najmä spotrebu a postavenie nákladných výkonov – najmä hysteroskopie a Endometriálnej biopsie v reálnej klinickej praxi. Doplniť diskusiu o reálnej praxi vrátane adherencie k výkonom. Uviesť samostatne priemerný počet a náklady na tieto výkony v celoživotnom časovom horizonte.
6. Doplniť výsledky analýzy o nasledovné údaje:
 - % pacientiek začínajúcich liečby Ryeqo, ktoré následne podstúpia chirurgický zákrok.
 - % pacientiek vyžadujúcich opakovaný chirurgický zákrok v ramene s chirurgiou.

Držiteľ registrácie poskytuje Ministerstvu odpovede potrebné k posúdeniu žiadosti o zaradenie liekov do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku Ryeqo.

K bodu 1 Skúsenosti s liečbou v reálnej klinickej praxi

Doplniť publikácie a stanovisko žiadateľa o skúsenostiach z reálnej klinickej praxe o užívaní a zotrvaní na liečbe Ryeqo z reálnej klinickej praxe. Doplniť stanovisko žiadateľa k dopadu nižšej adherencie na liečbu z medicínskeho aj farmako-ekonomického pohľadu.

Ministerstvo v predmetnom bode výzvy cituje úryvok z kapitoly 4, časť 7, str. 35 predloženého farmako-ekonomického rozboru (ďalej aj „FER“) týkajúcej sa analýzy dopadu na rozpočet), v ktorej závere držiteľ registrácie transparentne sumarizuje použité predpoklady a faktory, ktoré potenciálne zvyšujú vypočítaný dopad na rozpočet. Tento postup je v súlade s odporúčaniami ISPOR pre prípravu farmako-ekonomických analýz na Slovensku, kde sa uvádza, že všetky použité predpoklady majú byť transparentne a jasne popísané v sprievodnej správe (1). Uvedené aspekty (medzi nimi aj predpoklad 100 % kompliance k liečbe) je pri výpočte analýzy dopadu na rozpočet v predkladaných farmako-ekonomických analýzach štandardný a Ministerstvom dlhodobo akceptovaný.

Držiteľ registrácie predpokladá, že na základe uvedeného predpokladu Ministerstvo dospelo k záveru, že: „Z charakteru lieku vyplýva, že compliance k liečbe nebude v reálnej praxi 100%. Nižšia adherencia znižuje náklady na pacientku, ale zároveň znižuje benefit k liečbe.“ a preto žiada doplniť stanovisko držiteľa registrácie k vplyvu nižšej adherencie na liečbu z medicínskeho aj farmako-ekonomického pohľadu.

Držiteľ registrácie by v tejto súvislosti rád poznamenal, že mu nie je zrejmé, z akého dôvodu Ministerstvo považuje „charakter“ lieku Ryeqo za taký, z ktorého vyplýva, že compliance v reálnej praxi nebude 100 %. O tom, že compliance nebude 100 % je možné sa rovnako domnievať aj pri iných dlhodobo podávaných liečbach (napr. liečba chronického srdcového zlyhávania, sklerózy multiplex, astmy, chronickej obštrukčnej choroby pľúc a iné). Vo farmako-ekonomických rozboroch predkladaných k žiadostiam o zaradenie liekov na takéto indikácie (napr. ID 22856, 21156, 20607 a iné) sa vo všeobecnosti adherencia/compliance nezohľadňovali a Ministerstvo ani nepomenovalo potrebu zohľadnenia takéhoto aspektu z medicínskeho či farmako-ekonomického hľadiska. Je odôvodnené predpokladať, že v reálnej praxi pri nedostatočnej compliance sa u pacientok nedosiahne účinok liečby, čo ich bude viesť ku konzultácii s ošetrovujúcim lekárom, na základe ktorej buď dôjde k zlepšeniu compliance alebo prerušeniu liečby liekom Ryeqo.

Držiteľ registrácie vyhlasuje, že v súčasnosti nedisponuje údajmi ani publikáciami o dopade nižšej adherencie na liečbu z medicínskeho hľadiska, keďže tento aspekt nebol predmetom skúmania v rámci klinického programu lieku Ryeqo (LIBERTY 1, LIBERTY 2 a LIBERTY 3). Okrem toho je meranie adherencie v rámci klinického skúšania irelevantné, nakoľko pacienti sú v štúdiách prísne monitorovaní. Z dôvodu nedostupnosti týchto údajov nie je možné pripraviť farmako-

ekonomickú analýzu, ktorá by hodnoverne zohľadňovala vplyv adherencie na nákladovú efektívnosť lieku Ryeqo.

