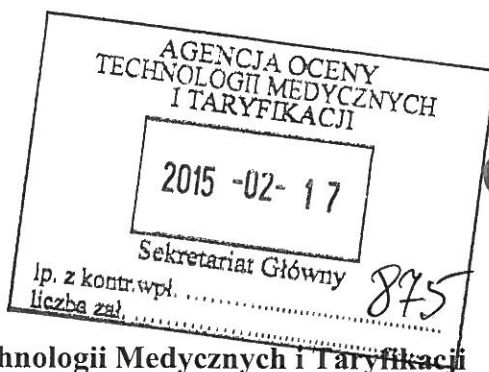


Warszawa, 17.02.2015

Szanowny Pan
Wojciech Matuszewicz
Prezes Agencji Ocen Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Krasickiego 26
02-611. Warszawa



Rozwiązania z myślą o Tobie

Almirall Sp. z o.o.
Ul. Pileckiego 63
02-781 Warszawa
Polska
Tel. (48) 22 330 02 57
Fax (48) 22 313 01 57

Do Wiadomości:

1. *Dr Anna Brzezińska, Dyrektor Wydziału Ocen Technologii Medycznych, AOTMiT*

Dotyczy: przekazania uwag do Analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351- 39/2014

Szanowny Panie Prezesie,

W związku z opublikowaniem w dniu 10 lutego 2015 w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Ocen Technologii Medycznych i Taryfikacji analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4351-39/2014 dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Sativex®**, delta-9-tetrahydrokannabinol+kannabidiol, aerozol do stosowania w jamie ustnej, 3 pojemniki po 10 ml, kod EAN: 5909991029166 w ramach programu lekowego „**Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego produktem leczniczym Sativex® (ICD- 10 G35)**”, przekazuję w załączeniu formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT, nr BIP-278, analiza AOTM-OT-4351-39/2014 (zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków (..)).

Z wyrazami szacunku,

Wioletta Rzeszotarska-Matuszewska

Dyrektor Medyczny Almirall Sp. z o.o.

Pełnomocnik wnioskodawcy – tj. GW Pharma Ltd

Załącznik:

1. Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM, nr BIP – 278, analiza AOTM-OT-4351-39/2014

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTM-OT-4351-39/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sativex (delta-9-tetrahydrokannabinol + kannabidiol) w ramach programu lekowego: „Leczenie ciężkiej spastyczności w przebiegu stwardnienia rozsianego (ICD 10: G35)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie 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/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

~~Złożenie uwag w związku z upublicznonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;
 - posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
 - prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiązą 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.

.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

J. Pruszkowski
11.02.2015

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.4, strona 59	<p>Dotyczy dodatkowych obliczeń analityków AOTMiT uwzględniających maksymalne dawkowanie leku Sativex wynikające z projektu programu lekowego, który dopuszcza zużycie maksymalnie 1 opakowania leku na miesiąc. Obliczona przez analityków AOTMiT maksymalna średnia liczba dawek dziennych wynosząca 9,64 jest zawyżono o około 8% ze względu na fakt, że analitycy AOTMiT przyjęli zaniżoną długość miesiąca terapii tj. przyjęli, że miesiąc ma 28 dni, podczas, gdy średnia długość miesiąca w roku nieprzestępnym wynosi 30,4 dnia (365/12). Oznacza to, że teoretyczna maksymalna średnia dawka dobowe wynosi 8,88 a nie 9,64. Należy, zatem przyjąć, że wszystkie szacunki kosztów leczenia oparte na przyjętej przez analityków maksymalnej dawce dobowej są zawyżone o około 8%.</p>
Rozdział 5.2 strona 70 oraz rozdział 5.3.2 strona 72 2	<p>Dotyczy obliczeń Agencji liczebności populacji docelowej, którą analitycy AOTMiT oszacowali na 2783 osoby w scenariuszu podstawowym (2429 minimalnie i 3188 maksymalnie). Należy podkreślić, że przedstawione przez analityków obliczenia populacji docelowej, mimo że zgodne z populacją wskazaną przez jednego z ekspertów cytowanych w analizie weryfikacyjnej, odbiegają znacznie od opinii drugiego z cytowanych ekspertów, który oszacował liczebność populacji docelowej na 200-400 osób. W naszej opinii szacunki AOTMiT są kilkakrotnie zawyżone, co skutkuje znacznym przeszacowaniem kosztów refundacji preparatu Sativex w ramach wnioskowanego programu lekowego.</p> <p>Weryfikując szacunki przedstawione w analizie weryfikacyjnej należy zwrócić uwagę na następujące fakty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odsetek pacjentów ze spastycznością w przebiegu MS w Polsce jest oceniany na około 40-60% (Opara 2008) tj. dla rozpowszechnienia MS na poziomie około 40 tys. daje liczbę pacjentów ze spastycznością równą od 16 tys. do 24 tys. • Według Kułakowskiej 2010 odsetek pacjentów z EDSS>6 (jedno z kryteriów kwalifikacji w programie lekowym) wynosi w Polskiej populacji chorych 19,7% co ogranicza liczbę pacjentów ze spastycznością i EDSS>6 z 16-24 tys. do 3200 – 4700 pacjentów • Program lekowy ogranicza populację kwalifikowaną do leczenia do pacjentów z ciężką spastycznością. Według publikacji Rizzo 2004, odsetek ten wynosi 20,02% wszystkich pacjentów ze spastycznością co ogranicza populację docelową z 3200-4700 pacjentów do 600-900 pacjentów. Z kolei w badaniu MOVE-1 w Niemczech (Zettl 2013) odsetek pacjentów z ciężką spastycznością wynosił 28,7% wszystkich pacjentów ze spastycznością, co ogranicza populację docelową z 3200-4700 pacjentów do 900-1300 pacjentów. Przy założeniu, że wszyscy pacjenci z wynikiem oceny spastyczności NRS>4 (jedno z kryteriów kwalifikacji w programie lekowym) są pacjentami z ciężką spastycznością tj. zgodnie z definicją zapisaną w programie lekowym mają od co najmniej 3 miesięcy spastyczność w co najmniej 3 grupach mięśniowych ocenianą na MAS>2, odsetek pacjentów (w oparciu o badanie MOVE-1 w Niemczech) z ciężką spastycznością wynosi około 50% co ogranicza populację docelową z 3200-4700 pacjentów do maksymalnie 1600-2400 pacjentów. Reasumując należy szacować,

