

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

V Bratislave, dňa 7.6.2021

**Vec: Odpoveď na výzvu na doplnenie žiadostí alebo príloh (číslo: S16708-2021-OKC-20553, ID konania: 20553 a číslo: S16708-2021-OKC-20554, ID konania 20554)**

Dňa 1.6.2021 zverejnilo Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „**Ministerstvo**“) cestou elektronického portálu Kategorizácia, v rámci ID konania 20553 (dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20553>) a ID konania 20554 (dostupné na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/20554>), 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 žiadostí alebo príloh č. S16708-2021-OKC-20553 a S16708-2021-OKC-20554 v súlade s § 10 Zákona o rozsahu (ďalej len „**Výzva**“). Výzvou Ministerstvo vyzvalo držiteľa registrácie, spoločnosť Roche Registration GmbH, Nemecko, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, HRB 717155 Nemecko (ďalej len „**Držiteľ registrácie**“), aby doplnil žiadosti o zmenu charakteristík referenčných skupín (ďalej len „**Žiadosť**“ alebo „**Žiadosti**“) liekov 7893A Kadcyła 100 mg prášok na infúzny koncentrát, plc ifc 1x100 mg (liek.inj.skl.) a 7894A Kadcyła 160 mg prášok na infúzny koncentrát, plc ifc 1x160 mg (liek.inj.skl.) (ďalej len „**liek Kadcyła**“). Spoločnosť **Roche Registration GmbH**, Nemecko, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, HRB 717155 Nemecko, so sídlom Pribinova 7828/19, 811 09 Bratislava, Slovenská republika, IČO: 35887117, zapísaná v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel: Sro, vložka č. 31845/B, zastúpená splnomocneným zástupcom: Ing. Martina Štesová, týmto predkladá v zákonom určenej sedemdnovej lehote od doručenia výzvy odpovede k jednotlivým bodom výzvy.

***1. predložiť scenár, v ktorom náklady na liečbu metastatického ochorenia karcinómu prsníka budú zohľadňovať úhradu liekov Kadcyła a Perjeta podľa rozhodnutia o podmienenej kategorizácii, v ktorom bola liekom stanovená maximálna suma úhrad zdravotných poisťovní za liek na obdobie podmienenej kategorizácie***

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14429>

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/14428>

<https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/13595>

Ministerstvo vo Výzve opomína uviesť právny základ, na základe ktorého predloženie údajov v bode 1 Výzvy od Držiteľa registrácie požaduje. Držiteľ registrácie pri farmako-ekonomickom rozbere priloženému k Žiadosti postupoval v súlade s ustanovením §1 ods.4 Vyhlášky č. 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku: „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.“*

Požiadavka Ministerstva na predloženie scenáru vo farmako-ekonomickom rozbere, v ktorom sú zohľadnené výšky podmienenej úhrady liekov Kadcyly a Perjeta z rozhodnutí o ich podmienenej kategorizácii nemá žiadnu oporu v platnej legislatíve, ktorá explicitne stanovuje, že pri výpočte odhadovaných nákladov a vplyvov na rozpočet verejného zdravotného poistenia sa vo farmako-ekonomickom rozbere vychádza z cien liekov platných v deň podania farmako-ekonomického rozboru.

Taktiež podotýkame, že Držiteľ registrácie nad rámec svojich povinností v zmysle právneho stavu platného v čase podania Žiadosti predložil Ministerstvu interaktívny farmako-ekonomický rozbor lieku. Ministerstvo má teda v predmetnom podaní k dispozícii prostriedky, aby si vyžiadany scenár v predložennom interaktívnom modeli vygenerovalo.

Bez toho aby bola argumentácia uvedená vyššie o neoprávnenosti žiadosti Ministerstva o predloženie údajov v bode 1 Výzvy dotknutá a to najmä vo vzťahu k prípadným budúcim žiadosťami podobného charakteru, Držiteľ registrácie žiadosti Ministerstva pre toto konanie vyhovie.

