



STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV

Šrobárova 48, 100 41 PRAHA 10

tel. 272 185 111, fax 271 732 377, e-mail: posta@sukl.cz

V souladu s ustanovením § 39o zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů se veškeré písemnosti v řízení o stanovení, změně nebo zrušení maximální ceny nebo výše a podmínek úhrady v hloubkové nebo zkrácené revizi, v řízení o opravném prostředku nebo v přezkumném řízení doručují pouze veřejnou vyhláškou, a to způsobem umožňujícím dálkový přístup. Písemnost se podle předmětného ustanovení považuje za doručenu pátým dnem po vyvěšení na webových stránkách Ústavu.

Vyvěšeno dne: 25.6.2012

GW Pharma Ltd.

Porton Down Science Park, Salisbury, SP40JQ Wiltshire
Spojené království Velké Británie a Severního Irsku
zastoupen:

Martin Čepa

Haburská 16, 821 02 Bratislava
Slovenská republika

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11 , 703 00 Ostrava, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1 , 140 21 Praha, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108 , 710 15 Slezská Ostrava, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4 , 190 03 Praha, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302 , 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE

IČ: 48703893

Čermákova 1951 , 272 01 Kladno, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, Česká republika

SP. ZN.

sukls159901/2011

VYŘIZUJE/LINKA

Bc. PharmDr. Ivana Minarčíková, Ph.D.

DATUM

25.6.2012

ROZHODNUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem v Praze 10, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 7 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění účinném do 30.11.2011 včetně, ve spojení s čl. II bod 5 zákona č. 298/2011 Sb., kterým se mění zákon č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a další související zákony (to vše dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném v souladu s ustanoveními 39g a 39h zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění platném pro daný úkon v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů, (dále jen „správní řád“) rozhodl

t a k t o

Státní ústav pro kontrolu léčiv (dále jen „Ústav“) na základě žádosti o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku

Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

podané dne 18.8.2011 společností **GW Pharma Ltd.**, se sídlem Porton Down Science Park, Salisbury, SP40JQ Wiltshire, Spojené království Velké Británie a Severního Irska, zastoupené Martin Čepa, Haburská 16, 821 02 Bratislava, Slovenská republika, po provedeném správním řízení léčivému přípravku:

Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

Držitele rozhodnutí o registraci

GW Pharma Ltd.

Porton Down Science Park, Salisbury, SP40JQ Wiltshire

Spojené království Velké Británie a Severního Irska

*zastoupen:***Martin Čepa**

Haburská 16, 821 02 Bratislava

Slovenská republika

I.

Nezařazuje léčivý přípravek SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY, ORM SPR 3X10ML, kód SÚKL0177555 na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. e) a § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění do žádné referenční skupiny dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. o seznamu referenčních skupin, ve znění pozdějších předpisů,

a nepřiznává mu na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. c) a v souladu s ustanovením § 15 odst. 6 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění úhradu z veřejného zdravotního pojištění.

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. II uvedenému v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

II.

na základě ustanovení § 66 odst. 1 písm. g) správního řádu zastavuje správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění v části stanovení maximální ceny léčivého přípravku

Název léčivého přípravku	Doplněk názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

Výrok č. I tohoto rozhodnutí je v souladu s ustanovením § 39h odst. 3 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů vykonatelný vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona za předpokladu, že nabude právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně. Pokud nabude právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 předmětného zákona.

Výrok č. II tohoto rozhodnutí je vykonatelný dle ustanovení § 74 odst. 1 správního řádu.

Ústav takto rozhodl ve správním řízení vedeném pod sp.zn. sukls159901/2011, s těmito účastníky řízení:

GW Pharma Ltd.

Porton Down Science Park, Salisbury, SP40JQ Wiltshire
Spojené království Velké Británie a Severního Irsku
zastoupen:

Martin Čepa

Haburská 16, 821 02 Bratislava
Slovenská republika

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 11, 703 00 Ostrava, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 21 Praha, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Revírní bratrská pokladna, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 15 Slezská Ostrava, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 03 Praha, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna METAL - ALIANCE

F-CAU-003-36/6.12.2011

Strana 3 (celkem 24)

IČ: 48703893
Čermákova 1951 , 272 01 Kladno, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304
Kodaňská 1441/46 , 101 00 Praha 10, Česká republika
Zastoupena: **Doc. MUDr. Karel Němeček, CSc.**
Slavětínská 162, 190 00 Praha 9 - Klánovice

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518
Orlická 4/2020, 130 00 Praha 3, Česká republika

Odůvodnění

Dne **18.8.2011** byla Ústavu doručena žádost společnosti GW Pharma Ltd., se sídlem Porton Down Science Park, Salisbury, SP40JQ Wiltshire, Spojené království Velké Británie a Severního Irsku, zastoupené Martin Čepa, Haburská 16, 821 02 Bratislava, Slovenská republika o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku:

Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění uvedeného léčivého přípravku, které Ústav vede pod sp.zn. sukls159901/2011

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39g odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení.

Žádný z účastníků řízení této možnosti nevyužil.

Dne **15.2.2012** Ústav zaslal Sekci pro neuroimunologii a likvorologii České neurologické společnosti JEP (SNIL) žádost o odborné stanovisko ve věci popsání postupu farmakologické léčby spasticity způsobené sklerózou multiplex.

Dne **21.2.2012** bylo Ústavu doručeno stanovisko odborné společnosti. V tomto stanovisku odborná společnost odpovídá na otázky týkající se farmakologické léčby spasticity způsobené sklerózou multiplex následovně:

Odborná společnost uvádí, že léčba spasticity, která je velmi častým a závažným symptomem sclerosis multiplex (SM), je standardně rozdělena do několika fází, zejména podle rozsahu a tíže spasticity:
1. fáze je léčba perorální – nejběžněji baclofen tbl., který se titruje v postupně zvyšující se dávce: nejběžněji Baclofen 10mg/tbl. 3x1/2 tbl., potom individuálně za spoluúčasti nemocného v max. dávce 120-200mg/den. Nedostatečná účinnost baclofenu je indikací ke kombinované léčbě s tizanidinem v dávce 2-36mg/d nebo je indikací nesnášenlivost baclofenu. Tato léčba je u řady nemocných provázena nežádoucím účinkem zvýšeného útlumu a ospalosti. V takových případech je lékem volby thiocolchicosidum v dávkách 8-16mg/d. Minimálně jsou indikovány benzodiazepiny, tetrazepam v dávkách 25-150mg/d nebo clonazepam v dávkách 0.5-8mg/d.

2. fáze – je indikace intratekální aplikace baclofenu programovatelnou pumpou v případech, kdy je nedostatečná účinnost léčby perorální, která již dosáhla maximálních denních dávek nebo není tolerována. Zejména pak s výhodou u nemocných se spastickou paraparézou dolních končetin ve stadiu než vzniknou svalové kontraktury.

3. fáze – individuální aplikace botulotoxinu je indikována u nemocných s SM, kde je spasticita pouze lokální, tzn. na jedné končetině nebo jejím segmentu.

Lze konstatovat, že část pacientů žádnou variantu z uvedeného standardního postupu symptomatické léčby spasticity buď netoleruje nebo je nedostatečně účinná, potom je volbou další varianta aplikace baclofenu intratekálně nebo lokální aplikace botulotoxinu.

