

Sekretariat
2014-12-11

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4350-39/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku APO-go PEN (apomorfina) we wskazaniu: leczenie fluktuacji ruchowych u pacjentów z chorobą Parkinsona, które nie są dostatecznie kontrolowane przez stosowanie doustnych leków przeciwparknsonowych

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI:


- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości członka Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ..
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**
- Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.

UWAGA!

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)



Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy ■

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

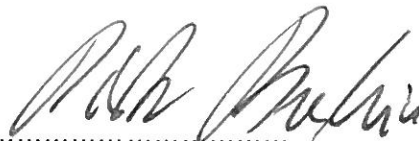
Ja, niżej podpisany Piotr Bulica, jestem pracownikiem firmy STADA Poland Sp. z o.o., która wraz z Wnioskodawcą jest częścią wspólnej grupy kapitałowej, STADA AG.

Na mocy udzielonego mi pełnomocnictwa, reprezentuję Wnioskodawcę przed Ministrem Zdrowia.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Piotr Bulica

10.12.2016



Data składania i podpis osoby składającej DKI

Część B

⁴ niepotrzebne skreślić



Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

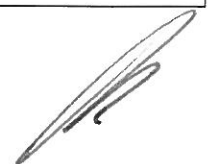
Data składania i podpis osoby składającej _____ NIE DOTYCZY.....



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.3, Tabela 22, wiersz 9 . wiersz 13.	<p>„Przyjęto perspektywę płatnika i wspólną, ale należy zauważyć, że zaawansowana choroba Parkinsona wiąże się również z wysokimi kosztami z perspektywy społecznej (...) w związku z czym wnioskodawca mógł przeprowadzić analizę także z perspektywy społecznej.”</p> <p>„Należy mieć na uwadze, że wnioskodawca nie szacował kosztów pośrednich dotyczących m.in. samych pacjentów, jak i opiekunów, które są tak ważne w leczeniu chorób przewlekłych, takich jak ChP.”</p> <p>Nie podjęto się oceny kosztów pośrednich z uwagi na ograniczony dostęp do danych dotyczących utraty produktywności samych chorych oraz członków rodziny opiekujących się pacjentami z chorobą Parkinsona. Należy tu podkreślić, iż przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej uwzględniającej perspektywę społeczną wymagałoby zgromadzenia danych dla Polski, co więcej aby pokazać różnicę pomiędzy interwencją a komparatorem w kosztach utraconej produktywności należałoby określić zużycie zasobów zależne od czasu trwania stanów off w ciągu dnia. Jak zaznaczono w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy nie odnaleziono polskich danych kosztowych, które pozwoliłyby na oszacowanie kosztów bezpośrednich związanych z progresją choroby Parkinsona (określoną łącznym czasem trwania stanów off w ciągu fazy czuwania oraz stadium zaawansowania w skali Hoehn-Yahra). Zaś w celu oszacowania kosztów leczenia chorych w poszczególnych stanach modelu posłużono się wynikami brytyjskiego przekrojowego badania obserwacyjnego Findley 2011 . Wykorzystanie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów pociąga za sobą pewne ograniczenia, ze względu na potencjalne różnice w praktyce klinicznej czy schematach terapeutycznych pomiędzy poszczególnymi krajami. Uznano jednak, że zużycie zasobów w obrębie bezpośrednich kosztów medycznych, w dużej mierze wynika ze stanu pacjenta i nie będzie w znaczący sposób odbiegać od warunków polskich. Wykorzystanie jednak danych zagranicznych do oceny zużycia parametrów z kategorii kosztów pośrednich można uznać za znaczne ograniczenie obarczone dużym błędem, dlatego nie uważamy aby przeprowadzenie wiarygodnych oszacowań z perspektywy społecznej było możliwe.</p> <p>Ponadto można przypuszczać, że zastosowanie produktu leczniczego APO-go PEN®, z uwagi na skrócenie czasu trwania stanów off w ciągu dnia a tym samym zwiększoną samoopiekę osób z chorobą Parkinsona, wpłynie na zmniejszenie liczby dni nieobecności w pracy oraz zwolnień lekarskich samych chorych bądź ich opiekunów. Z uwagi na powyższe wyniki analizy z perspektywy społecznej w ramach kosztów pośrednich wykazałyby oszczędności po stronie interwencji.</p> <p>Należy mieć na uwadze, iż zgodnie z wymogami ustawy o refundacji rozważano perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną płatników.</p> <p>Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej oraz płatnika publicznego, gdyż są one kluczowe i niezbędne dla oceny ekonomicznej świadczenia.</p> <p><u>Odstąpienie od tej perspektywy można uznać za podejście konserwatywne i przyjąć, że uwzględnienie kosztów pośrednich umożliwiłoby uzyskanie korzystniejszych wyników analiz, w stosunku do przedstawionych w analizach wnioskodawcy oraz (po uwzględnieniu nowego progu opłacalności) analizie weryfikacyjnej.</u></p>
Rozdział 4.3, Tabela 22, Wiersz 11.	<p>„Wartym zaznaczenia jest fakt, że skrócenie horyzontu czasowego analizy znacząco podwyższa współczynnik ICUR.”</p> <p>Faktycznie, analiza wrażliwości wykazała, iż skrócenie horyzontu czasowego spowoduje wzrost wskaźnika ICUR. Nie mniej, ze względu na fakt, iż zaawansowana choroba Parkinsona jest schorzeniem przewlekłym i postępującym w objawach, obejmującym najczęściej pacjentów w zaawansowanym wieku, którzy będą (również po zaprzestaniu stosowania wnioskowanego leczenia) mogą wymagać dalszego leczenia, horyzont wynoszący 10 lat można uznać za uzasadniony, zbliżony do horyzontu dożywnotnego i adekwatny dla analizowanego wskazania.</p>