Z hárku „Settings“ v predložennom ekonomickom modeli je zrejmé, že v danom modeli nie je možné aplikovať mieru adherencie na liečbu a teda Ministerstvom požadované výsledky negeneruje. Napriek neexistencii údajov o kompliancii k liečbe liekom Ryeqo ako aj neexistencii údajov o vzťahu zníženej kompliance a účinku lieku Ryeqo bola s cieľom vyhovieť žiadosti Ministerstvaprípravená dodatočná analýza, v rámci ktorej boli náklady a ukazovatele účinnosti (objem menštruačnej krvi [MBL], pravdepodobnosti prechodu z ramena s liekom Ryeqo na BSC alebo na chirurgický zákrok) znížené priamo úmerne k adherencii pacientok na liečbu, pričom bol overený vplyv aplikácie rôznych hypotetických hodnôt adherencie (napr. 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %). Napríklad, ak sa predpokladá 80 % adherencia k liečbe, v prípade ukazovateľa MBL dôjde k zvýšeniu o 20 % oproti hodnotám pozorovaným v klinickom programe (pacientky teda v dôsledku nedostatočnej adherencie stratia viac menštruačnej krvi) a zároveň dôjde k zvýšeniu pravdepodobnosti prechodu do vykonania chirurgického zákroku alebo pravdepodobnosti prechodu na BSC. Treba však poznamenať, že takýto hypotetický predpoklad zníženia účinnosti liečby priamo úmerne k adherencii pre nedostatok medicínskych dôkazov, s vysokou pravdepodobnosťou negeneruje hodnoverné výsledky, a takéto výsledky sú pre interpretáciu analýzy, resp. pre rozhodovanie o zaradení lieku Ryeqo do zoznamu kategorizovaných liekov irelevantné a majú iba len ilustračný účel.

Tabuľka 1 Súhrn výsledkov týkajúcich sa nákladovej efektívnosti lieku Ryeqo vs. BSC pri aplikácii hypotetických hodnôt adherencie na liečbu

Analýza	Diskontované QALY			Diskontované priame náklady (€)			ICUR €/QALY
	Ryeqo	BSC	Δ	Ryeqo	BSC	Δ	
Základný scenár	13,465	13,177	0,288	15 351 €	9 406 €	5 945 €	20 642
Ryeqo vs. BSC – adherencia 90 %	13,446	13,177	0,269	14 582 €	9 406 €	5 176 €	19 242
Ryeqo vs. BSC – adherencia 80 %	13,428	13,177	0,251	13 860 €	9 406 €	4 454 €	17 745
Ryeqo vs. BSC – adherencia 70 %	13,411	13,177	0,234	13 183 €	9 406 €	3 777 €	16 141
Ryeqo vs. BSC – adherencia 60 %	13,394	13,177	0,217	12 547 €	9 406 €	3 141 €	14 475
Ryeqo vs. BSC – adherencia 50 %	13,379	13,177	0,202	11 949 €	9 406 €	2 543 €	12 589
Ryeqo vs. BSC – adherencia 40 %	13,364	13,177	0,187	11 387 €	9 406 €	1 981 €	10 594

Tabuľka 2 Súhrn výsledkov týkajúcich sa nákladovej efektívnosti lieku Ryeqo vs. GnRH pri aplikácii hypotetických hodnôt adherencie na liečbu

Analýza	Diskontované QALY			Diskontované priame náklady (€)			ICUR €/QALY
	Ryeqo	GnRH	Δ	Ryeqo	GnRH	Δ	
Základný scenár	13,465	12,937	0,528	15 351 €	6 572 €	8 779 €	16 627
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 90 %	13,446	12,937	0,509	14 582 €	6 572 €	8 010 €	15 737
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 80 %	13,428	12,937	0,491	13 860 €	6 572 €	7 288 €	14 843
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 70 %	13,411	12,937	0,474	13 183 €	6 572 €	6 611 €	13 947
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 60 %	13,394	12,937	0,457	12 547 €	6 572 €	5 975 €	13 074
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 50 %	13,379	12,937	0,442	11 949 €	6 572 €	5 377 €	12 165
Ryeqo vs. GnRH – adherencia 40 %	13,364	12,937	0,427	11 387 €	6 572 €	4 815 €	11 276

Tabuľka 3 Súhrn výsledkov týkajúcich sa nákladovej efektívnosti lieku Ryeqo vs. chirurgický zákrok pri aplikácii hypotetických hodnôt adherencie na liečbu

Analýza	Diskontované QALY			Diskontované priame náklady (€)			ICUR €/QALY
	Ryeqo	Chir.	Δ	Ryeqo	Chir.	Δ	
Základný scenár	13,465	12,953	0,512	15 351 €	3 027 €	12 324 €	24 070
Ryeqo vs. chir. – adherencia 90 %	13,446	12,953	0,493	14 582 €	3 027 €	11 555 €	23 438
Ryeqo vs. chir. – adherencia 80 %	13,428	12,953	0,475	13 860 €	3 027 €	10 833 €	22 806
Ryeqo vs. chir. – adherencia 70 %	13,411	12,953	0,458	13 183 €	3 027 €	10 156 €	22 175
Ryeqo vs. chir. – adherencia 60 %	13,394	12,953	0,441	12 547 €	3 027 €	9 520 €	21 587

Ryego vs. chir. – adherencia 50 %	13,379	12,953	0,426	11 949 €	3 027 €	8 922 €	20 944
Ryego vs. chir. – adherencia 40 %	13,364	12,953	0,411	11 387 €	3 027 €	8 360 €	20 341

K bodu 2 Bezpečnosť dlhodobej liečby liekom Ryego

Doplniť publikácie a medicínske stanovisko žiadateľa k dlhodobej bezpečnosti liečby.