U pacientů na DMD (tzv. disease modifying drugs, DMDs) je efekt léčby hodnocen vždy 1 x za 3 měsíce při běžné kontrole (není-li stav akutní a kontrola dříve), u ostatních pacientů 1 x za ½ roku. Pacienti jsou hodnoceni podle EDSS, chůze a jejich subjektivního hodnocení.

Nejběžněji je k hodnocení spasticity používána Ashworthova škála, zejména její modifikovaná verze se snížením o 1-2(3) stupně podle tíže na začátku léčby, zpravidla v kombinaci s klinicky rutinní škálou EDSS, kde je odpověď zlepšení chůze v metrech a na čas, méně NRS (Numeric rating scale).

Známkou efektivní léčby je zlepšení hybnosti končetiny, které se stanoví na základě subjektivního hodnocení zlepšení chůze (vzdálenost a čas), neurologem hodnoceného stupně EDSS, zlepšení v Ashworthově škále o 1-2(3) stupně a v klinické praxi minimálně užívané snížení v NRS. Pro zkonstatování efektivity léčby je nutné zlepšení alespoň jednoho ukazatele. Běžně se NRS v klinické praxi nepoužívá. Klinický význam má změna o 2-3 st. a více.

K tomu Ústav uvádí, že stanovisko odborné společnosti zohlednil v části „Posouzení terapeutické zaměnitelnosti“ především při hodnocení postavení přípravku Sativex v klinické praxi.

Dne 1.3.2012 byla vydána hodnotící zpráva, ve které Ústav navrhoval nestanovit přípravku Sativex výši a podmínky úhrady z důvodu nedostatečně prokázané účinnosti v klinické praxi.

Dne 1.3.2012 ukončil Ústav v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení sp.zn. sukls159901/2011, č.j. sukls155180/2012 ze dne 1.3.2012. Zároveň jim pro tento účel usnesením sp.zn. sukls159901/2011, č.j. sukls155180/2012 určil lhůtu v délce 10 dnů podle ustanovení § 39 odst. 1 správního řádu.

Dne **14.3.2012** Ústav obdržel reakci žadatele GW Pharma Ltd. (dále „GW Pharma“), ve které je oponováno nepřiznání úhrady Ústavem v následujících bodech:

GW Pharma uvádí, že Sativex byl shledán jako účinný a bezpečný v rámci registračního řízení a byla mu přiznána registrace SÚKL v rámci procedury vzájemného uznávání. Registrační status přiznalo také Dánsko, Švédsko, Itálie, Německo, Španělsko, Velká Británie.

K tomu Ústav uvádí, že **nezpochybňuje registraci přípravku Sativex**, která mu byla přiznána registrací SÚKL v rámci procedury vzájemného uznávání. Cenové reference v EU Ústav našel v Dánsku, Německu, Velké Británii, ve Španělsku, Ústav se tedy domnívá, že v těchto zemích je Sativex uváděn na trh. V Rakousku Ústav našel informaci, že lék není hrazen. Ústav nicméně uvádí, že v rámci rozhodování o ceně a úhradě hodnotí především postavení přípravku v klinické praxi a jeho terapeutickou hodnotu v porovnání se stávající standardní léčbou, což je přístup odlišný od posuzování účinnosti v rámci registračního řízení, kde k prokázání účinnosti postačí průkaz efektivity proti placebu.

Pro stanovení výše a podmínek úhrady je nezbytné, aby relativní účinnost přípravku (v porovnání se stávající léčbou) byla zároveň klinicky významná.

GW Pharma uvádí, že do klinické studie N10 bylo zahrnuto 8 klinických center České republiky a lékaři v těchto centrech používali všechny postupy ve studii zahrnuté, včetně NRS škály.

K tomu Ústav uvádí, že si je vědom, že klinická studie probíhala také v České republice a v rámci této klinické studie bylo používáno hodnocení NRS, hodnocení zlepšení na NRS škále bylo primárním cílem studie. Nicméně, podle stanoviska odborné společnosti, se NRS v klinické praxi běžně nepoužívá a nejběžněji je k hodnocení spasticity používána Ashworthova škála, zejména její modifikovaná verze zpravidla v kombinaci s klinicky rutinní škálou EDSS, kde je odpověď zlepšení chůze v metrech a na čas.

GW Pharma uvádí, že v klinických studiích výsledky dosáhly statistické významnosti v předem definovaných parametrech účinnosti, v N10 bylo v randomizované fázi dosaženo pro absolutní změnu hodnoty NRS hodnoty $p = 0,0002$

K tomu Ústav uvádí, že zmiňovaná statistická významnost $p = 0,0002$ zároveň neprokazuje klinickou významnost, protože se jednalo o zlepšení od začátku randomizace (tj. od začátku fáze B) do konce studie (tj. fáze B), jak uvádí N10 v primárním cíli sledování, o 0,04 bodu (Sativex), rozdíl oproti placebu představoval 0,84 bodů NRS, což není podle SNIL klinicky významný rozdíl. Ústav podotýká, že GW Pharma navrhuje podmínky úhrady tak, aby byla terapie hrazena pro všechny pacienty, kteří léčbu zahájí (tj. nejen pro ty, kteří na léčbu Sativexem odpoví dobře), jsou relevantní údaje vztažené k výchozím charakteristikám pacientů již v úvodní fázi studie (tj. fáze A). Během prvních 4 týdnů léčby bylo dosaženo zlepšení o 3,01 bodů na NRS škále. U pacientů, kteří na léčbě Sativexem pokračovali, se podařilo tento benefit udržet i v pokračující fázi léčby po dobu trvání studie (celkem 16 týdnů, včetně počáteční terapie). V úvodní fázi léčby ale chyběla kontrolní skupina, proto nelze s jistotou prokázat, zda podobný efekt (klinicky významné zlepšení) by nebyl pozorován rovněž pro placebo – viz. dále.

GW Pharma se domnívá, že Ústav nepochopil výsledky klinické studie svým konstatováním, že změna NRS byla nižší než 1 stupeň, protože v N10 byla výchozí hodnota NRS skóre na začátku studie 6.91 ± 1.25 . Na konci úvodní

4 - týdenní fáze studie tato hodnota ve větví léčené Sativexem poklesla na 3.9 ± 1.51 . Došlo tedy k poklesu o $3,01 \pm 1.38$ stupně na NRS škále a klinická významnost doporučená odbornou společností tak byla dostatečně naplněna již po 4 týdnech terapie! V rámci 12-týdenní placebem kontrolované fáze hodnota NRS skóre dále poklesla o 0,04 bodu, zatímco ve skupině placebo došlo k významnému zhoršení.