Na základe Výzvy a **nad rámec legislatívnych požiadaviek** predkladá Držiteľ registrácie informatívny scenár. Pri odhade zníženia nákladov na liečbu metastatického ochorenia karcinómu prsníka postupoval Držiteľ registrácie v zmysle Výzvy Ministerstva a zohľadnil rozhodnutia o podmienenej kategorizácii liekov Kadcyly a Perjeta, v ktorých bola stanovená maximálna suma úhrad zdravotných poisťovní za liek na obdobie podmienenej kategorizácie.

Tabuľka 1 Sumy úhrad podľa Držiteľa registrácie a v rozhodnutiach o zaradení liekov Kadcyly a Perjeta do ZKL

ID konania	Liek	Suma úhrad uvedená Držiteľom registrácie v žiadosťiach o zaradenie liekov do ZKL	Suma úhrad uvedená v rozhodnutiach o zaradení liekov do ZKL	Zníženie sumy úhrad v rozhodnutiach o zaradení liekov do ZKL
14428 14429	7894A Kadcyly 160 mg 7893A Kadcyly 100 mg	1 590 435 €	1 113 304,5 €	<b>30,0%</b>
13595	4491A Perjeta 420 mg	2 178 547 €	1 580 000,0 €	<b>27,5%</b>

Do modelu, ktorý bol podaný Ministerstvu spolu so Žiadosťami zo dňa 30.11.2020, boli do nákladov dosadené vyššie uvedené zníženia úhrad liekov v metastatickom štádiu: pre liek Kadcyly zníženie o 30,0% a pre liek Perjeta o 27,5%. Tieto zníženia však nemôžu byť pokladané za skutočné resp. objektívne overiteľné a platné zníženia úhrad za lieky. Zníženie sumy úhrad v rozhodnutiach Ministerstva pri zaradovaní lieku Perjeta a Kadcyly nebolo dostatočne zdôvodnené a nereflektovalo epidemiologické údaje. **Reálna výška úhrady bude kvantifikovateľná po nadobudnutí právoplatnosti rozhodnutia o vyrovnanom rozdieli.** Podľa § 21a Zákona o rozsahu „Ak držiteľ registrácie preukáže, že v dôsledku okolností, ktoré nemohol ovplyvniť svojím konaním, bola reálna suma úhrad vyššia ako podmienená úhrada, ministerstvo môže výšku vyrovnacieho rozdielu znížiť alebo zvýšiť.“

Nižšie uvádzame hypotetický a informatívny výpočet pre účely odpovede na 1. bod Výzvy Ministerstva.

Tabuľka 2 Základný scenár a scenár 1A podľa 1. bodu výzvy

Scenár	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR
<b>Základný scenár z 30.11.2020</b>	18 805 €	1,261	14 908 €/QALY
<b>Scenár 1A podľa 1. bodu výzvy:</b> uplatnený na úhradu Perjety a Kadcyly len v metastatickom štádiu	23 456 €	1,261	18 595 €/QALY

V slovenských podmienkach by bola v prípade rozšírenia indikačného obmedzenia lieku Kadcyly úhrada za balenie lieku rovnaká pre metastatické aj pre adjuvantné štádium ochorenia (na Slovensku nemáme duálny systém úhrad podľa indikácií). Z tohto dôvodu dopĺňame aj **scenár 1B, ktorý reflektuje slovenské úhradové podmienky a v ktorom by sa uplatnilo 30% zníženie úhrady lieku Kadcyly nielen v metastatickom, ale aj v adjuvantnom štádiu.**

Tabuľka 3 Základný scenár a scenáre 1A a 1B podľa 1. bodu výzvy

Scenár	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR €/QALY
<b>Základný scenár z 30.11.2020</b>	18 805 €	1,261	14 908 €
<b>Scenár 1A podľa 1. bodu výzvy:</b> uplatnený na úhradu Perjety a Kadcyly len v metastatickom štádiu	23 456 €	1,261	18 595 €
<b>Scenár 1B podľa 1. bodu výzvy.</b> uplatnený na úhradu Kadcyly v adjuvantnom a metastatickom štádiu a Perjety v metastatickom štádiu	6 556 €	1,261	5 197 €

**V informatívnom scenári podľa 1. bodu Výzvy ostáva liečba liekom Kadcyly nákladovo efektívna a s hodnou ICUR značne pod prahovou hodnotou nákladovej efektívnosti (ktorá bola na úrovni 34 959 €/QALY v podaní z roku 2020).**