Dňa 16. júla 2021 bolo udelené povolenie na uvedenie lieku Ryego na trh spoločnosti Gedeon Richter v Európskej únii, na Islande, v Nórsku, Lichtenštajnsku a Severnom Írsku (neskôr v auguste 2021 v Spojenom kráľovstve) na liečbu stredne závažných až závažných príznakov myómov matrice u dospelých žien v reprodukčnom veku. Je potrebné poznamenať, liek Ryego bol prvýkrát celosvetovo schválený v USA dňa 26. mája 2021. Od vydania povolenia došlo k uvedeniu lieku Ryego na trh v niekoľkých krajinách a neustále sa uvádzajú alebo sa čoskoro plánuje ich uvedenie na trh v ďalších krajinách. Držiteľ registrácie nižšie poskytuje Ministerstvu aktuálne dostupné údaje o dlhodobej bezpečnosti lieku.

Na základe neustáleho monitorovania údajov o bezpečnosti Držiteľ registrácie neidentifikoval žiadne znepokojujúce bezpečnostné riziko pri užívaní lieku Ryego. Okrem toho, po posúdení prvej periodickej aktualizovanej správy o bezpečnosti EMA neidentifikovala žiadne nové bezpečnostné riziko v súvislosti s užívaním lieku Ryego.

Prosím pozrite si nižšie v Tabuľke 4 kumulatívny počet reportovaných nežiaducich udalostí do 10. apríla 2022.

Tabuľka 4 Kumulatívny počet hlásených nežiaducich udalostí k 10. aprílu 2022

Región	Závažné NU	Nezávažné NU	Spolu
Európska únia	8	34	42
Spojené štáty americké	29	223	252
Celkovo	37	257	294

NU – nežiaduce udalosti

V súhrne charakteristických vlastností (SPC) lieku sa uvádzajú údaje o kostnej minerálnej denzite (BMD) po 2 rokoch sledovania. Napriek tomu, že dáta po 2 rokoch sledovania ešte neboli publikované, vo schválenom SPC sú už uvedené. Údaje o BMD poukazujú na priaznivý bezpečnostný profil lieku Ryego. K úbytku BMD nedochádza ani po 104 týždňoch sledovania. Navyše, bolo pozorované mierne zlepšenie BMD v porovnaní s placebom v období medzi 52. a 104 týždňom sledovania (tabuľka nižšie), pravdepodobne vplyvom síce nízkej, ale stabilnej hladiny estradiolu.

Prosím pozrite si v Tabuľke 5 merania kostnej minerálnej denzity (BMD) počas 104 týždňov.

Tabuľka 5 Meranie kostnej minerálnej denzity (BMD) počas 104 týždňov (zdroj: SPC lieku Ryego)

	Ryego (N = 163)	Placebo (N = 164)
Bedrová chrbtica (L1 – L4)		
1. a 2. štúdia		
Východisková hodnota		
N	163	164
Priemer LS	1,2	1,3
(95 % CI)	(1,1663; 1,2219)	(1,2223; 1,2796)
12. týždeň		
N	145	146
% zmena priemeru LS^a	-0,368	0,403
(95 % CI)	(-0,8117; 0,0757)	(-0,0811; 0,8866)
24. týždeň		

	<u>Ryeqo</u> (N = 163)	<u>Placebo</u> (N = 164)
N	153	156
% zmena priemeru LS^a	-0,229	0,241
(95 % CI)	(-0,6930; 0,2358)	(-0,2432; 0,7164)
3. štúdia		
	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo</u> <u>Ryeqo</u>
36. týždeň		
N	154	138
% zmena priemeru LS^a	-0,726	-0,246
(95 % CI)	(-1,2329; -0,2185)	(-0,7906; 0,2983)
52. týždeň		
N	132	120
% zmena priemeru LS^a	-0,804	-0,775
(95 % CI)	(-1,3578; -0,2503)	(-1,3246; -0,2261)
Randomizovaná štúdia s vysadením liečby		
	<u>Ryeqo</u>	<u>Placebo</u>
104. týždeň		
N	82	78
% zmena priemeru LS^b	0,81	0,10
(95 % CI)	(0,20; 1,42)	(-0,52; 0,72)

Skratky: LS mean = priemer najmenších štvorcov; E2 = estradiol; NETA = noretisterón-acetát