K tomu Ústav uvádí, že dle původního návrhu podmínek úhrady měl být Sativex měl být hrazen pouze pacientům, kteří v úvodní čtyřtýdenní fázi terapie odpoví na léčbu dobře (nebylo uvedeno, kdo uhradí tuto čtyřtýdenní iniciační léčbu), proto byly brány v potaz pouze výsledky následné udržovací fáze léčby. Na základě změny obsahu podání žádosti ze dne 14.3.2012, které Ústav vyhověl usnesením dne 31.5.2012, byl ale návrh indikačního omezení změněn (Sativex má být hrazen již od počátku jeho podávání), proto Ústav bere v úvahu rovněž výsledky iniciační fáze studie. Studie N10 byla úvodní 4 týdny bez kontrolní větve a v této době zjišťovala respondéry na terapii Sativex ve smyslu zlepšení o 20% na stupnici NRS. To, že pacienti nevěděli, zda užívají placebo nebo Sativex a všem byl podán Sativex nemění nic na skutečnosti, že **1 – 4 týden ve studii nebyla kontrolní skupina s placebem a studie ani nebyla randomizovaná. Samotná studie N10 uvádí své primární i sekundární cíle sledování až pro období od počátku randomizace (tj. 5 týdne) do ukončení terapie, tedy k 12-týdenní placebem kontrolované fázi, tedy POUZE pro období randomizace.** Usuzovat na klinickou významnost prostým odečtením base-line hodnot a koncových hodnot nelze, neboť takový postup vnáší do výsledků velkou chybu. Jak lze dovodit ze studií C 06 i C 10, efekt placebo byl vždy poměrně velký v porovnání s léčenou skupinou. To může být způsobeno také tím, že použité end-pointy, které jsou založeny na subjektivním hodnocení pacienta, mohou být citlivé jen na samotnou skutečnost, že se pacientovi nasadí nová terapie, bez ohledu na její povahu, neboť pacient přirozeně může očekávat zlepšení. Obzvláště proto je nezbytné, aby byl klinicky významný účinek prokázán oproti placebo (a nikoli jen oproti base-line), čímž se tato nejistota ve výsledcích eliminuje. V designu klinické studie toto mohlo být ošetřeno například wash-out periodou po úvodním nalezení respondérů, nebo ukončení studie až po delší době, kdy by již rozdíl výsledků byl klinicky významný. Takové scénáře jsou však jen teoretické, neboť nebyly ve studii provedeny. Jedinou prokázanou hodnotou je tak zlepšení pouze o méně než 1 stupeň NRS oproti placebo, což je klinicky nevýznamné. Ústav konstatuje, že plně respektuje klinickou studii, její design a end-points. V této souvislosti si Ústav dovolí upozornit, že v od počátku placebem kontrolovaných studiích C06 a C10 došlo v C06 k poklesu na stupnici NRS o 1,18 bodu z 5,49 bodu u Sativexu (rozdíl oproti placebo 0,52 bodu, $p = 0,048$), v C10 ke zlepšení o 0,23 bodu ve prospěch Sativex ($p = 0,219$). V C06 a v C10, kde byla randomizace od počátku klinických studií, se tedy Sativex jeví jako účinný, ale neprokázal **významný klinický efekt proti placebo**. Tento efekt nebyl statisticky významný ve studii C10 a byl na hranici statistické významnosti u studie C06.

K významnému zhoršení, jak uvádí GW Pharma, ve skupině placebo v rámci 12-týdenní placebem kontrolované části studie N10, kdy ve skupině Sativex došlo ke zlepšení NRS o 0,04 bodu oproti počáteční hodnotě 3,87 bodu, Ústav doplňuje, že prezentované významné zhoršení ve skupině placebo znamenalo zhoršení o 0,81 bodů oproti počáteční hodnotě 3,92 bodů, rozdíl Sativex vs. placebo 0,84, $p = 0,0002$, není klinicky významný, i když je statisticky významný, viz vyjádření odborné společnosti)

GW Pharma uvádí, že ve studii N10 poklesla i hodnota na modifikované Ashworthově škále, ve které nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl v rámci placebem kontrolované, dvojité zaslepené fáze studie. Hodnota p (0,094) ale minimálně naznačila významný trend v účinnosti i na této škále ve srovnání s placebem. Na počátku studie, byla závažnost spasticity na modifikované Ashworthově škále ve výši 28 bodů. Po 4 týdnech léčby Sativexem poklesla tato hodnota na 21,6 stupně, což znamená pokles o 6,4 bodu, resp. o 23%. Toto zlepšení je možné považovat za klinicky velmi významné. Fakt, že dále již hodnota skóre na modifikované Ashworthově škále neklesala, neznamená, že je Sativex v tomto parametru neúčinný.

K tomu Ústav uvádí, že v Ústavu dodaných podkladech o studii N10 není taková skutečnost uvedena. V N10 je v rámci sekundárních cílů uveden pouze pokles ve fázi randomizace, kdy došlo ke změně v Sativex větví o 0,08 a o 1,83 ve větví placebo (rozdíl $-1,75$, $p = 0,094$). V této souvislosti si Ústav dovolí připomenout, že **N10 nebyla v 1 – 4 týdnů randomizovaná a své end points si stanovila pouze pro období randomizace**. Zároveň si Ústav dovolí zmínit, že v C06 došlo na konci studie ke změně na Ashworthově stupnici od počáteční hodnoty ve větví Sativex o $-0,64$ a ve větví placebo o $-0,53$ (rozdíl 0,11, $p = 0,218$) a v C10 došlo na konci studie ke změně na modifikované Ashworthově stupnici o $-2,17$ ve větví Sativex oproti placebo větví o $-2,01$ (rozdíl $-0,16$, $p = 0,857$)

GW Pharma konstatuje, že v klinické studii bylo statisticky významně více pacientů, kteří měli alespoň 30% pokles NRS skóre ve skupině Sativexu než ve skupině placebo - 74% ($p=0,0003$) a procento respondérů s více než 50% poklesem bylo 45% (Novotná 2011). I tyto parametry, podle GW Pharma jednoznačně potvrzují klinickou účinnost Sativexu.

K tomu Ústav uvádí, že alespoň 30% pokles zaznamenalo také 51% ve větví placebo, více než 50% pokles se u placebo týkal 33% (Sativex 45%, $p = 0,0612$). Protože se tyto procentuální poklesy týkaly bodového poklesu NRS, který byl $-0,19$ bodu v Sativex větví a 0,64 bodu ve větví placebo, Ústav na základě vyjádření odborné společnosti má za to, že rozdíl účinnost Sativex a placebo není klinicky významný.

GW Pharma na základě hodnotící zprávy dne 14.3.2012 navrhla novou úpravu indikačního omezení a žádá o změnu obsahu podání.

K tomu Ústav uvádí, že této žádosti o změnu obsahu podání bylo Ústavem vyhověno usnesením č.j. suk130153/2012 ze dne 31.5.2012. Tyto nové podmínky úhrady jednoznačně specifikují požadavek úhrady Sativex od počátku terapie.

Ústav dále doplňuje, že podmínky úhrady nadále blíže nespecifikují, kdy má být terapie ukončena a zda existuje skupina pacientů, pro které nemá být Sativex hrazen. **Podmínky úhrady požadují úhradu již od počátku léčby, přestože GW Pharma nemá pro období 0 – 4 týden léčby randomizovanou placebem kontrolovanou studii, která by dosáhla statisticky a zároveň klinicky významného rozdílu v účinnosti na stupnici NRS.** Podmínky úhrady nadále požadují hodnocení spasticity pomocí NRS, přestože je, podle SNIL, tato stupnice v ČR užívaná minimálně.