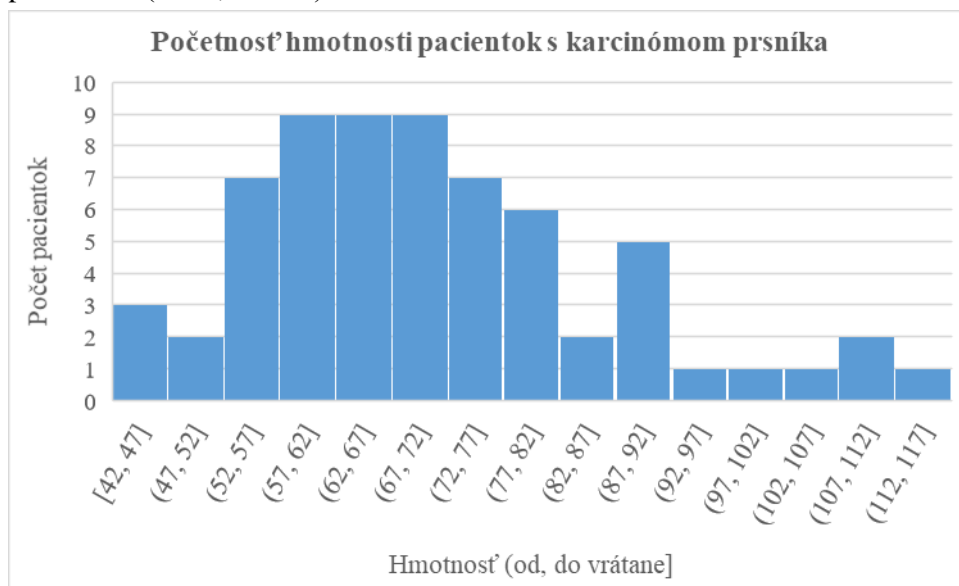
*2. v slovenskej adaptácii modelu nákladovej efektívnosti lieku Kadcyly použiť priemernú váhu žien na Slovensku. Priemerná váha žien z klinickej štúdie KATHERINE 71,2 kg nezohľadňuje slovenské demografické charakteristiky pri priemernom veku 49 rokov. Liečba pacientiek s váhou 71,42kg je tvorená kombináciou 1 balenia Kadcyly 160mg a 1 balenia Kadcyly 100mg (71,42kg x 3,6mg/kg=257mg). Zvýšenie priemernej váhy pacientiek je spojené s navýšením nákladov, liečba bude pozostávať z 3 balení lieku Kadcyly 100mg a náklady na jednorazové podanie vzrastú z 4458,27 euro na 5102,49 euro, t.z. navýšenie o 14,45%. Parameter náklady na liek Kadcyly preukázal v analýze citlivosti značný vplyv na výsledky farmakoekonomického rozboru.*

Vo farmako-ekonomických modeloch demografické údaje popisujú zvyčajne sledovanú populáciu pacientov a nie všeobecnú populáciu obyvateľov. Údaje o základných charakteristikách pacientov (ako

vek, hmotnosť a podobne) sa čerpajú z klinických skúšaní liekov. Vzhľadom na túto bežne zaužívanú prax Držiteľ registrácie použil demografické vstupy, vrátane hmotnosti pacientok, z globálneho modelu zohľadňujúceho demografické charakteristiky pacientok v registračnej štúdii KATHERINE.

Na Slovensku sa v období 15.12.2016 – 2.3.2017 realizoval retrospektívny zber údajov s názvom „SCUBA - Herceptin SubCut Utilization Benefit Assessment“ (Identifikačné číslo programu: MAP-SK-11576). Cieľom bolo zmapovať skúsenosti s podávaním trastuzumabu a preferencie liekovej formy u lekárov a pacientov s karcinómom prsníka v podmienkach bežnej klinickej praxe na Slovensku. Projektu sa zúčastnilo 17 onkológov z 8 onkologických centier a zbierali sa údaje o liečbe a preferenciách za obdobie júl až december 2016. Spolu sa získali údaje od 283 pacientok liečených trastuzumabom, z nich 65 % bolo v adjuvantnom štádiu. Na jednom vybranom pracovisku (VOÚ, Košice) sa za účelom zmapovania plánovanej dávky i.v. trastuzumabu, ktorý sa dávkuje podľa hmotnosti, zbierali údaje aj o hmotnosti pacientok. Zozbierali sa údaje o hmotnosti 65 pacientok liečených trastuzumabom na karcinóm prsníka a ich priemerná hmotnosť bola **71,35 kg (medián 70 kg)**.