^a % zmena v porovnaní s východiskovou hodnotou

^b % zmena od hodnotenia v 52. týždni

Účinok lieku Ryeqo na BMD bol hodnotený pomocou DXA každých 12 týždňov. Celkovo 477 žien, ktoré absolvovali 24-týždňové rozhodujúce štúdie (1. a 2. štúdia), bolo zaradených do 28-týždňovej, otvorenej štúdie rozšírenej o jedno rameno (3. štúdia), v ktorej všetky ženy užívali liek Ryeqo. Celkovo 228 žien, ktoré ukončili rozšírenú štúdiu, bolo zaradených do dodatočnej 52-týždňovej štúdie (randomizovaná štúdia s vysadením liečby), v rámci ktorej boli znovu randomizované tak, aby dostávali buď liek Ryeqo, alebo placebo. V skupine liečenej Ryeqom boli percentuálne zmeny priemeru LS v bedrovej chrbtici od východiskovej hodnoty BMD do 36. a 52. týždňa $-0,73\%$ a $-0,80\%$, v uvedenom poradí. Kým horná hranica 95 % CI v 52. týždni bola pod 0, priemerná zmena od východiskovej hodnoty sa nepovažovala za klinicky významnú, pretože dolná hranica ostala vyššia než $-2,2\%$, prahová hodnota sa považovala za klinicky významnú. Skupina s placebom, ktorá následne dostala aj liek Ryeqo po 24 týždňoch liečby placebom, vykazovala podobnú percentuálnu zmenu BMD od východiskovej hodnoty v bedrovej chrbtici. Počas randomizovanej štúdie s vysadením liečby bola percentuálna zmena priemeru LS od hodnotenia v 52. týždni $0,81\%$ v skupine s liekom Ryeqo, zatiaľ čo u pacientok, ktoré absolvovali 104 týždňovú liečbu Ryeqom, bola percentuálna zmena priemeru LS v porovnaní s východiskovou hodnotou $0,04\%$ ($n = 32$).

K bodu 3 Celoživotný časový horizont a všeobecná mortalita

Vysvetliť, ako bolo počítané celkové prežívanie a QALY v celoživotnom časovom horizonte a ako ho v takomto prípade interpretovať. Doplniť analýzu o scenár zohľadňujúci všeobecnú mortalitu.

Ministerstvo v rámci bodu 3 Výzvy cituje dva vzájomne nesúvisiace odseky z predloženého farmako-ekonomického rozboru lieku Ryeqo:

“V analýze je zohľadnená výlučne miera prerušenia založená na výsledkoch predĺženej štúdie (tzv. withdrawal study) (52). Vo výpočtoch sa nezohľadňuje všeobecná mortalita v predmetnej populácii pacientok, čo navyšuje predpokladaný počet pacientok liečených liekom Ryeqo. Celkové náklady na Ryeqo navyšuje aj konzervatívny predpoklad 100 % kompliance pacientok k liečbe.”

“V predloženej analýze užitočnosti nákladov bol zvolený celoživotný časový horizont, pretože porovnávané ramená sa môžu odlišovať v celkovom prežívaní pacientok v dôsledku odlišnej miery využívania chirurgických zákrokov, ktoré sú asociované s určitým rizikom smrti. Počiatočný vek pacientok je nastavený na 42 rokov, čo zodpovedá priemernému veku pacientok zahrnutých v štúdiách LIBERTY 1 a LIBERTY 2 (50). Predpokladá sa, že pacientky nebudú žiť dlhšie ako 100 rokov, kedy je mortalita stanovená na úrovni 100 %.”

Následne Ministerstvo uvádza nasledovné:

„Nezohľadnenie všeobecnej mortality spôsobuje nejasnosť v interpretácii výsledkov v celoživotnom časovom horizonte a môže ovplyvniť preukázané prínosy (Tab 30 a 31 rozboru). Aj keď prínosy liečby vznikajú len do menopauzy, v celoživotnom časovom horizonte sú výsledky bez všeobecnej mortality nesprávne.“

Držiteľ registrácie uvádza v tomto kontexte toto vyjadrenie: prvý Ministerstvom citovaný odsek je výňatok zo záveru analýzy dopadu na rozpočet (kapitola 4 v časti 7 predloženého FER, str. 35) a druhý citovaný odsek je výňatok z kapitoly 2.6 v časti 6 popisujúcej metodiku analýzy užitočnosti nákladov (str. 19). **Držiteľ registrácie považuje za potrebné uviesť, že citované odseky nie sú nijakým spôsobom rozporné a oba typy analýz sú pripravené v súlade so všeobecne platnými lokálnymi aj medzinárodnými odporúčaniami na prípravu týchto analýz.**

Analýza užitočnosti nákladov bola pripravená v celoživotnom časovom horizonte a **všeobecná mortalita v nej je zohľadnená.**