Na rozpor, který Ústav uvedl v hodnotící zprávě ze dne 1.3.2012, který je mezi požadavkem, že Sativex je indikován pacientům, kteří nereagovali alespoň na dvě linie léčby a skutečností, že studie N10 neuvádí, že pacienti nedostatečně reagovali na dvě linie perorální léčby a průměrně během N10 užívali 1,3 antispastické léčivé látky, žadatel nijak nereagoval.

GW Pharma uvádí, k vyjádření Ústavu, že studie trvaly krátkou dobu, že je obvyklé, že registrační studie trvají v řádech týdnů a ve studii N10 již po 4 týdnech terapie došlo k poklesu na stupnici NRS o více než 3 body. V této souvislosti GW Pharma uvádí full text studie Notcutt 2012, která podle GW Pharma prokázala, že při dlouhodobé léčbě nedochází k nutnosti navyšovat dávku Sativex.

K tomu Ústav uvádí, že k uváděným výsledkům N10 se již vyjádřil v předchozích bodech. Nově předložená studie Notcutt si nestanovila za cíl sledování nutnosti navýšení dávky Sativex, **ale v primárním cílem si stanovila čas potřebný k selhání terapie.** Šlo o studii (4 týdny léčby) v níž bylo randomizováno 36 pacientů (18 Sativex, 18 placebo), kteří před studií dlouhodobě užívali Sativex (4,2 roky pacienti z větve Sativex, 3 roky z větve placebo). Po 28 dnech studii dokončilo 10 pacientů z větve Sativex a 1 pacient ve větvi placebo. Během studie užívalo antispastickou terapii 61% pacientů. Výsledek primárního cíle byl statisticky významný ve prospěch Sativexu ($p = 0,013$). V sekundárních cílech bylo dosaženo statisticky významných rozdílů u dvou ukazatelů, v dalších ukazatelích, např. NRS stupnice, modifikovaná Ashworthova škála, čas pro chůzi na 10 metrů nebylo dosaženo statisticky významného rozdílu mezi větví placebo a Sativex. Ve větvi Sativex 7 (44%) pacientů a ve větvi placebo 9 (50%) pacientů uvedlo zvýšení spasticity o 20%. Autoři toto zhoršení ve větvi Sativex vysvětlují malou skupinou pacientů a nocebo efektem. Nežádoucí účinky byly v obou větvích podobné, pouze ve větvi Sativex se objevila únava a pouze ve větvi placebo se objevila neuralgie trigeminu a psychiatrické onemocnění (17%). Ústavu není znám důvod, proč GW Pharma studii Notcutt 2012 předložila, když se v ní o nutnosti navyšovat dávku Sativex při dlouhodobé léčbě vůbec nehovoří a zároveň se Ústav domnívá, že ve svých sekundárních výsledcích studie podpořila závěry Ústavu z HZ.

GW Pharma ke konstatování Ústavu, že ve studii N10 bylo po úvodní fázi randomizováno 42% pacientů a po 16 týdnech ji dokončilo 39% pacientů, uvádí, že takový design umožňuje identifikovat respondéry již v časně fázi terapie a vedle výhod zvyšuje nákladovou efektivitu léčby a šetří náklady plátcům zdravotní péče.

K tomu Ústav uvádí, že souhlasí s názorem GW Pharma a je si vědom, že takový design ovlivňuje nákladovou efektivitu léčby. Svoji poznámkou chtěl Ústav na tuto skutečnost upozornit, kdy Ústav vyhodnotil možné náklady na léčbu následovně:

Navrhovaná úhrada: 13.156,50 Kč/ 1 balení Sativex 3 x 10ml
10 ml = 90 dávek, ODTD = 8 dávek
389,82 Kč/ ODTD

studie	Počet pacientů v Sativex větvi		Délka studie (dny)	Zlepšení NRS v bodech ve větvi Sativex ¹	Náklad na Sativex vztažené na 1 zlepšeného pacienta po dobu trvání studie ²	Náklady na Sativex vztažené pro 1 zlepšeného pacienta/ zlepšení NRS o 2 body ³	Náklady na Sativex vztažené pro 1 zlepšeného pacienta/ zlepšení NRS o 2 body/ za 28 dnů ⁴
	Začáte k studii	Konec studie					
C06	124	112	42	1,18	18.126,63 Kč	30.723 Kč	20.482 Kč
C10	167	150	99	1,05	42.965,96 Kč	81.840 Kč	23.147 Kč
N10 fáze A ⁵	572	241	28	3,01	25.906,04 Kč	17.214 Kč	17.214 Kč
N10 fáze B ⁶	124	109	84	0,04	37.251,06 Kč	1.862.553 Kč	620.851 Kč

1: **klinicky významná je podle SNIL hodnota 2 – 3 body na stupnici NRS**

2: nejsou brány do úvahy nespotřebovaná balení

3: pouze TEORETICKÝ propoččet, hodnoty zlepšení o 2body NRS nebylo ve studii dosaženo

4: pouze TEORETICKÝ propoččet, hodnoty zlepšení o 2body NRS nebylo ve studii dosaženo a nejsou známy výsledky (kromě N10 fáze A) po 28 dnech.

5: úvodní fáze **studie bez randomizace**, pro zjištění respondérů

6: randomizovaná fáze studie s end-points

Při teoretickém výpočtu, kdy **C06 a N10 nedosáhly klinicky významného efektu zlepšení NRS o 2 body** by dosahovala při GW Pharma navrhované úhradě **léčba za 28 dnů na 1 pacienta – respondéra částky 20.482 –**

23.147 Kč, v případě **nerandomizované fáze N10, kdy došlo ke klinicky významnému efektu, částky 17.214 Kč**. Ústav však opětovně upozorňuje, že výpočet je pouze orientační a že k výchozím klinickým studiím má závažné výhrady.

GW Pharma nepovažuje za relevantní argument Ústavu, že není uvedeno dávkování ani velikost dávek Sativex ani kombinace antispastické terapie. Podle GW Pharma je patrné, že u všech pacientů nebyla úspěšná předchozí terapie, kdy podle GW Pharma je požadavkem zařazení Sativex do třetí linie léčby zřejmé, že antispastická terapie, baklofen a tizanidin podle GW Pharma, musí být titrovány do maximálně tolerované dávky.

K tomu Ústav konstatuje, že léčivé látky, které GW Pharma uvádí, byly podávány v N10. SNIL navíc uvádí léčivou látku thiocolchicosid, kterou pacienti zahrnutí do studie nebyli léčeni. Dále k tomu Ústav uvádí, že ve studiích C06, C10 ani N10 není uvedeno tvrzení GW Pharma, že antispastická terapie byla titrována do maximálních dávek. Inclusion kritéria v C10 a N10 uvádí trvání spasticity minimálně 3 měsíce, většina pacientů zařazených do studie měla spasticitu trvající déle (roky), Ústav tedy předpokládá, že tito pacienti skutečně dostávali maximální dávky standardní terapie. **Předložená farmakoekonomická studie počítá s náklady za souběžnou antispastickou terapii a jsou jedním z jejích stavebních kamenů.** Ústav předpokládá, že pokud GW Pharma v předložené farmakoekonomické analýze pracuje s náklady na souběžnou terapii, potom považuje tyto údaje za relevantní a v této souvislosti Ústav vidí rozpor mezi doloženou farmakoekonomickou analýzou a tvrzením GW Pharma, že argumenty Ústavu týkající se antispastické terapie jsou nerelevantní.

