

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Odbor kategorizácie a cenotvorby

Limbová 2

837 52 Bratislava

V Bratislave, dňa 14. 01. 2019

Číslo: S004425-2019- OKC-ID14788

ID14789

ID14790

VEC:

ODPOVEĎ NA VÝZVU NA DOPLNENIE ŽIADOSTI ALEBO PRÍLOH ZO DŇA 8.1.2019

Žiadateľ: Baxalta Innovations GmbH, Industriestrasse 67, A-1221, Viedeň, Rakúsko

Splnomocnený zástupca držiteľa registrácie (žiadateľa): Baxalta Slovakia s.r.o., Mýtna 48, 811 07 Bratislava, SR

Osoba oprávnená konať za držiteľa registrácie (žiadateľa): MVDr. Tomáš Luluha

I. Výzva na doplnenie žiadosti alebo príloh Ministerstva zdravotníctva

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“) nás Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „ministerstvo“) vyzvalo dňa 8.1.2019, aby sme v zákonom určenej sedemdnňovej lehote od doručenia tejto výzvy v súlade s § 10 zákona odstránili nedostatky našej žiadosti o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny lieku: (i) 6989C, ADYNOVI 500 IU/2 ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, plv iol 1x500 IU + 1xsolv.2 ml (liek.inj.skł.+spojené s pomôckou na rekonšt.), liekovka injekčná sklenená, intravenózne použitie, 1x500 IU, **konanie pod ID14788**; (ii) 6993C, ADYNOVI 1 000 IU/2 ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, plv iol 1x1 000 IU + 1xsolv.2 ml (liek.inj.skł.+spojené s pomôckou na rekonšt.), liekovka injekčná sklenená, intravenózne použitie, 1x1 000 IU, **konanie pod ID14789**; (iii) 6997C, ADYNOVI 2 000 IU/5 ml prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok, plv iol 1x2 000 IU + 1xsolv.5 ml (liek.inj.skł.+spojené s pomôckou na rekonšt.), liekovka injekčná sklenená, intravenózne použitie, 1x2 000 IU, **konanie pod ID14790** (ďalej len „predmetné lieky“).

Na základe požiadavky Odbornej pracovnej skupiny pre farmakoekonomiku, klinické výstupy a hodnotenie zdravotníckych technológií nás ministerstvo vo výzve požiadalo o nasledovné:

„Preukázať, že náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití posudzovaného lieku sú nižšie ako náklady vynaložené z verejného zdravotného poistenia pri použití inej medicínskej intervencie, ktorá má štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s posudzovaným liekom. Štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku v porovnaní s inou medicínskou intervenciou je potrebné preukázať priamym porovnaním.“

II. Odpoveď na Výzvu na doplnenie žiadosti alebo príloh

Žiadateľ pri podávaní predmetných žiadostí vychádzal z odôvodnenia pôvodného prvého meritorného rozhodnutia ministerstva o nekategorizovaní predmetných liekov (tj. pôvodná žiadosť Adynovi) číslo S08055-2018-OKC-13336-13338 z 10.7.2018, konkrétne z vety:

„Predložený farmako-ekonomický rozbor nepreukázal relevantným a overiteľným zdrojom štatisticky nevýznamný rozdiel účinnosti a bezpečnosti posudzovaného lieku v porovnaní s inou medicínskou intervenciou.“

Žiadateľ tento nedostatok odstránil, keď do konaní o následných (aktuálnych) žiadostiach o zaradenie lieku do zoznamu kategorizovaných liekov a úradné určenie ceny, v ktorých aktuálne čelí výzve, spolu so žiadosťami predložil farmakoekonomický rozbor, v ktorom preukázal vecne správnym (dáta z klinických hodnotení, t-test, test proporcií) a preskúmateľným spôsobom (full texty klinických hodnotení, výňatky z učebnice *Introduction to Statistics & Data Analysis (Peck, Olsen, Devore (2008))* alebo manuály a výstupy štatistického softwaru Stata), že predmetné lieky a komparátor vykazujú štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti, teda preukázal, že **naplnil jednu z hypotéz právnej normy zákona, ktorá pre analýzu minimalizácie nákladov požaduje preukázať štatisticky nevýznamný rozdiel v účinnosti a bezpečnosti**, pričom spôsob, akým k tomuto preukázaniu má dôjsť, zákon nijak nelimituje.