Princíp fungovania ekonomického modelu spolu so schémou je uvedený v predloženej farmako-ekonomickom rozbere v časti 6 (kapitola 2.5). V tejto kapitole sa medzi iným uvádza aj nasledujúca informácia: „Pacientky môžu **zomrieť** v akomkoľvek stave v modeli pričom riziko úmrtia vychádza zo všeobecnej mortality prevzatej zo Štatistického úradu Slovenskej republiky za rok 2020 (57). V súlade s výsledkami klinických štúdií LIBERTY 1 a LIBERTY 2 sa nepredpokladá zvýšené riziko mortality v dôsledku liečby liekom Ryeqo (50). S niektorými typmi chirurgických zákrokov je však spojené zvýšené riziko úmrtia a pacientky podstupujúce chirurgický zákrok sú vystavené jednak pravdepodobnosti úmrtia v súvislosti s vykonaným chirurgickým zákrokom, a zároveň všeobecnej mortality“. Zohľadnenie všeobecnej mortality v ekonomickom modeli je uvedené aj v tabuľke 29 predloženého FER (parametrizácia modelu) a skutočnosť, že všeobecná mortalita bola zohľadnená vyplýva aj zo samotného ekonomického modelu, ktorý má Ministerstvo k dispozícii (hárok „Mortality“).

V súvislosti so žiadosťou Ministerstva o vysvetlenie spôsobu výpočtu celkového prežívania a QALY v celoživotnom časovom horizonte a jeho interpretácie držiteľ registrácie uvádza nasledujúce zhrnutie s odkazmi na zodpovedajúce časti v predloženej FER:

Pacientky vstupujú do modelu v priemernom veku 42 rokov a počas celoživotného časového horizontu sú vystavené riziku zomrieť v dôsledku všeobecnej mortality – táto sa mení s pribúdajúcim vekom pacientok (kapitola 2.5 v predloženej FER). Riziko zomrieť je mierne zvýšené v prípade podstúpenia chirurgického zákroku (kapitola 2.7.4 v predloženej FER). Vo všeobecnosti sa však porovnávané ramená vo výsledkoch analýzy neodlišujú v celkovom prežívaní zásadne, pretože riziko úmrtia v dôsledku chirurgického zákroku nie je vysoké.

Prínos lieku Ryeqo sa prejavuje v ukazovateli QALY, v ktorom je celkové prežívanie upravené o kvalitu života pacientok. Spôsob výpočtu pri farmakologických liečbách je detailne popísaný v kapitole 2.7.1 v časti 6 predloženého FER. Kvalita života pacientok je vypočítaná na základe zmeny v ukazovateli objemu menštruačnej krvi (MBL) s použitím modelu lineárnej regresie zo štúdií LIBERTY (kvalita života je tým vyššia, čím je MBL v ml nižší) pričom sa bral do úvahy aj vek pacientok (rovnica 1 a tabuľky 6-8 v časti 6 predloženého FER). V časovom horizonte presahujúcom dostupné údaje (pre liek Ryeqo, BSC alebo GnRH) sa extrapolovala kvalita života v poslednom dostupnom bode. Okrem

toho na dôsledky liečby liekom Ryeqo má vplyv pravdepodobnosť prerušenia liečby liekom Ryeqo a prechod na chirurgickú liečbu alebo BSC (kapitola 2.7.2 v časti 6 predloženého FER). Na hodnotu QALY majú vplyv aj ďalšie parametre v modeli:

- Utility všeobecnej populácie aplikované po menopauze, resp. po podstúpení chirurgického zákroku (tabuľka 25, kapitola 2.9 v časti 6 predloženého FER).
- Utility ramena BSC aplikované po prerušení liečby liekom Ryeqo a prechode do BSC (tabuľka 8, kapitola 2.7.1 v časti 6 predloženého FER).
- Disutility súvisiace s výskytom nežiaducich udalostí pri farmakologickej liečbe (tabuľka 12, kapitola 2.7.5 a tabuľka 27, kapitola 2.9 v časti 6 predloženého FER).
- Disutility súvisiace s chirurgickým zákrokom (tabuľka 26, kapitola 2.9 v časti 6 predloženého FER), s obdobím pred chirurgickým výkonom a po chirurgickom výkone – krátkodobé alebo dlhodobé nežiaduce udalosti a komplikácie (tabuľky 13-14, kapitola 2.9 a tabuľky 27 – 28, kapitola 2.9 v časti 6 predloženého FER), disutilita v dôsledku hysterektómie.

V súvislosti s požiadavkou Ministerstva na doplnenie analýzy o všeobecnú mortalitu držiteľ registrácie uvádza, že analýza je v tabuľkách 30 a 31 v predložennom FER prezentovaná s použitím všeobecnej mortality.