GW Pharma nepovažuje pro průkaz klinické účinnosti léčivého přípravku Sativex za relevantní a významné údaje, o kterých se Ústav zmiňuje, a které se týkají otázky, jaké účinnosti Sativex dosahoval při jakém svém dávkování, při jakém dávkování antispastické léčby a při jak závažném stupni stavu spasticity. GW Pharma uvádí, že pacienti nebyli na začátku studie rozděleni do skupin podle dávkování Sativex, ale dávka byla titrována k dosažení klinického efektu. Proto nelze údaje požadované Ústavem doložit, ani to není nutné.

K tomu Ústav konstatuje, že **dávkování antispastické terapie a stupeň závažnosti spasticity jsou stěžejními údaji, na jejichž základě GW Pharma vypracovala doloženou farmakoekonomickou analýzu.** Ústav předpokládá, že pokud GW Pharma v celé předložené farmakoekonomické analýze pracuje se stupněm závažnosti spasticity a počítá s náklady souběžné terapie, potom že považuje tyto údaje za relevantní a v této souvislosti Ústav vidí rozpor mezi doloženou farmakoekonomickou analýzou a tvrzením GW Pharma, že údaje, na kterých je tato založena, jsou nerelevantní.

GW Pharma uvádí, že nedává smysl porovnávat mezi sebou studie, jak to udělal Ústav, když v hodnocení konstatoval, že při téměř stejném dávkování ve studiích C06 a N10 bylo dosaženo statisticky rozdílných výsledků, protože podle GW Pharma stačí skutečnost, že byla statistická a klinická účinnost v klinických studiích prokázána. K tomu Ústav uvádí, že jak uvedl v hodnocení, studie nejsou vzájemně porovnatelné, Ústav si pouze upozornil, že prakticky při stejném dávkování bylo v různých studiích dosaženo statisticky různých výsledků.

GW Pharma uvádí k Ústavem uváděnému hodnocení dosažených hodnot NRS v jednotlivých studiích, že je třeba vzít rozdíl v hodnotě NRS od začátku terapie, kdy konkrétně uvádí, že v N10 došlo na konci 4-týdenní fáze studie k poklesu o $3,01 \pm 1,38$ stupně na NRS škále a klinická významnost doporučená odbornou společností tak byla dostatečně naplněna již po 4 týdnech terapie. V rámci 12-týdenní placebem kontrolované fáze hodnota NRS skóre dále poklesla o 0,04 bodu, zatímco ve skupině placebo došlo k významnému zhoršení.

K tomu Ústav uvádí, že konkretizovaná **N10 neměla v 1 – 4 týdnů kontrolní skupinu a primární i sekundární cíle této studie jsou vztaheny až od bodu randomizace do bodu konce léčby, tedy k 12-týdenní placebem kontrolované fázi.** Ústav je toho názoru, že při vyhodnocení výsledků jakékoliv klinické studie jsou stěžejními body právě **existence randomizované větve studie a splnění jejich primárních cílů s přihlednutím k jejím sekundárním cílům.** Sami autoři studie se v např. v abstraktu studie o výsledcích dosažených před randomizací vůbec nezmiňují, protože tato úvodní nerandomizovaná fáze sloužila pouze pro zjištění respondérů k léčbě ve smyslu 20% zlepšení na stupnici NRS po podání Sativex. Ústav však uvádí, že na základě nového návrhu podmínek úhrady má být Sativex hrazen již v úvodní fázi, proto jsou relevantní (s výhradami výše) i výsledky z první fáze klinické studie N10.

GW Pharma nerozumí konstatování Ústavu, že klinický účinek ověřovaný v klinických studiích jako sekundární cíl neprokázal ve všech sledovaných ukazatelích statisticky signifikantní rozdíly, což se týkalo jak subjektivních tak objektivních parametrů sledování, kdy GW Pharma konstatuje, že pokud je účinnost v primárním cíli v rámci NRS škály statisticky potvrzena, nelze z pohledu základní metodologie klinických studií toto zpochybňovat poukazováním na některé sekundární cíle. Každá konfirmativní klinická studie je svoji populací a očekávanou silou statistického testu plánována pro průkaz v primárním cíli a **výsledky sekundárních parametrů je nutno vždy považovat za orientační.**

K tomu Ústav uvádí, že z důvodů celkového hodnocení klinických studií uvedl výsledky těchto studií také v jejich sekundárních cílech. Ústav se ztotožňuje s tvrzením GW Pharma, že výsledky sekundárních parametrů je nutno považovat vždy pouze za orientační. Nicméně předložená farmakoekonomická studie je založena právě na **výsledcích QoL (na straně utility), které patřily mezi sekundární cíle N10. Sama GW Pharma tedy uznává, že farmakoekonomická studie je vypracována na orientačních výsledcích.** Tím spíše by podle Ústavu měly být tyto výsledky alespoň statisticky významné. Podle názoru Ústavu nelze analýzu nákladové efektivity stavět na

statisticky nevýznamných datech, jelikož pak není zřejmé, zda pozorovaný rozdíl v účinnosti není pouze výsledkem náhody.

GW Pharma uvádí, že nerozumí zpochybňování validity NRS škály pro hodnocení účinnosti, kdy GW Pharma uvádí, že výsledky validace NRS byly publikovány Farrar 2008.

K tomu Ústav konstatuje, že v žádném případě nezpochybnil validitu NRS. Ústav pouze uvedl, že nedohledal metodiku a obsah NRS neosvětlují ani studiemi odkazované citace. V této souvislosti Ústav zmiňoval také práci Farrar 2008, o které se v reakci na HZ zmiňuje také GW Pharma, kdy Ústav v HZ konstatoval, že NRS stupnice byla v práci Farrar et al (2008) shledána spolehlivou a validní na základě sledování u 189 pacientů.

GW Pharma se ztotožňuje s tvrzením Ústavu, že fyzioterapie je považována za základ antispastické léčby způsobené SM a protože by se měly léčebné modalitty podávat současně, není fyzioterapie v klinických studiích popisována a nelze se vůči ní ani porovnávat.

K tomu Ústav konstatuje, že klinické studie nejenže nepopisují fyzioterapii, popř. cvičení pacientů, ale tyto studie se o tomto ani nezmiňují. Zároveň v této souvislosti Ústav uvádí, že v předložené farmakoekonomické analýze je uváděna předpokládaná redukce fyzioterapie o 20% u pacientů s těžkou formou spasticity, což je v rozporu s uvedeným tvrzením GW Pharma.

GW Pharma uvádí, že nedává smysl hledat studie, které by uváděly statisticky významnější výsledky než C06, C10 a N10, protože účinnost přípravku byla beze zbytku prokázána a uznána v rámci registračního řízení a studie, které Ústav hledal, ani neexistují.