Týmto sa žiadateľ držal nielen v medziach prvého meritorného rozhodnutia o nekategorizovaní predmetných liekov, ale aj v medziach stanovených zákonom, ktoré nespochybňuje ani podzákonný právny predpis či metodická pomôcka. Navyše bol zvolený postup analýzy minimalizácie nákladov *lege artis*, teda plne v súlade s vedeckým poznaním v oblasti farmakoekonomiky a HTA praxou v iných vyspelých krajinách (napr. UK, Škótsko, Holandsko).

Aj keby žiadateľ chcel vyhovieť výzve ministerstva, nie je to objektívne možné, pretože klinické hodnotenia v liečbe hemofilie A nie sú dizajnované spôsobom head to head, ale ako jednoramenné switch štúdie, v ktorých je pacient prevádzaný na nový hodnotený faktor VIII z doterajšej liečby iným zavedením faktorom VIII, pričom sa sleduje porovnanie spotrieb vo vzťahu k účinnosti a bezpečnosti. Tento postup vychádza z odporúčaní Európskej liekovej agentúry (EMA) ohľadne dizajnu klinických hodnotení v súvislosti s požiadavkou na následnú registráciu lieku s obsahom faktora VIII. Odporúčania s názorom *Annex I – Overview on clinical trial concept* sú verejne dostupné a webovej stránke tu: <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products>.

Hemofiliou A sú postihnutí len malé počty pacientov. Zároveň dizajn klinických hodnotení umožňuje zariadiť iba pacientov úspešne liečených faktormi VIII. Aj v prípade klinickej štúdie liekov Elocta nevychádzal modelovaný rozdiel dát o účinnosti z priameho porovnania s inými faktormi VIII v klinickom hodnotení fázy III, ale z nepriamych porovnaní s historickou kohortou rekombinantných faktorov VIII. Tento postup ministerstvo bez ďalšieho akceptovalo, hoci rozdiely v charakteristikách pacientov medzi týmito klinickými hodnoteniami boli zrejme ďaleko väčšie ako v prípade klinických hodnotení liekov Adynovi a Elocta, ktoré žiadateľ taktiež porovnával nepriamo. Klinické hodnotenia Adynovi a Elocta sú úplne homogénne, teda totožné takmer vo všetkých charakteristikách (viď predložený farmakoekonomický rozbor lieku Adynovi), preto ich nepriame porovnanie nie je zaťažené žiadnou neistotou.

Tento žiadateľom zvolený postup je tiež v súlade s metodickou pomôckou, ktorá analýzu minimalizácie nákladov odporúča v prípadoch, keď „spoľahlivé vedecké dôkazy liekov alebo iných technológií sú rovnaké. V takomto prípade sa analýza zameria na porovnanie nákladov a na identifikáciu lacnejšej stratégie.“. Žiadateľ predložil dôkaz najvyššej kvality, a to práve v prípade, keď priame porovnanie nie je z vyššie uvedených dôvodov možné vykonať. Sama neexistencia priameho porovnania z head to head klinických hodnotení nie je dôvodom pre nezaradenie liekov do systému úhrad.

Z uvedeného je zrejmé, že požiadavka ministerstva na preukázanie štatisticky nevýznamného rozdielu v účinnosti a bezpečnosti priamym porovnaním je vecne nesprávna lebo žiadne head to head klinické hodnotenie neexistuje a navyše upiera zákonné právo žiadateľa na preukázanie štatisticky nevýznamného rozdielu v účinnosti a bezpečnosti akýmkoľvek vecne správnym a preskúmateľným spôsobom, teda nielen priamym porovnaním.

Postup ministerstva podľa § 75 ods. 7 zákona, ktorý stanoví, že v prípade podania, u ktorého absentujú požadované náležitosti alebo prílohy, vyzve ministerstvo bezodkladne účastníka konania na doplnenie

podania alebo príloh a že ak účastník konania podanie alebo prílohy nedoplní do siedmich dní od doručenia výzvy, ministerstvo konanie zastaví, nie je v danom prípade aplikovateľný na podania žiadateľa, pretože tieto všetky náležitosti a prílohy v súlade s §10 zákona obsahujú.

Žiadateľ preto považuje výzvu ministerstva za vecne nesprávnu a nezákonnú a žiada ministerstvo, aby sa vecne zaoberalo žiadosťami spolu so žiadosťami predloženým farmakoekonomickým rozborom.

S úctou,



.....
MVDr. Tomáš Láluha

Baxalta Slovakia s.r.o.

Splnomocnená osoba