	<p>że liczba pacjentów z ciężką spastycznością w przebiegu MS w stanie klinicznym ocenianym na EDSS>6 wyniesie w Polsce od 600 do 2400 pacjentów.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Program lekowy ogranicza dodatkowo populację kwalifikowaną do leczenia do pacjentów, u których stwierdza się nieskuteczność trwającego minimum 3 miesiące leczenia przeciwspastycznego baklofenem i tyzanidyną w maksymalnych tolerowanych dawkach w terapii skojarzonej (lub monoterapii w przypadku nietolerancji baklofenu lub tyzanidyny). W badaniu MOVE-1 przeprowadzonym w Niemczech (Zettl 2013) oraz MOVE-1 EU (Vermersch 2014) odsetek pacjentów otrzymujących farmakoterapię spastyczności waha się od 55,1% do 70,9% co ogranicza populację docelową z 600-2400 pacjentów do 300-1700 pacjentów. Leczenie to było niezadawalające (dane z badania MOVE-1 EU) u około 34,9%-47,5% chorych (w zależności od oceny odpowiednio pacjenta i lekarza) co ogranicza populację docelową z 300-1700 pacjentów do 150-600 pacjentów. Należy przy tym podkreślić, że błędem było przyjęcie przez analityków AOTMiT kryterium nieskuteczności leczenia w ocenie lekarza na poziomie 67,6%. Wartość ta, ekstrahowana z badanie MOVE-1 EU (Vermersch 2014), dotyczy oceny przez lekarza jednej z wad dostępnego leczenia i wymieniana jest obok działań niepożądanych (67,6%) lub potencjalnego ryzyka wystąpienia działań niepożądanych (23,5%). • Alternatywne podejście do obliczenia liczebności populacji docelowej wykorzystujące dane z badania MOVE-1 w Niemczech i UE (Zettl 2013 i Vermersch 2014), w którym odsetek pacjentów z ciężką spastycznością, wynikiem NRS>4 i EDSS>6 wynosi około 17,1%-20,8%, co ogranicza populację docelową z 16-24 tys. do 2700 – 5000 pacjentów. Korygując tę populację o chorych otrzymujących farmakoterapię (55,1% - 70,9%) ograniczamy populację docelową z 2700-5000 pacjentów do 1400-3500 pacjentów. Dalsza korekcja tej liczby o odsetek pacjentów, u których leczenie jest niezadawalające (34,9%-47,5%) redukuje populację docelową do 500-1700 pacjentów. <p>Biorąc pod uwagę powyższe obliczenia, a także opinie drugiego z ekspertów cytowanych w analizie weryfikacyjnej, założenia dotyczące liczebności populacji docelowej przyjęte w obliczeniach własnych Agencji są wielokrotnie zawyżone. Należy przypuszczać, że oszacowania przygotowane przez wnioskodawcę (około 1000-1400 pacjentów) znacznie lepiej oddają liczebność populacji docelowej, szczególnie mając na uwadze inne ograniczenia kwalifikacji wymienione w programie lekowym (m.in. ocena bólu w VAS). Należy podkreślić, że biorąc pod uwagę znaczne przeszacowanie liczebności populacji docelowej w analizie Agencji, oszacowany przez AOTMiT koszty dla budżetu NFZ w zależności od wariantu analizy są prawdopodobnie od 2 do 10 razy zawyżone w stosunku do rzeczywistych prognozowanych kosztów programu lekowego.</p>
<p>Rozdział 5.3.2 strona 72</p>	<p>Analitycy AOTMiT w swoich obliczeniach wyników analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym nie uwzględnili faktu, że w praktyce klinicznej dawka dobową preparatu Sativex jest znacznie niższa od dawki w badaniach klinicznych lub ChPL. Dawkowanie minimalne, wynikające z brytyjskich rejestrów stosowania preparatu Sativex wynosiło średnio 4,2 rozpylenia w ciągu doby, a zetem było o blisko połowę niższe niż najniższy wariant dawkowania przyjęty w obliczeniach Agencji (8 rozpyleń na dobę). Fakt blisko</p>

dwukrotnego zawiżenia dawki dobowej w wariancie minimalnym analizy w połączeniu z ponad 10-krotnym przeszacowaniem liczebności populacji docelowej dla tego wariantu analizy prowadzi prawdopodobnie do blisko 20-krotnego zawiżenia oszacowanych kosztów leczenia w wariancie minimalnym analizy.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

* 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

* 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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

⁶ 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.)

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

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