<p>Rozdział 4.4, Ocena modelu oraz Tabela 29.</p>	<p><u>Dzienna dawka apomorfiny, maksymalne dawki podane przez ekspertów klinicznych są wyższe, w stosunku do danych pochodzących z badań obserwacyjnych. Są to dowody naukowe niższej wiarygodności, w stosunku do danych pochodzących z badań.</u></p> <p><u>Dzienna dawka apomorfiny, górna wartość zakresu wg Hughes 1993, w przypadku stosowania wysokich dawek apomorfiny i/lub dużej liczby iniekcji w ciągu doby wydaje się, iż w takich przypadkach rozważenie zastosowania ciągłego wlewu leku, w miejsce podania w postaci przerywanych iniekcji, można uznać za w pełni zasadne z klinicznego punktu widzenia. W związku z czym uwzględnienie tego parametru wejściowego wydaje się być nie w pełni uzasadnione.</u></p> <p><u>W wielokierunkowej analizie wrażliwości uwzględniono wielkość dawek w oparciu o opinie eksperckie (eksperci podali wartość 2 razy wyższą w stosunku do danych uzyskanych z badania obserwacyjnego Hughes 1993), maksymalną liczbę podań jako zgodną z ChPL i jednocześnie stopień zaawansowania w skali HY w oparciu o badania RCT, w których to badaniach zarówno liczba podań, jak i dawki apomorfiny były niższe w stosunku do analizowanych w wielokierunkowej analizie wrażliwości.</u></p> <p><u>Wydaje się, że powyższe złożenie danych wejściowych pochodzących z tak skrajnie różnych źródeł nie jest uzasadnione.</u></p>
<p>Tabela 44 Wątpliwości Ekspertów na temat zasadności refundacji na wnioskowanych warunkach</p>	<p>1. Stanowisko własne: „<i>liczba zdarzeń niepożądanych jest większa niż w przypadku DBS</i>”:</p> <p>Zakładając większą liczbę zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem apomorfiny, najprawdopodobniej są to zdarzenia mniej zagrażające zdrowiu i życiu pacjenta, w stosunku do stosowania DBS.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Korzystny profil bezpieczeństwa apomorfiny potwierdzają wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowanej w AWA dla produktu leczniczego APO-go PFS oraz APO-go PEN ○ Korzystniejszy, w stosunku do DBS, profil bezpieczeństwa apomorfiny wydaje się potwierdzać ostatnie opracowanie pogładowe Deep Brain Stimulation, X.L. Chen i Wsp., Interv Neurol. Sep 2013; 1(3-4): 200–212.. W opracowaniu tym podaje się jako potencjalne zdarzenia związane z zastosowaniem DBS, m.in. krwawienie wewnątrzczaszkowe (w tym skutkujące śmiercią) infekcje i inne powikłania wymagające ponownej operacji neurochirurgicznej, również obejmującej usunięcie systemu DBS. ○ Intuicyjnie, wydaje się, że wdrożenie ciągłego wlewu podskórnego bądź podskórnej iniekcji leku jest mniej inwazyjne i prostsze do przerwania w razie pojawienia się istotnych działań niepożądanych, w stosunku do implantacji lub też wymiany, co kilka lat, systemu DBS. <p>2. Stanowiska własne odnośnie nieprecyzyjnych wskazań oraz ryzyka nadużywania terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Precyzyjne określenie wskazań refundacyjnych, należyta kontrola ordynacji lekarskiej bądź modyfikacja zaproponowanego mechanizmu podziału ryzyka (np. z uwzględnieniem takich parametrów, jak liczba zrefundowanych opakowań lub pacjentów włączonych do leczenia) są narzędziami umożliwiającymi objęcie leku refundacją, jako lek dostępny w aptece na receptę, udostępnienie go najbardziej potrzebującym pacjentom z zachowaniem właściwej kontroli wydatków po stronie Narodowego Funduszu Zdrowia, zwłaszcza w przypadku niewielkiej liczebnie populacji docelowej. ○ Ze względu na pozajelitową drogę podania leku – iniekcja podskórna- wydaje się, że ryzyko nadużywania leku przez pacjentów dobrze reagujących na leczenie doustne jest znikome. <p>3. Stanowisko własne, sugestie refundacji leczenia w ramach programu lekowego „<i>apomorfina należy wprowadzać w kontrolowanym otoczeniu specjalistycznej kliniki, nadzór nad pacjentem powinien sprawować lekarz posiadający doświadczenie w</i></p>



