



KRKA-POLSKA Sp. z o.o.

ul. Równoległa 5
02-235 Warszawa

Telefon 22 57 37 500

Faks 22 57 37 564

www.krkapolska.pl

Warszawa, dnia 26.01.2015 r.

Ministerstwo Zdrowia
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
ul. Miodowa 15
00-952 Warszawa

Dotyczy: Odpowiedzi na pismo AOTMiT z dnia 15.01.2015 r. dotyczące produktu leczniczego Aclexa (celecoxib)

W odpowiedzi na wyżej wymienione pismo, przedstawiamy ustosunkowanie się do uwag określonych, jako niezgodność względem rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. (Dz.U.2012.388).

Chcemy podkreślić, że rozumiemy stanowisko Agencji i jej zastrzeżenia, aczkolwiek prosimy również o wyrozumiałość ze względu na fakt, że całość kosztów poniesionych na przygotowanie aplikacji jest bardzo wysoka a jednocześnie niesie ze sobą ogromne korzyści dla pacjentów i systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Całość dokumentacji ułożona jest w następującym porządku:

Załącznik nr 1- Odpowiedzi do uwag

Załącznik nr 2- Uaktualniona Analiza Ekonomiczna

Załącznik nr 3- Uaktualniona Analiza Wpływu na Budżet

Załącznik nr 4 – Kalkulator do analizy

Powyższe dokumenty składamy w wersji elektronicznej i papierowej.

Dołączony nośnik danych zawiera następujące informacje ułożone w 3 katalogach:

1. *Analizy dołączone do wniosku po uwzględnieniu zmian dotyczących minimalnych wymagań*
2. *Wersja zażółcona zawierająca określone kolorem żółtym informacje stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa bądź dane osobowe, które objęte są ochroną wynikającą z ustawy o ochronie danych osobowych*
3. *Wersja zaczerpiona – przygotowana do publikacji*

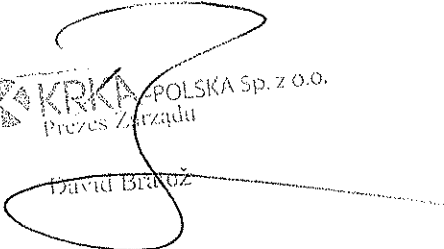
Dodatkowo informujemy, iż w przekazanych wcześniej arkuszach kalkulacyjnych, które były podstawą do przygotowania analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet, zawarte są informacje stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa. Kalkulacje w analizach są oparte na wnioskowanej cenie preparatu Aclexa, z tego też powodu nie mogą zostać upublicznione. Zostały one stworzone na potrzeby firmy KRKA i stanowią jej własność. W załączonych analizach wszystkie informacje i wyliczenia zawarte w arkuszach kalkulacyjnych zostały oznaczone, jako tajemnica przedsiębiorstwa.

Dane osobowe autorów analiz w przekazywanych w dniu dzisiejszym dokumentach zostały zaznaczone kolorem żółtym ze względu na fakt, iż nie powinny zostać ujawnione w świetle ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych. Uprzejmie prosimy o uwzględnienie powyższych informacji.

W procesie przygotowania wymaganych analiz korzystaliśmy z profesjonalnej firmy. Wierząc w słuszność projektu dołożyliśmy wszelkich starań, ponieśliśmy spore koszty, dlatego mamy nadzieję, że zastrzeżenia nie przesłona głównej idei, która pod każdym względem jest słuszna i korzystna dla pacjenta.