K tomu Ústav uvádí, že hledal další klinické studie pro to, aby mohl svůj závěr učinit s maximální mírou objektivity.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. Havrdová E. Roztroušená skleróza v ordinaci praktického lékaře. Med Pro Praxi 2010; 7(12): 485 – 488
2. Krasulová E. Léčba roztroušené sklerózy – současnost a trendy do budoucna. Postgraduální medicína. 01/2011
3. Klinický standard pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica (pro veřejnou oponenturu) KKNEU0031, VO 0.03, listopad 2011 [databáze online]. Národní referenční centrum, Česká neurologická společnost ČLS JEP [cit. 2012–01-17]. Dostupné z URL < <http://www.czech-neuro.cz> >.
4. Havrdová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. Remedia 2010, 20, 5
5. Váchová M, Dušánková J, Zámečník L. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. Neurol pro praxi, 2008; 9(4): 226 – 231)
6. Jakubíková H, Klímová E. Paliativna liečba a starostlivosť o chorých so sclerosis multiplex. Neurol. Pro praxi 2010; 11(1): 29-31)
7. Managing MS Symptoms [cit. 2012–02-22]. MS. Multiple Sclerosis Society of Canada Dostupné z URL < <http://mssociety.ca/en/> > (PrintScreen)
8. Meluzínová E. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. Neurol. Pro praxi 2010; 11 (5): 307 - 311
9. Brashear A, Elovic E, Elovic EP. Spasticity: Diagnosis and Management. Demos Medical Publishing, 31.8.2010, 448 p.(PrintScreens)
10. Potential Merits of Cannabinoids for Medical Uses [databáze online] The U.S. Food and Drug Administration [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.fda.gov> > (PrintScreen)
11. Cannabinoids for symptom relief in multiple sclerosis. [databáze online] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.nice.org.uk> >.
12. Marihuana (marijuana, cannabis). Information for Health Care Professionals. [cit. 2012–02-22]. MS. Multiple Sclerosis Society of Canada Dostupné z URL < <http://mssociety.ca/en/> > (PrintScreen)
13. SPC Sativex [databáze online]. Praha: SÚKL, Informační portál pro veřejnost [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.leky.sukl.cz/leky> >.
14. Novotná A, Mares J, Ratcliffe S. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex_®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2011, Sep;18(9):1122-31
15. Collin C, Davies P, Mutiboko IK, et al. Randomized controlled trial of cannabis-based medicine in spasticity caused by multiple sclerosis. European Journal of Neurology 2007, 14: 290–296
16. Collin C, Ehler E, Waberzinek G. et al. A double-blind, randomized, placebocontrolled, parallel-group study of Sativex, in subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis. Neurological Research 2010, Jun;32(5):451-9.
17. Centonze D, Mori F, Koch G. et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis. Neurological Sciences, December 1 2009, Volume 30, Issue 6, ppg 531-4
18. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D. et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis (CAMS study): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet, November 8 2003. Volume 362, Issue 9395, ppg 1517-26
19. Shakespeare D, Boggild M, Young CA. Anti-spasticity agents for multiple sclerosis (Review). 2009 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.thecochranelibrary.com> > (PrintScreen)

20. Jones A. The Elgar Companion to Health Economics, Second Edition. Edward Elgar Publishing, 12.3.2011, 640 p.
21. Anwar K, Barnes MP. A pilot study of a comparison between a patient scored numeric rating scale and clinician scored measures of spasticity in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*. 2009;24(4):333-40.
22. Farrar JT, Troxel AB, Stott C, Duncombe P, Jensen MP. Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2008 May;30(5):974-85.
23. Knies S, Evers S, Candel M. Utilities of the EQ-5D. Transferable or Not? *Pharmacoeconomics* 2009; 27 (9): 767-779
24. Berger JR. Functional Improvement and Symptom Management in Multiple Sclerosis: Clinical Efficacy of Current Therapies. *The American Journal of Manage Care*. May 2011, Number 5 Suppl. Volume 17, S146 – S153 [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.ajmc.com> (PrintScreens)
25. Meca-Lallana JE, de Mingo-Casado P, Amorin-Díaz M et al. Effects of glatiramer acetate on spasticity in previously interferon-beta-treated and treatment-naive patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, nonrandomized, open-label, uncontrolled, observational pilot study. *Clin Ther*. 2010 Jun;32(6):1061-6.
26. Thaera GM, Wellik KE, Carter JL. et al. Do cannabinoids reduce multiple sclerosis-related spasticity? *Neurologist*. 2009 Nov;15(6):369-71
27. Marek J. et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí – 4. Zcela přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing a.s., 2010, 777 s.(PrintScreen)
28. Marihuana (marijuana, cannabis) dried plant for administration by investic or other means. [cit. 2012–02-22]. Health Canada Dostupné z URL < <http://hc-sc.gc.ca> >(PrintScreen)
29. Multiple sclerosis – sativex (suspended) [databáze online] The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), updated 27 October 2011 [cit. 2012–02-22]. Dostupné z URL < <http://www.nice.org.uk>> (PrintScreen)
30. Commissioning Guidance Cannabis extrakt (Sativex) [databáze online] Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee, Keele University, February 2011 [cit. 2012–02-27]. Dostupné z URL < <http://www.keele.ac.uk>> (PrintScreen)

Indikace, pro které je navrhována úhrada

- Návrh žadatele:

Sativex oromucosal spray je indikován jako přídatná léčba ke zlepšení symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou způsobenou roztroušenou sklerózou, kteří nedostatečně reagovali na jinou léčbu spasticity, a u kterých bylo v průběhu počáteční zkušební léčby prokázáno klinicky významné zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou.

- Stanovisko Ústavu:

Navrhovaná indikace odpovídá znění indikace v SPC přípravku SATIVEX

Posouzení terapeutické zaměnitelnosti

Stanovisko Ústavu:

Léčivý přípravek SATIVEX (nabiximols, USAN název) obsahuje léčivou látku delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) a cannabidiolum (CBD), což jsou extrakty z *Cannabis sativae* folii cum flore. SATIVEX je aplikován sublinguálním sprejem jako přídatná léčba k běžné léčbě spasticity pro zvýšení jejího účinku.

V ČR není dostupný žádný jiný přípravek s obdobnou léčivou látkou nebo obdobným mechanismem účinku. Nejsou rovněž dostupné ani jiné přípravky hrazené z prostředků veřejného zdravotního pojištění, které by se používaly jako přídatná léčba spasticity související se SM.

Skleróza multiplex je obvykle diagnostikována mezi 20 a 40 rokem života a častěji postihuje ženy, v poměru 1:2. Prevalence této choroby v ČR je 100–170 nemocných na 100 000 obyvatel.