leczeniu choroby Parkinsona (...) ponieważ w Polsce – w przeciwieństwie do innych krajów – nie funkcjonują ośrodki referencyjne lub wysokospecjalistyczne dla pacjentów z chorobą Parkinsona, to należy rozważyć prowadzenie terapii w warunkach programu lekowego”:

- Stanowisko to jest rozbieżne ze przytoczonym stanowiskiem Prof. dr. hab. n. med. Danuty Ryglewicz, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii oraz innych Ekspertów.
- Leczenie z użyciem APO-go PEN, czyli w formie podania doraźnego, dedykowane jest innej grupie pacjentów, w stosunku do tych, którzy kwalifikują się do stosowania ciągłego wlewu
 - Potwierdza to opinia drugiego z Ekspertów.
- Eksperci biorący udział w konsultacjach, w ramach przygotowania analiz HTA określili koszty procedur związanych z leczeniem w przypadku refundacji aptecznej, w związku z czym wskazali na realną możliwość zastosowania leku w lecznictwie otwartym.
- Podział środków dedykowanych programom lekowym skutkowałby analogicznym, jak w przypadku DBS, odgórnym ograniczeniem w dostępie do leczenia z użyciem apomorfiny, oraz ryzykiem związanym z ewentualną alokacją środków nieadekwatnie do lokalnych potrzeb
- Argumentuje się brakiem ośrodków referencyjnych lub wysokospecjalistycznych, co jednocześnie sugeruje brak możliwości sprawnego wyodrębnienia właściwych świadczeniodawców realizujących program lekowy i tym samym sprawnego wdrożenia apomorfiny do arsenału realnie dostępnych leków;
- W przypadku zbyt małej liczby świadczeniodawców realizujących program lekowy, wydaje się, że ze względu na konieczność przemieszczenia się pacjenta, często o bardzo ograniczonej sprawności fizycznej, do odległego ośrodka referencyjnego realizującego program lekowy, dostęp do leczenia apomorfiną pozostanie jedynie iluzoryczny. Zwłaszcza, dla Pacjentów w najcięższym stanie klinicznym i w związku z tym, niepełnosprawnych.
 - Z podobnych względów preferuje się liczne, lokalne, lecz mniejsze ośrodki leczenia onkologicznego
- W analizie weryfikacyjnej nie kwestionowano przykładowego sposobu inicjacji oraz kontynuacji leczenia z uwzględnieniem aktualnie finansowanych świadczeń.
- Refundacja APO-go PEN jako lek dostępny w aptece na receptę jest optymalnym i najdogodniejszym rozwiązaniem dla pacjenta, który wymaga doraźnego stosowania apomorfiny, jednak jeszcze nie wymagającego stosowania ciągłego wlewu leku. Zwłaszcza, w kontekście możliwości uniknięcia ponoszenia dodatkowych kosztów pośrednich oraz kosztów społecznych związanych z opieką nad pacjentem z zaawansowaną chorobą Parkinsona.
 - APO-go PEN to lek umożliwiający wygodne stosowanie apomorfiny, podobnie jak dostępne w aptece insuliny; nie ma potrzeby przenoszenia roztworu leku w warunkach jałowych i angażowania w proces przygotowania leku apteki szpitalnej
- Wydaje się, że możliwe jest precyzyjne określenie wskazania klinicznego, kwalifikującego do zainicjowania oraz kontynuowania terapii i jednocześnie prowadzenie należytej kontroli ordynacji lekarskiej, również w przypadku refundacji jako lek dostępny w aptece na receptę.

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.



3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BRAK UWAG
	BRAK UWAG

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BRAK UWAG
	BRAK UWAG

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BRAK UWAG
	BRAK UWAG

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BRAK UWAG
	BRAK UWAG

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.



⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)