Obrázok 1 Distribúcia hmotnosti pacientok s karcinómom prsníka na vybranom slovenskom pracovisku (VOÚ, Košice)



Uvedený údaj korešponduje s populáciou v registračnej štúdii KATHERINE, kde bola priemerná hmotnosť pacientok **71,42 kg** a potvrdzuje, že **hmotnosť populácie v štúdii KATHERINE zodpovedá slovenskej klinickej praxi**.

V odpovedi na výzvu predkladá Držiteľ registrácie aj požadovaný scenár, v ktorom otestoval situáciu, ak by priemerná hmotnosť pacientok bola 75 kg a spotrebovali by sa v adjuvantnom aj metastatickom štádiu na 1 cyklus liečby 3 balenia lieku Kadcyly s obsahom 100 mg liečiva. Jednalo by sa o navýšenie nákladov +15,4% na liek Kadcyly pri platných cenách k 30.11.2020.

Tabuľka 4 Základný scenár a scenár podľa 2. bodu výzvy

Scenár	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR €/QALY
Základný scenár z 30.11.2020	18 805 €	1,261	14 908 €

<b>Scenár 2 podľa 2. bodu výzvy:</b> Spotreba na 1 cyklus liečby Kadcyla v metastatickom a adjuvantnom štádiu 3x100mg	25 187 €	1,261	19 967 €
--	----------	-------	----------

**Dovoľujeme si upozorniť, že scenár požadovaný Ministerstvom sa nachádza v rozpätí navýšenia nákladov na liek Kadcyla do 30%, čo bola hranica testovaná Držiteľom registrácie v analýze senzitivity. V rámci nej sa testoval aj scenár s navýšením nákladov na liek Kadcyla v adjuvancii o 30% a tento scenár bol pod prahovou hodnotou nákladovej efektívnosti.**

**3. predložiť scenár extrapolácie iDFS v ramene trastuzumab emtanzin prostredníctvom exponenciálnej funkcie a v ramene trastuzumab prostredníctvom lognormálnej funkcie**

Iba na základe hodnôt AIC by sa mala zvoliť exponenciálna distribúcia na modelovanie iDFS v ramene s trastuzumab emtanzinom a lognormálna v ramene s trastuzumabom. AIC aj BIC sú relatívne miery správnosti zhody s pozorovanými údajmi, ale nemôžu merať vhodnosť extrapolácie nad rámec KM kriviek. V podaní z 30.11.2020 sú zohľadnené odporúčania NICE DSU TSD 14 (Latimer N, 2011; s. 39 - 40):

*„Where parametric models are fitted separately to individual treatment arms it is sensible to use the same ‘type’ of model, that is if a Weibull model is fitted to one treatment arm a Weibull should also be fitted to the other treatment arm. This allows a two-dimensional treatment effect in that the shape and scale parameters can both differ between treatment arms, but does not allow the modelled survival for each treatment arm to follow drastically different distributions. If different types of model seem appropriate for each treatment arm this should be justified using clinical expert judgement, biological plausibility, and robust statistical analysis.“*

V preklade do slovenského jazyka:

*„Ak sú parametrické modely aplikované osobitne na jednotlivé liečebné ramená, je rozumné použiť rovnaký „typ“ modelu, to znamená, že ak je model Weibull vhodný pre jedno liečebné rameno, mal by byť Weibull použitý aj na druhé liečebné rameno. To umožňuje zohľadnenie dvojrozmerného liečebného efektu v tom, že parametre tvaru a rozpätia sa môžu medzi liečebnými ramenami líšiť, ale neumožňuje to, aby modelované prežívanie pre každé liečebné rameno sledovalo extrémne odlišné distribúcie. Ak sa pre jednotlivé liečebné ramená javí ako vhodnejšie použitie rôznych typov modelov, malo by to byť odôvodnené pomocou klinického odborného posúdenia, biologickej hodnovernosti a robustnej štatistickej analýzy.“*