V patogenezi nemoci se uplatňují jak neuroimunologické, tak neurodegenerativní děje. Jde o chronické autoimunitní onemocnění mozku a míchy, při kterém dochází k zánětu, který vede již od počátku choroby k poškození centrálního myelinu (demyelinizaci) a také k destrukci axonů. Axony jsou v centrálním nervovém systému nositeli funkce a jejich ztráta je podkladem trvalé neurologické invalidity. Charakteristickým projevem onemocnění je ataka, která je definována vznikem nových nebo zhoršením stávajících příznaků, které trvají déle než 24 hodin. Zpočátku se objevují ataky, které většinou úplně odezní. V této fázi onemocnění (relabující - remitentní, RR-RS) hraje hlavní roli aktivovaný imunitní systém. Choroba postupně přechází do stádia sekundárně-progredientního, kde zánětlivé změny jsou již méně výrazné, převládají mechanismy degenerativní a průběh choroby již nelze ovlivnit účinnými protizánětlivými léčivými přípravky.¹⁻⁴ U nemocných se mohou objevit veškeré příznaky odpovídající postižení centrálního nervového systému. Kvalitu života nejvíce snižují bolestivé projevy, únava, spasticita, sfinkterové poruchy a psychické změny.⁵

Po 15 letech od stanovení diagnózy potřebuje 1/3 až 2/3 pacientů pomoc při chůzi, většina musí opustit svoji práci a malá část pacientů je upoutaná na lůžko.⁶

Spasticita je signifikantní problém pro 60% pacientů se SM. Může narušovat jejich mobilitu, je příčinou bolestivých svalových spasmů a může vést k vývoji kontraktur. Léčba spasticity je vždy individuální. Významnou roli v léčbě spasticity má dlouhodobá dobře vedená **fyzioterapie**, užitečnou aktivitou je taky jóga. **Farmakologická léčba** sestává z monoterapie nebo kombinace léků, kdy je dávkování léků pozvolna zvyšováno a přizpůsobeno konkrétnímu pacientovi.⁷ Z léků se nejčastěji nasazuje baclofen nebo tizanidin, popř. thiokolchikosid. Méně časté je užití tetrazepamu, tolperisonu nebo clonazepamu. V některých zemích je užíván i perorální dantrolen, fázický typ spasticity lze ovlivnit gabapentinem nebo levetiracetamem. U těžké spasticity lze v určitých případech použít lokální aplikaci botulotoxinu. U extrémně vystupňované spasticity dolních končetin je možné zvažovat implantaci baclofenové pumpy. V nejtěžších případech, které nelze ovlivnit farmakologickou léčbou, se zvažují specifické neurochirurgické nebo ortopedické výkony. Míra spasticity je zjišťována celou řadou vyšetření, v České republice je, podle stanoviska SNIL ze dne 21.2.2012, nejběžněji používána Ashworthova škála, zejména její modifikovaná verze se snížením o 1-2(3) stupně podle tíže na začátku léčby, zpravidla v kombinaci s klinicky rutinní škálou EDSS, kde je odpovědí zlepšení chůze v metrech a na čas.^{3,5,8}

Jednou z látek, která má účinkovat u onemocnění SM je i konopí. Uvádí se, že ve Velké Británii má nějakou zkušenost s užíváním konopí 43% pacientů se SM a 68% z nich uvádí zmírnění příznaků SM jako je spasticita, chronická bolest, anxieta, deprese a zlepšení spánku. V souvislosti s konopím proběhla řada klinických studií, které vyhodnocovaly možnosti terapeutického využití konopí. Dronabinol, syntetický perorální delta-9-tetrahydrocannabinol, je v USA používán pro léčbu nauzey a zvracení při chemoterapii nádorových onemocnění a při anorexii u pacientů s AIDS.^{10,11} V Kanadě je kromě dronabinolu, který je užíván ve stejné indikaci jako v USA, na trhu (s podmínkou) uveden také Sativex, který je indikován jako adjuvantní terapie u neuropatické bolesti pacientů se SM a jako adjuvantní analgetikum u dospělých pacientů v pokročilém stádiu rakoviny při přetrvávající bolesti po podání maximálně tolerovaných dávek silných opioidů.¹²

Sativex obsahuje kanabinoidy, a proto je jeho mechanismus účinku zprostředkován vazbou na kanabinoidní receptory CB₁ a CB₂, které jsou součástí endokanabinoidního systému člověka a vyskytují se převážně na nervových zakončeních, kde hrají důležitou roli při retrogradní regulaci synaptických funkcí. THC účinkuje na receptorech CB₁ i CB₂ jako částečný agonista, imitující účinek endokanabinoidů, což může vést ke změnám účinku neurotransmiterů (například snížení účinků excitačních neurotransmiterů jako je glutamát).¹³

Před zahájením léčby Sativexem je třeba provést důkladné posouzení závažnosti symptomů souvisejících se spasticitou a zjistit reakci na standardní léčbu spasticity. Odpověď pacienta na terapii Sativex oromucosal spray by měla být přehodnocena po čtyřech týdnech léčby. Pokud během této úvodní zkušební léčby nedojde ke klinicky významnému zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou, léčba by měla být zastavena. Toto zlepšení bylo v klinických hodnoceních definováno jako alespoň 20% zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou na pacientem uváděné hodnotící číselné škále od 0 do 10 NRS.¹⁴ Efekt dlouhodobé léčby je třeba pravidelně opakovaně hodnotit.¹³

Hodnocení účinnosti:

Účinky přípravku Sativex oromucosal spray byly hodnoceny při dávkách až 48 stříků za den v kontrolovaných klinických hodnoceních o délce až 19 týdnů u více než 1500 pacientů se SM se středně těžkou až těžkou spasticitou způsobenou roztroušenou sklerózou. Primárním měřítkem účinnosti byla desetistupňová numerická škála (NRS, Numeric Rating Scale), na níž pacienti zaznamenávali průměrnou intenzitu symptomů souvisejících se spasticitou v průběhu uplynulých 24 hodin, kdy 0 představovala žádnou spasticitu a 10 nejhorší možnou spasticitu.¹³⁻¹⁶

Klinická studie **Collin et al. 2006** byla šestitýdenní a zahrnovala 189 pacientů (124 aktivní látka, 65 placebo) s věkovým průměrem 49,1let (60% žen), trváním SM 12,2 až 13,6let. Pacienti museli splnit vstupní kritéria a byla jim ponechána jejich medikace. Celkem 41,8% pacientů dříve užívalo konopí.

Primárním výsledkem byla změna spasticity na 10bodové stupnici spasticity NRS. Byl nalezen statisticky významný rozdíl, který představoval u aktivní látky redukcí o 1,18bodů z 5,49bodů a v placebo větvi o 0,63bodů z 5,39bodů. Autoři uvádějí odhadovaný léčebný rozdíl mezi aktivní látkou a placebo na 0,52bodů ve prospěch aktivní látky (95% CI: - 1,029 až - 0,004 bodů, p = 0,048).

Na léčbu odpovídalo signifikantně více pacientů ve větvi Sativex (40% oproti 22% pro placebo, p = 0,014).

Pro žádný další výsledek nebyl nalezen statisticky signifikantní rozdíl mezi oběma skupinami.

Kvalita života pacientů nebyla hodnocena.¹⁵

Klinická studie **Collin et al. 2010** byla 15 týdnenní (z toho 14 týdnů léčebná fáze) a zahrnovala 337 pacientů (167 aktivní látka, 170 placebo) s věkovým průměrem 47,5let (61% žen), trváním SM 14,4 až 16,0 let, EDSS 6,0.

Předchozí zkušenost s užíváním konopí mělo 24% pacientů.

Pacienti museli splnit vstupní kritéria a byla jim ponechána jejich antispastická medikace (průměr 2,4 léčivé látky na jednoho pacienta průvodní předchozí antispastické medikace).

Pacienti si dávkování titrovali a určovali sami podle účinnosti a tolerance s maximem 24 dávek za den (1 dávka = 2,7 mg THC + 2,5mg CBD). Průměrně užívali ve větvi Sativex 8,5 dávek denně (rozpětí 1 - 22 dávek) a 15,4 dávek placebo (rozpětí 2 – 23 dávek).