Interpretácia výsledkov predloženej analýzy užitočnosti nákladov sa vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti ničím neodlišuje od výsledkov iných analýz užitočnosti nákladov. V dôsledku vplyvu lieku Ryeqo na ukazovateľ MBL a mieru prerušenia liečby s prechodom do stavu potreby chirurgického zákroku, resp. s prechodom na BSC je kvalita života pacientok liečených týmto liekom (do menopauzy alebo prerušenia liečby) lepšia ako kvalita života pacientok liečených inými alternatívami (farmakologickými alebo nefarmakologickými). Vplyv lieku Ryeqo sa zásadne neprejavuje v celkovom prežívaní, ale prejavuje sa v ukazovateli QALY. Z hľadiska nákladov predstavuje liek Ryeqo nákladnejšiu, ale účinnejšiu a nákladovo efektívnu stratégiu v porovnaní s aktuálne dostupnými liečebnými alternatívami.

Pre úplnosť držiteľ registrácie dopĺňa informáciu, že analýza dopadu na rozpočet bola pripravená v súlade s požiadavkami § 1 ods. 1 písm. e) vyhlášky 422/2011 na päť nasledujúcich rokov, pričom v takom krátkom časovom horizonte by zvažovanie všeobecnej mortality malo iba zanedbateľný vplyv na výsledky (avšak platí, že jej nezohľadnenie je konzervatívny – dopad navyšujúci predpoklad). Takýto postup pri príprave analýzy dopadu je bežne zaužívaný vo FER publikovaných na portáli Ministerstva a doteraz aj zo strany Ministerstva bez pripomienok akceptovaný.

K bodu 4 Nediskontované výsledky

Doplnenie výsledkov analýzy (Tab. 30. a 31. rozboru) o nediskontované výsledky. Z dôvodu prehľadnosti a interpretácie v prípadoch celoživotných ochorení diskontované výsledky podhodnocujú celkové prežívanie a prínosy. V súvislosti s bodom 2 o všeobecnej mortalite môžu nediskontované výsledky napomôcť interpretácii.

Držiteľ registrácie predkladá výsledky bez zohľadnenia diskontnej sadzby. V súvislosti s vysvetlením v predchádzajúcom bode a s ohľadom na požiadavky § 1 ods. 1 písm. g) vyhlášky 422/2011 je však potrebné podotknúť, že takéto výsledky sú pre interpretáciu analýzy, resp. pre rozhodovanie o zaradení lieku Ryeqo do zoznamu kategorizovaných liekov bezpredmetné.

Tabuľka 6 Nákladová efektívnosť lieku Ryeqo v porovnaní s BSC, celoživotný časový horizont, vyjadrené na jednu pacientku, **bez diskontácie**

	Ryeqo	BSC	GnRH agonisty	Ryeqo vs.	
				BSC	GnRH agonisty
Roky života	40,083	40,081	40,084	0,002	-0,001
QALY	31,338	30,988	30,722	0,35	0,616

Náklady					
Lieky	6 419 €	49 €	180	6 369 €	6 239 €
Zdravotná starostlivosť	11 539 €	10 177 €	5 678	1 362 €	5 861 €
Nežiaduce udalosti	79 €	119 €	66	-41 €	13 €
Chirurgický zákrok	636 €	1 087 €	1 863	-451 €	1 226 €
Celkové náklady	18 673 €	11 433 €	7 787	7240	10 886 €
ICUR (EUR/QALY)				20 686 €	17 672 €

BSC – najlepšia podporná starostlivosť; GnRH – hormón uvoľňujúci gonadotropín

Tabuľka 7 Nákladová efektívnosť lieku Ryeqo v porovnaní s chirurgickým zákrokom, celoživotný časový horizont, vyjadrené na jednu pacientku, **bez diskontácie**

	Ryeqo	Chirurgický zákrok	Ryeqo vs. chirurgický zákrok
Roky života	40,083	40,082	0,001
QALY	31,338	30,706	0,632
Náklady			
Lieky	6 419 €	1 €	6 417 €
Zdravotná starostlivosť	11 539 €	281 €	11 258 €
Nežiaduce udalosti	79 €	3 €	76 €
Chirurgický zákrok	636 €	2 879 €	-2 243 €
Celkové náklady	18 673 €	3 165 €	15 508
ICUR (EUR/QALY)			24 538 €

K bodu 5 Inkrementálne náklady na zdravotnú starostlivosť vo výsledku analýzy sú vyššie ako náklady na samotnú liečbu

Ministerstvo vo výzve žiada vysvetliť z medicínskeho hľadiska potrebu zdravotnej starostlivosti – najmä spotrebu a postavenie nákladných výkonov – najmä hysteroskopie a Endometriálnej biopsie v reálnej klinickej praxi. Doplniť diskusiu o reálnej praxi vrátane adierencie k výkonom. Uviesť samostatne priemerný počet a náklady na tieto výkony v celoživotnom časovom horizonte.