Z toho dôvodu sa pre obidve liečebné ramená v základnom scenári aplikoval rovnaký typ parametrickej distribúcie. **Scenár, ktorý požaduje Ministerstvo v 3. bode výzvy bol uvedený v predložennom Farmako-ekonomickom rozbere k Žiadostiam z 30.11.2020 v tabuľke 26 Výsledky analýzy citlivosti a scenárov na strane 42 a opätovne ho uvádzame:**

Tabuľka 26 uvedená vo Farmako-ekonomickom rozbere k Žiadostiam z 30.11.2020 (str. 42)

Testované parametre	Kadcyla v HER2+ včasnom karcinóme prsníka	trastuzumab v HER2+ včasnom karcinóme prsníka	rozdiel Kadcyla vs. trastuzumab	ICUR
---------------------	---	---	---------------------------------	------

	náklady	QALY	náklady	QALY	náklady	QALY	
Pre Kadcyly exponenciálna a pre trastuzumab log-normálna distribúcia	86 446 €	10,886	64 739 €	9,786	21 706 €	1,099	<b>19 746 €</b>

**Spolu k 1., 2. a 3. bodu Výzvy zároveň**

Aj pri uplatnení všetkých 3 scenárov zároveň, ktoré uvádza Ministerstvo v prvých troch bodoch Výzvy, je liečba liekom Kadcyly nákladovo efektívna s hodnou ICUR 30 075 €/QALY, ktorá je pod prahovou hodnotou nákladovej efektívnosti (34 959 €/QALY v podaní z roku 2020).

Tabuľka 5 Základný scenár a scenár podľa 1., 2., 3. bodu Výzvy zároveň

Scenár	Inkrementálne náklady	Inkrementálne QALY	ICUR €/QALY
Základný scenár z 30.11.2020	18 805 €	1,261	14 908 €
Scenár podľa 1. bodu výzvy (1A – zníženie úhrady len v metastatickom štádiu)	23 456 €	1,261	18 595 €
Scenár podľa 2. bodu výzvy	25 187 €	1,261	19 967 €
Scenár podľa 3. bodu výzvy	21 706 €	1,099	<b>19 746 €</b>
<b>Všetky scenáre naraz podľa 1., 2. a 3. bodu výzvy</b>	<b>33 061 €</b>	<b>1,099</b>	<b>30 075 €</b>

Za účelom overiteľnosti výpočtov predkladáme model nákladovej užitočnosti so zohľadnením všetkých troch scenárov zároveň, a to cez „Iné podania“ elektronického portálu Kategorizácia s textom „Odpoveď na výzvu - Model nákladovej efektívnosti lieku Kadcyly, ID konaní 20553, 20554“.

**4. vysvetliť či model a dôkaz nákladovej efektívnosti zohľadňuje vplyv prechodu pacientiek z liečby trastuzumab emtanzinom na trastuzumab na zníženie inkrementu klinického prínosu a zvýšenie inkrementu nákladov. Dizajn klinickej štúdie umožňoval prechod z ramena trastuzumab emtanzin na trastuzumab v prípade predčasného ukončenia liečby trastuzumab emtanzinom**

Počas štúdie KATHERINE prešlo z liečby trastuzumab emtanzinom 71 pacientov (menej ako 10% pacientov v intervenčnom ramene) na liečbu trastuzumabom. Išlo o malú časť pacientov a preto sa do analýzy nezaviedla ďalšia neistota úpravou o cross-over. Neupravovanie kriviek iDFS o cross-over znamená konzervatívny prístup pre nákladovú efektívnosť trastuzumab emtanzinu z nasledovných dôvodov:

