

PharmDr. Jozef Turza
Generálny riaditeľ
Sekcia farmácie a liekovej politiky
Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
Limbová 2
837 52 Bratislava

Bratislava, 7.2.2024

VEC: Vyjadrenie k podaniu žiadosti A1E v ATC skupine H01BA02

Dňa 31.1.2024 boli na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“) zverejnené žiadosti o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku držiteľa TEVA B.V., so sídlom Svensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandsko, podľa § 10 ods. 2 písm e) bod 2 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 (ďalej len „zákon o úhrade“) - ID konania 31560, ID konania 31561, ID konania 31562, ID konania 31563 a ID konania 31564.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku Minirin Melt (ďalej len „Minirin Melt“), ktorým je spoločnosť Ferring-Léčiva a.s., so sídlom K Rybníku 475, 252 42 Jesenice u Prahy, Česká republika (ďalej aj „Držiteľ“), podáva týmto vyjadrenie k podanej žiadosti o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradnom určení ceny lieku typ A1E pre liek 4767E, Dezmpresín Teva 60 mikrogramov sublingválne tablety, p.o., tbl slg 30x60 µg (blis.OPA/Al/PVC/PE-Al), liek 44771E, Dezmpresín Teva 60 mikrogramov sublingválne tablety, p.o., tbl slg 100x60 µg (blis.OPA/Al/PVC/PE-Al), liek 4749E, Dezmpresín Teva 120 mikrogramov sublingválne tablety, p.o., tbl slg 30x120 µg (blis.OPA/Al/PVC/PE-Al), liek 4753E, Dezmpresín Teva 120 mikrogramov sublingválne tablety, p.o., tbl slg 100x120 µg (blis.OPA/Al/PVC/PE-Al) a lieku 4735E, Dezmpresín Teva 240 mikrogramov sublingválne tablety, p.o., tbl slg 30x240 µg (blis.OPA/Al/PVC/PE-Al) (ďalej len „Liek“ alebo „Lieky“), držiteľa rozhodnutia o registrácii TEVA B.V., so sídlom Svensweg 5, 2031GA Haarlem, Holandsko.

Držiteľ týmto poukazuje na skutočnosť, že uvedené Lieky nepatria do rovnakej referenčnej skupiny ako Minirin Melt.

Referenčná skupina je určená §6 ods. 3 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 (ďalej len „zákon o rozsahu“), kde sa uvádza (citácia):

„Referenčná skupina obsahuje lieky zaradené v zozname kategorizovaných liekov, ktoré

- a) obsahujú rovnaké liečivo,
- b) majú rovnakú cestu podania,
- c) majú rovnakú alebo porovnateľnú liekovú formu a
- d) obsahujú rovnaké množstvo liečiva v jednej dávke lieku, majú rovnakú koncentráciu liečiva alebo rovnaké množstvo liečiva v balení lieku; prihliada sa na charakter liečiva a liekovej formy.“

Držiteľ poukazuje na skutočnosť odlišnej liekovej formy, keďže Minirin Melt je **perorálny lyofilizát** a Liek je sublingválnou tabletou. Minirin Melt má špecifickú formu perorálneho lyofilizátu, ktorou sa v ústach okamžite rozpadne, zvyčajne do 10 sekúnd alebo menej, bez žuvania a/alebo príjmu vody, a preto nezanecháva v ústach žiadne zvyšky. Lieky sú farmaceutické produkty, ktoré sa dávajú prostredníctvom sublingválnej tablety, a sú ekvivalentné k tabletovej forme Minirin. Pri posudzovaní sublingválnej tablety sa uskutočnilo niekoľko po sebe idúcich skúšok, pri ktorých sa menilo kvalitatívne a kvantitatívne zloženie vo formulácii. Rôzne skúšobné formulácie sa hodnotili na základe porovnania profilov rozpúšťania pri rôznych pH s referenčným produktom. Na základe konečnej formulácie sa určili vlastnosti rozpúšťania testovaný produkt s hmotnosťou 240 µg sa porovnal s Minirin Melt z európskeho trhu (240 µg). Rovnaké šarže sa použili v štúdiu bioekvivalencie.

Charakteristiky uvoľňovania boli stanovené v mini nádobovom lopatkovom prístroji pri 50 otáčkach za minútu a s 50 ml rozpúšťacieho média (0,1 N HCl, acetátový pufer pH 4,5 a fosfátový pufer pH 6,8) bez povrchovo aktívnej látky. V dôsledku vysokej rozpustnosti acetátu desmopresínu vo vode je rozpúšťanie pri všetkých pH veľmi rýchle pre oba produkty a viac ako 85 % formy sublingválnej tablety sa rozpustí po 15 minútach. Pre referenčný produkt (Minirin Melt) je však možné pozorovať výrazne rýchlejšie uvoľňovanie, ktoré dosahuje 85 % uvoľnenie už po 5 minútach, čo vedie k odlišným profilom rozpúšťania ($f_2 = 16$). Tieto rozdiely boli pripísané rôznym farmaceutickým formám testovaných a referenčných produktov, t. j. sublingválne tablety vs. perorálny lyofilizát.“ (viď Príloha č. 1)

Vo vzťahu k deťom je potrebné poznamenať, že v štúdiu (1) sa preukázalo, že miera kompliance desmopresínacetátu súvisí s mierou odpovede u detí. V inej štúdiu (2) porovnávajúcej lyofilizát (Melt, t.j. Minirin®) a iné tabletové formulácie desmopresínu sa zistilo, že napriek podobnej účinnosti bola formulácia Melt oveľa viac preferovaná deťmi do 12 rokov a pacientova compliance bola lepšia. Farmaceutická forma Minirin® v porovnaní s inou tabletovou formuláciou.