Zdrojom údajov o využívaní zdravotnej starostlivosti u pacientok s leiomyómom maternice bol kvalitatívny prieskum (2) realizovaný s cieľom zistiť využívanie tejto zdravotnej starostlivosti pre účely lokálnej adaptácie modelu. Výsledky týkajúce sa využívania zdravotnej starostlivosti o túto populáciu pacientok sú uvedené v tabuľke nižšie. Uvedená je len tá zdravotná starostlivosť, ktorá sa uvažuje v globálnom ekonomickom modeli (hárok „Healthcare costs“ riadky 85-132).

Tabuľka 8 Využívanie zdravotnej starostlivosti pri pacientkach so stredne závažnými až závažnými príznakmi myómom maternice (2)

Manažment pacientky	Farmakologická liečba (Ryeqo, GnRH)*		BSC	
	proporcija/rok	frekvencia/rok	proporcija/rok	frekvencia/rok
Gynekologické vyšetrenie	100,00 %	3,79	100,00 %	2,55
Návšteva všeobecného lekára	86,81 %	1,74	86,81 %	1,00
Usg vyšetrenie	100,00 %	1,83	100,00 %	1,51
Endometriálna biopsia a hysteroskopia	1,74 %	1,00	1,74 %	1,00
Kompletný krvný obraz	100,00 %	1,26	100,00 %	1,34
Samostatná hysteroskopia	0,22 %	1,00	0,22 %	1,00
Denzitometria	100,00 %	0,58	0,00 %	0,00

*vzhľadom na skutočnosť, že zúčastnení odborníci nemajú skúsenosť z reálnej praxe s liekom Ryeqo, odvodila sa starostlivosť o pacientky liečené liekom Ryeqo od odhadov vykonaných panelom odborníkov pre liečbu GnRH, konzervatívne sa predpokladalo aj využívanie samostatnej hysteroskopie vo frekvencii ako pri BSC)

V prieskume sa zdravotná starostlivosť zisťovala v ročnom horizonte a pre potreby modelového cyklu (jeden mesiac) bola následne prepočítaná (frekvencia/12). Výsledné hodnoty sú potom uvedené v tabuľke 21 v predloženej FER. Z predmetnej tabuľky 21 vyplýva, že v modeli sa predpokladá vykonávanie endometriálnej biopsie a hysteroskopie, resp. samostatnej hysteroskopie raz ročne (1/12 = 0,08 krát mesačne). Vo výpočtoch sa teda predpokladala 100 %-ná miera využívania týchto výkonov, pričom z prieskumu vyplýva, že sa tieto výkony realizujú iba malej proporcií pacientok (1,74 % pri endometriálnej biopsii a 0,22 % pri samostatnej hysteroskopii). Ak sa zohľadní nie len frekvencia využívania, ale aj proporcia pacientok využívajúcich danú starostlivosť, konečná miera využívania týchto výkonov je výrazne nižšia, tabuľka nižšie.

Tabuľka 9 Využívanie zdravotnej starostlivosti za mesiac zohľadňujúce proporciu pacientok, ktorým je táto starostlivosť poskytnutá (korekcia tabuľky 21 v predloženej FER)

	Náklad	Frekvencia/ mesiac		
		Ryeqo	GnRH	BSC
Gynekologické vyšetrenie	0,13 €	0,32	0,32	0,21
Návšteva všeobecného lekára	0,12 €	0,13	0,13	0,07
Ultrazvukové vyšetrenie	14,31 €	0,15	0,15	0,13
Endometriálna biopsia a hysteroskopia	770,84 €	0,001	0,001	0,001
Kompletný krvný obraz	0,75 €	0,11	0,11	0,11
Samostatná hysteroskopia	666,09 €	0,00002	0,00002	0,0002
Denzitometria	28,68 €	0,05	0,05	0,00

Po úprave využívania zdravotnej starostlivosti je zrejmé, že nákladné výkony (endometriálna biopsia a samostatná hysteroskopia) sa vykonávajú s výrazne menšou frekvenciou. Výsledky analýzy po korekcii uvedenej nepresnosti sú sumarizované v tabuľkách nižšie. Z výsledkov vyplýva, že pri korektnom zohľadnení frekvencie vykonávania uvedených vyšetrení **je hodnota ICUR vo všetkých prípadoch nižšia ako v pôvodne predloženej FER**. Najvýraznejší rozdiel sa pozoruje pri porovnaní s chirurgickým zákrokom, pretože v tomto komparatívnom ramene sa s vykonávaním endometriálnej biopsie a samostatnej hysteroskopie vôbec nepočítalo, preto zvýšené využívanie týchto vyšetrení v ramene s liekom Ryeqo znevýhodňovalo vo výsledkoch analýzy práve posudzovaný liek Ryeqo.