1. Podiel pacientov, ktorí prešli z liečby trastuzumab emtanzinom na trastuzumab, je taký malý, že by nemal mať veľký vplyv na miery klinickej účinnosti pozorované v štúdiu.
2. Na základe princípu sledovania ITT populácie vedie táto zmena k podhodnoteniu účinnosti liečby trastuzumab emtanzinom (pacienti, ktorí prešli na liečbu trastuzumabom dostávali menej trastuzumab emtanzinu, ale ostávajú analyzovaní v rámci východiskovej liečby, t.j. v rámci ramena s trastuzumab emtanzinom).
3. Údaje pacientov na liečbe (TTOT, time to off treatment) v ramene s trastuzumab emtanzinom zahŕňajú pacientov, ktorí zostali na liečbe trastuzumab emtanzinom, a aj pacientov, ktorí prešli na liečbu trastuzumabom. Náklady na trastuzumab emtanzin sa použili u všetkých pacientov vo všetkých liečebných cykloch intervenčného ramena (t. j. aj keď pacienti prešli na menej nákladný komparátor trastuzumab, v analýze sú im prisúdené vyššie náklady, t.j. náklady na liečbu trastuzumab emtanzinom).

Takýto prístup v modeli vedie k potenciálnemu podhodnoteniu účinnosti a nadhodnoteniu nákladov v ramene s trastuzumab emtanzinom. Navyše, chýbajúca úprava o cross-over je významne konzervatívnym prístupom pre vyhodnotenie nákladovej efektívnosti trastuzumab emtanzinu v adjuvancii (lieku Kadcyla).

## ZÁVER

Ministerstvo dňa 1.6.2021 vyzvalo Držiteľa registrácie na overenie 3 scenárov v analýze nákladovej užitočnosti a v 4. bode na vysvetlenie predpokladov v modeli.

V prípade, že tri scenáre požadované Ministerstvom by boli uplatnené zároveň, liečba liekom Kadcyla by zostala nákladovo efektívnou intervenciou s hodnotou ICUR na úrovni 30 075 €/QALY. Dovoľujeme si upozorniť, že Ministerstvu bol nad rámec zákonných požiadaviek poskytnutý funkčný model nákladovej užitočnosti pre liek Kadcyla v Exceli, za účelom maximálnej súčinnosti a transparentnosti ako súčasť Žiadostí zo dňa 30.11.2020.

ESMO odporúča u pacientov s HER2+ včasným karcinómom prsníka, ktorí majú reziduálne invazívne ochorenie po neoadjuvantnej anti-HER2 liečbe, adjuvantnú liečbu trastuzumabom nahradiť liekom Kadcyla pričom táto liečba **má najvyššiu mieru evidencie dôkazov I, A** (Cardoso, F., 2019).

Mieru klinického prínosu v porovnaní s existujúcou liečbou ESMO hodnotí pomocou škály Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). V kuratívnych štádiách sa hodnotenie zakladá predovšetkým na zlepšení prežívania (OS-overall survival a DFS – disease free survival; vid': <https://www.esmo.org/content/download/117385/2059134/1/ESMO-MCBS-Version-1-1-Evaluation-Form-1.pdf>) a výsledkom je skóre A – C, pričom A znamená najvyšší prínos lieku.

**Z hľadiska klinického prínosu na škále ESMO-MCBS má liek Kadcyla skóre A, ktoré je najvyšším skóre klinického prínosu v adjuvantnej liečbe pacientov.**

Držiteľ registrácie je názoru, že Ministerstvo po doručení tejto odpovede na Výzvu disponuje všetkými potrebnými podkladmi na rozhodnutie, čo mu umožní rozhodnúť vo veci samej v čo najkratšom možnom termíne, pretože vyčerpanie celej dĺžky novej zákonnej lehoty na rozhodnutie by viedlo k neúmernému predĺženiu času do zlepšenia prístupu pacientov k účinnej kuratívnej onkologickej liečbe, ktorá je v iných krajinách štandardom.

S úctou

**Roche Registration GmbH, Nemecko**  
**zast.: Roche Slovensko, s.r.o.**  
**Ing. Martina Štesová, splnomocnený zástupca**

**Zoznam literatúry:**

Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data [Internet]. Sheffield: School of Health and Related Research, University of Sheffield, 2011 [accessed 03.06.2021]. 52p. Available from: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/NICE-DSU-TSD-Survivalanalysis.updated-March-2013.v2.pdf>

Cardoso, F., et al., Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2019.