Prosimy o przekazanie całości dokumentacji do Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Z poważaniem


KRKA POLSKA Sp. z o.o.
Prezes Zarządu
David Brudź

Załącznik nr 1 – Odpowiedzi do uwag

Nr uwagi	Rozdział/strona/tabela, w których wprowadzono zmiany w zaktualizowanych dokumentach	Opis wprowadzonych zmian
1	-	<p>Trzy publikacje wskazane jako badania opisujące wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa celekoksytu nie są badaniami pierwotnymi, stąd nie mogą być zakwalifikowane do przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Ponadto badania pierwotne opisane w publikacjach Angioillo 2014 i Hochberg 2011 również nie mogły być zakwalifikowane do AK ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia.</p> <p>W publikacji Angioillo 2014 ocenione są m.in.: dwa badania RCT, w których podawano celekoksyt i naproksen (badania 307 i 309). Żadne z powyższych badań pierwotnych nie spełnia kryteriów włączenia do AK, ponieważ naproksen w badaniach stosowany jest w skojarzeniu z ezomeprazolem. Ezomeprazol stosuje się w celu zmniejszenia ryzyka owrzodzenia żołądka i/lub dwunastnicy związanego ze stosowaniem NLPZ. Natomiast do AK zakwalifikowano badania, w których celekoksyt i naproksen stosowano w monoterapii.</p> <p>W publikacji Hochberg 2011 analizowano wyniki dwóch badań: NCT00664560 i NCT00665431. Żadne powyższych z badań nie może zostać zakwalifikowane do AK, ponieważ naproksen w badaniach podawany był w skojarzeniu z ezomeprazolem, a nie w monoterapii.</p> <p>W publikacji Bensen 2000 poddano analizie 5 badań RCT kontrolowanych placebo, w których aktywnym leczeniem był celekoksyt i naproksen. Autorzy publikacji zaznaczyli, że wyniki 2 włączonych badań RCT zostały opublikowane (Simon 1999, Bensen 1999). Udało się zidentyfikować jeszcze jedno badanie, którego wyniki zostały uwzględnione w analizie Bensen 2000 i jest opublikowane – Kivitz 2001. W publikacji Bensen 2000 wyniki 5 badań przedstawione są łącznie, dlatego nie można wyekstrahować wyników pojedynczych badań. Wyniki 3 badań, które ukazały się w postaci pełnotekstowej zostały włączone do AK.</p> <p>Podsumowując, przedstawione w Uwadze 1 publikacje nie prezentują dodatkowych danych o skuteczności i/lub bezpieczeństwie celekoksytu vs naproksen, które można włączyć do AK.</p>
2	Analiza ekonomiczna Tab. 46 i Tab. 48	Analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowanie progowej ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 45 DDD.
3 i 4	Analiza ekonomiczna rozdział 2.10.	Dokument opisujący analizę ekonomiczną uzupełniono o opis założeń i wartości wykorzystanych podczas analizy progowej poprzez dołączenie rozdziału 2.10.
5	Analiza ekonomiczna, dołączony kalkulator	Program, w którym zaimplementowano model nie umożliwił bezpośredniego oszacowania progowej ceny zbytu netto celekoksytu. Z tego względu analizę progową wykonano poprzez wykorzystanie zbudowanego w tym celu kalkulatora w programie Ms Excel. Dołączono kalkulator.