Tabuľka 10 Nákladová efektívnosť lieku Ryeqo v porovnaní s BSC, celoživotný časový horizont, vyjadrené na jednu pacientku, 5 % DS, upravené využívanie zdravotnej starostlivosti

	Ryeqo	BSC	GnRH agonisty	Ryeqo vs.	
				BSC	GnRH agonisty
Roky života	16,942	16,941	16,942	0,001	0,000
QALY	13,465	13,177	12,937	0,288	0,528
Náklady					
Lieky	5 359 €	41 €	174 €	5 318 €	5 185 €
Zdravotná starostlivosť	346 €	218 €	143 €	128 €	203 €
Nežiaduce udalosti	63 €	98 €	54 €	-35 €	10 €
Chirurgický zákrok	513 €	881 €	1 684 €	-367 €	-1 171 €
Celkové náklady	6 281 €	1 238 €	2 054 €	5 043	4 227
ICUR (EUR/QALY)				17 510 €	8 006 €

BSC – najlepšia podporná starostlivosť; GnRH – hormón uvoľňujúci gonadotropín

Tabuľka 11 Nákladová efektívnosť lieku Ryeqo v porovnaní s chirurgickým zákrokom, celoživotný časový horizont, vyjadrené na jednu pacientku, 5 % DS, upravené využívanie zdravotnej starostlivosti

	Ryeqo	Chirurgický zákrok	Ryeqo vs.
--	-------	--------------------	-----------

			chirurgický zákrok
Roky života	16,942	16,942	0,000
QALY	13,465	12,953	0,512
Náklady			
Lieky	5 359 €	1 €	5 357 €
Zdravotná starostlivosť	346 €	7 €	339 €
Nežiaduce udalosti	63 €	3 €	60 €
Chirurgický zákrok	513 €	2 748 €	-2 234 €
Celkové náklady	6 281 €	2 759 €	3 522
ICUR (EUR/QALY)			6 879 €

K bodu 6 Doplnenie detailných výsledkov o spotrebe zdrojov

Ministerstvo vo výzve žiada doplniť výsledky analýzy o nasledovné údaje:

- % pacientiek začínajúcich liečby Ryeqo, ktoré následne podstúpia chirurgický zákrok.
- % pacientiek vyžadujúcich opakovaný chirurgický zákrok v ramene s chirurgiou.

Vstupné údaje určujúce prechod pacientok z lieku Ryeqo na chirurgický zákrok sú uvedené v tabuľke 9 v časti 6 predloženého FER. Údaje o riziku opakovaného chirurgického zákroku sú popísané v kapitole 2.7.3 v časti 6 predloženého FER. Z hárku „Results“ v predložnom ekonomickom modeli je zrejmé, že daný model Ministerstvom požadované výsledky negeneruje. Dodatočnými kalkuláciami je možné skonštatovať, že v časovom horizonte od vstupu do modelu po dosiahnutie menopauzy (obdobie, kedy je možné v modeli podstúpiť chirurgický zákrok):

- podstúpi približne 24 % pacientok v ramene s liekom Ryeqo chirurgický zákrok (z toho 20 % aj opakovaný chirurgický zákrok)
- Podstúpi v ramene s chirurgickou liečbou 31 % pacientok aj opakovaný chirurgický zákrok

Záver

Držiteľ registrácie verí, že v dostatočnom rozsahu zodpovedal všetky otázky Ministerstva a preto bude možné rozhodnúť o zaradení lieku Ryeqo do zoznamu kategorizovaných liekov. Držiteľ registrácie by rád upozornil, že v čase od podania žiadosti o zaradenie lieku Ryeqo do zoznamu kategorizovaných liekov došlo k schváleniu úhrady vo viacerých členských štátoch Európskej únie. Liek Ryeqo je teda v súčasnosti plne hrazený okrem Nemecka aj v Dánsku, Švédsku, Fínsku (od mája 2022). V ďalších krajinách Nórsku, Španielsku a tiež v Spojenom kráľovstve (agentúry NICE a SMC) sa očakáva rozhodnutie o úhrade v najbližšej dobe.

S pozdravom,

Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapešť, Maďarsko

zast.: Gedeon Richter Slovakia, s.r.o., Karadžičova 10, 821 08 Bratislava, Slovenská republika

konajúci prostredníctvom:

MUDr. Corina Livia Coritoru


MUDr. Viera Vranová

Referencie

1. ISPOR Slovakia, o.z. Slovenská spoločnosť pre farmakoekonomiku, o.z. SLS. Odporúčané postupy pre prípravu farmako-ekonomických analýz na Slovensku. 2. vydanie. Vydané v Bratislave, vo februári 2022 ako elektronická publikácia. ISBN: 978-80-973851-3-2. Dostupné na: <http://isporslovakia.sk/wp-content/uploads/2022/03/Publikacia-2-vydanie-elektronicka-ver-ISBN-978-80-973851-3-2-1.pdf>
2. Ondrušová M, Bónová M, Manažment liečby a nákladovosť leiomyómov maternice u dospelých pacientok na Slovensku. (2021). Abstrakt dostupný na: <https://www.pharmin.sk/sk/publikacie/manazment-liecby-a-nakladovost-u-dospelych-pacientok-s-leiomyomom-maternice-na-slovensku/>