Hlavnú populáciu pacientov, ktorí používajú desmopresínacetát, tvoria deti s indikáciou „liečba primárnej nočnej enurézy pacientom (od 5 rokov) s normálnou schopnosťou koncentrovať moč“ (ďalej len „PNE“). Je známe, že PNE postihne 6 – 10 % detí vo veku 7 rokov (3). Pokiaľ ide o deti, treba poznamenať, že značný počet detí má súčasne s PNE aj ochorenie poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ďalej len „ADHD“) (4). Dvadsať až tridsať percent detí s PNE má komorbidnú poruchu správania alebo emócií, najmä ADHD. Je celkom jednoduché, že dieťa trpiace ADHD potrebuje liečbu, na ktorú sa bez problémov príčne. Čas rozpúšťania dlhší ako niekoľko sekúnd, v skutočnosti takmer 15 minút, nevyhnutne spôsobí, že deti trpiace ADHD liek jednoducho vysadia.

U pacientov s centrálnym diabetes insipidus (ďalej len „CDI“) budú mnohí z nich užívať 3 liekové formy (1 alebo 2 tablety) denne (16,8 %) (5). Táto zmena nemôže byť považovaná za rovnakú náhradu, keďže Minirin Melt sa rozpúšťa do 10 sekúnd a lieky sa podávajú pod jazyk a je potrebné v kľude čakať minimálne 15 minút do rozpustenia tablety.

Legislatíva, ktorá upravuje činnosť a postupy Európskej liekovej agentúry jednoznačne určuje farmaceutické formy (viď https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/list-pharmaceutical-dosage-forms_en.xls). V rámci tohto zoznamu je ako samostatná forma uvedený orálny lyofilizát a samostatne je uvedená forma sublingválna tableta (tuhé skupenstvo so zatriedením ako oromukozálny preparát). Je preto zrejmé, že sa nejedná ani o rovnakú a ani o porovnateľnú formu a to ani z hľadiska klasifikácie EMA, ani z hľadiska fyzikálnych a chemických vlastností, ktoré sú určujúce pre bioekvivalenciu, disolúciu a tým aj farmakokinetiku a farmakodynamiku lieku.

Na podklade vyššie uvedených skutočností Držiteľ má za to, že uvedené Lieky i akékoľvek iné lieky s obsahom dezmpresínu, ktoré majú formu sublingválnej tablety nespĺňajú podmienku zaradenia do existujúcej referenčnej skupiny keďže sublingválna tableta je bioekvivalentná tablete a nie perorálnemu lyofilizátu. Sublingválna tableta nie je z titulu fyzikálnych a chemických vlastností ani porovnateľnou formou perorálnemu lyofilizátu.

S úctou

Branislav Kotlárík, v. r.
General Manager CZ & SK, prokurista
FERRING Pharmaceuticals

Jovan Krstić, v. r.
Finance Director CZ & SK, prokurista
FERRING Pharmaceuticals

Prílohy:

Príloha č. 1 : Report 3 Newbury - DISSOLVING TIME (dôverná)

Zdroje:

1. Juul KV, Van Herzele C, De Bruyne P, Goble S, Walle JV, Nørgaard JP. *Desmopressin melt improves response and compliance compared with tablet in treatment of primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Eur J Pediatr* 2013; 172: 1235-42.
2. Lottman H, Froeling F, et al. *A randomised comparison of oral desmopressin lyophilisate (MELT) and tablet formulations in children and adolescents with primary nocturnal enuresis. Int J Clin Pract.* 2007 Sep;61(9):1454-60.
3. Schulz-Jürgensen S, Feldmann B, et al. *Desmopressin in der Behandlung der Enuresis: Ist das Lyophilisat den Tabletten überlegen? [Desmopressin in the Treatment of Enuresis: Is Lyophilisate Superior to Tablets?]. Aktuelle Urol.* 2016 Dec;47(6):480-486.
4. von Gontard A, Equit M. *Comorbidity of ADHD and incontinence in children. Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2015 Feb;24(2):127-40.
5. Juul KV, Schroeder M, et al. *National Surveillance of Central Diabetes Insipidus (CDI) in Denmark: results from 5 years registration of 9309 prescriptions of desmopressin to 1285 CDI patients. J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun;99(6):2181-7.