Załącznik nr 1 – Odpowiedzi do uwag

		W arkuszu 'Koszt celekoksybu' kalkulatora zamieszczono formuły umożliwiające powtórzenie oszacowania 3-miesięcznej terapii celekoksybem na podstawie ceny leku.
6,7,8	-	Nie wykonano takich oszacowań, ponieważ analiza kliniczna wykazała różnice w bezpieczeństwie stosowania leczenia na podstawie włączonych badań klinicznych a także przeglądów systematycznych, co przekłada się na różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy ocenianymi interwencjami.
9	Analiza ekonomiczna rozdział 2.8 oraz rozdział 3.2	Uzupełniono opis metodyki analizy wrażliwości, m.in. poprzez dodanie zestawienia tabelarycznego zakresów wartości użytych w analizie wrażliwości. Dodatkowo zamieszczono wariant analizy wrażliwości dla zmienionej dawki celekoksybu. Uzupełniono rozdział z wynikami analizy wrażliwości o rezultaty tego scenariusza.
10	Analiza ekonomiczna Tab.57 i Tab. 66.	Analizę ekonomiczną uzupełniono o oszacowanie progowej ceny zbytu netto dla opakowania zawierającego 45 DDD we wszystkich scenariuszach analizy wrażliwości.
11	Analiza wpływu na budżet Rozdział 2.3.1	Przy szacowaniu populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których lek Aclexa® może być zastosowany, oprócz wskazań rejestracyjnych, uwzględniono również wskazanie pozarejestracyjne - ostre stany zapalne narządu ruchu.
12	-	<p>W Analizie wpływu na budżet (BIA) ze względu na brak jednoznacznych danych epidemiologicznych pozwalających na oszacowanie liczby chorych w Polsce z ChZS, RZS, ZZSK i ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu, jak również danych dotyczących odsetka pacjentów z powyższymi chorobami stosujących refundowane NLPZ, do oszacowania populacji docelowej posłużono się liczbą zrefundowanych osobolat terapii NLPZ w ramach grupy limitowej 141.1 w okresie 08.2013-07.2014.</p> <p>Autorzy BIA są świadomi tego, że NLPZ refundowane w ramach grupy limitowej 141.1, w oparciu o które zostało wykonane oszacowanie populacji docelowej, są stosowane również w innych wskazaniach niż wnioskowane, jednak zdaniem autorów BIA w tym przypadku jest to korzyść dla analizy. Zastosowane podejście powoduje, że oszacowana populacja jest większa niż populacja wskazana we wniosku, co jednocześnie przekłada się na wyższe oszacowane wydatki NFZ i pacjentów niż najpewniej będą obserwowane w rzeczywistości. Takie podejście do oszacowania populacji docelowej jest zabezpieczeniem przed niedoszacowaniem kosztów NLPZ we wnioskowanych wskazaniach, w tym celekoksybu w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej przez Ministra Zdrowia.</p> <p>Ponadto mało prawdopodobne jest, aby wprowadzenie refundacji celekoksybu znacznie zwiększyło wydatki NFZ na leki z grupy limitowej 141.1, stąd populacja docelowa oszacowana na podstawie danych sprzedażowych wydaje się najwłaściwszym rozwiązaniem.</p>
13	-	Przeprowadzenie Analizy wpływu na budżet opierając się na danych epidemiologicznych dotyczących populacji

Załącznik nr 1 – Odpowiedzi do uwag

		<p>chorych na ChZS, RZS i ZZSK oraz osób z ostrymi stanami zapalnymi narządu ruchu prowadzi do bardzo mało wiarygodnych oszacowań. Odnalezione dane epidemiologiczne nie są jednoznaczne, w szczególności we wskazaniu ChZS. Na przykład chorobowość ChZS bez podania umiejscowienia zajętego stawu w populacji osób dorosłych w Europie wynosi od 2,08 do 21,91 na 100 osób¹. Ponadto wskazanie: ostre stany zapalne narządu ruchu jest bardzo szerokie i obejmuje m. in. zwichnięcia i skręcenia, bezpośrednie urazy, ból odcinka krzyżowo-lędźwiowego kręgosłupa, zapalenie kałek maziowych, czy zapalenie pochewki maziowej ścięgien, czyli bardzo szeroki zakres procesów zapalnych, co utrudnia precyzyjne oszacowanie populacji na podstawie danych epidemiologicznych. Zdaniem autorów BIA przeprowadzenia analizy na HYPERLINK \l "_Toc404252585" \t Tab. 24. Koszty leków i liczba zrefundowanych pacjentolat terapii: scenariusz z istniejący. PA</p>
14	Analiza wpływu na budżet, dodano przypis do Tab. 3 rozdział 2.3.1.	Uzupełniono przypis.
Dodatkowa	Analiza ekonomiczna, rozdział 2.10.	Progowe ceny zbytu zostały oszacowane dla progu efektywności kosztowej wynoszącego 119 577 zł/QALY