Primárním výsledkem byla změna spasticity na 10bodové stupnici spasticity NRS. Intention-to-treat (ITT) analýza neukázala signifikantní zlepšení (0,23 bodů ve prospěch Sativex z 10bodové škály NRS, $p = 0,219$). Pacienti per protokol (PP; $n = 265$ (73% z větve Sativex a 85% z placebo větve) ukazují na konci léčby zlepšení o – 1,3bodů (z 6,84 bodů) u Sativex oproti -0,84 bodů (z 6,94 bodů) u placebo (zlepšení o 0,46bodů ve prospěch Sativex, $p = 0,035$).

Sekundární výsledek zlepšení spasticity o 30% (0 – 10 NRS) bylo nesignifikantní u ITT analýzy, u PP analýzy dosáhlo zlepšení o 30% (0 – 10 NRS) 36% pacientů se Sativex ve srovnání s 24% na placebo ($p = 0,040$).

Změna EQ-5D (health status index) dosahovala ve srovnání se začátkem léčby hodnoty 0,03 u Sativex vs. 0,01 u placebo (rozdíl 0,02, $p = 0,175$) a EQ-5D (health status VAS score) 4,29 vs. 2,87 (rozdíl 1,42, $p = 0,538$).¹⁶

Byl vysloven předpoklad, že klinicky významné účinky léčby mohly být u některých pacientů v analýzách středních změn částečně překryty údaji od pacientů, kteří na léčbu nereagovali. V analýzách srovnávajících údaje ze škály NRS s celkovým vnímáním změn pacientem (PGI) bylo odhadnuto, že 19% NRS odpovědí reprezentovalo na škále PGI klinicky významné zlepšení a 28% odpovědí reprezentovalo na škále PGI odpověď 'mnohem lepší'. Během post-hoc exploratorních kombinovaných analýz dvou výše uvedených studií se ukázalo, že 4týdenní zkušební období a 20% práh NRS odpovědi naznačují výslednou odpověď definovanou jako 30% snížení.¹³

Klinická studie **Novotná et al. 2010** byla 19 týdenní (4 týdny zkušební léčebná doba s formální randomizací, 12 týdnů randomizovaná placebem kontrolovaná studie, 3 týdny screening a ukončování studie).

Pacienti museli splnit vstupní kritéria, proto do studie vstoupilo 660, resp. 572 pacientů. Po 1 měsíci pokračovalo 538 pacientů, ze kterých bylo randomizováno 241 pacientů (z toho 124 na Sativex, 117 na placebo). Studii dokončilo 224 pacientů (109 na Sativex, 115 na placebo; ITT 241 pacientů, PP 232 pacientů).

V randomizované studii ($n = 241$) byl věkový průměr 48,6 let, 60% žen, trvání SM 12,6 let, EDSS 6,00. V posledním roce užívalo konopí 18% pacientů.

Pacienti museli splnit vstupní kritéria a byla jim ponechána jejich antispastická medikace (průměr 1,3 léčivé látky na jednoho pacienta souběžné antispastické medikace).

Pacienti si dávkování titrovali a určovali sami podle účinnosti a tolerance s maximem 12 dávek za den (1 dávka = 2,7 mg THC + 2,5mg CBD). V průběhu 4 týdnů zkušební léčebné doby užívali $6,9 \pm 1,78$ dávek. Během následné 12 týdenní studie užívali průměrně $8,3 \pm 2,43$ dávek Sativex a $8,9 \pm 2,31$ dávek placebo.

Po čtyřech týdnech zkušební léčby aktivní látkou bylo randomizováno 241 (42%) pacientů, kteří splnili vstupní kritéria, spočívající ve snížení symptomů spasticity na škále NRS o nejméně 20%, s průměrným zlepšením od počátku léčby o 3,0 body na desetibodové škále NRS. Tito pacienti poté, ve 12týdenní dvojité zaslepené fázi buď pokračovali v užívání léčivé látky nebo byli převedeni na placebo; to ve výsledku znamenalo celkem 16 týdnů klinické studie. Cílem hodnocení bylo posoudit přínos pokračující léčby pro pacienty, u nichž byla po 4 týdnech zkušební léčby zaznamenána pozitivní odpověď.

Primárním výsledkem byla změna spasticity na 10bodové stupnici spasticity NRS.

Na konci 4 týdne, kdy pacienti užívali pouze Sativex, došlo ke snížení (tj. zlepšení stavu) o 3,01 bodu (z 6,91 bodů na 3,9 bodů), což vyjádřeno v procentech znamená zlepšení o 20% oproti původnímu stavu u 271 (47%) pacientů, 301 (53%) pacientů nedosáhlo toto zlepšení a u 30 (5%) pacientů sice ke zlepšení stavu o 20% oproti původnímu stavu došlo, ale nebyli dále randomizováni z jiných důvodů.

Na konci 12 týdnů dvojité zaslepené randomizované fáze došlo ke zlepšení o 0,04 bodu v Sativex větvi oproti počáteční hodnotě 3,87 bodů a v placebo větvi ke zhoršení o 0,81 bodů oproti 3,92 bodům na začátku (rozdíl 0,84 bodů, $p = 0,0002$).

Statisticky významně více pacientů také odpovídalo na léčbu Sativex (74% oproti 51% ve větvi placebo, $p = 0,0003$).

Některé další výsledky dosáhly statistické významnosti mezi oběma větvemi klinické studie, v porovnání s placebo větví Sativex více zlepšoval frekvenci spasmů a narušení spánku ($p = 0,005$ a $p < 0,0001$).

Změna EQ-5D (health status index) dosahovala oproti začátku léčby hodnoty - 0,03 u Sativex vs.

- 0,05 u placebo (rozdíl 0,02, $p = 0,284$) a EQ-5D (health status VAS score) -1,99 vs. - 3,24 (rozdíl 1,24, $p = 0,564$).¹⁴

Ve studii Cenzote et al. byl Sativex podáván 20 pacientům se SM, aby byly ověřeny jeho účinky v klinické praxi. Účinek byl měřen v klinických, neurofyziologických a laboratorních parametrech. Sativex neměl vliv na spasticitu a reflexy.¹⁷

Ve studii Zajicek et al. byla sledována účinnost kanabinoidů na snížení spasticity u stabilní SM. Během 15týdenní randomizované placebem kontrolované studie dostávali pacienti ve věku 18 až 64let, kteří měli klinicky nebo laboratorně potvrzenou spasticitu v souvislosti se SM (Ashworth skóre ≥ 2), extrakt kanabinoidů nebo THC v maximální jednotlivé dávce 25mg denně. Ze studie byli vyřazeni pacienti s ischemickou chorobou srdeční, infekcí nebo medikací, která by mohla exacerbovat spasticitu nebo kognitivitu. Porovnáním výsledků ve větvích s

extraktem, resp. s THC oproti větvi placebo nedošlo po 13 týdnech léčby k signifikatnímu snížení spasticity (Ashworthova škála).¹⁸

Ve studii Shakespeare et al. byla posuzována účinnost a tolerance antispastické léčby ve studiích, které byly publikovány v různých databázích do roku 2003. Z 26 placebem kontrolovaných studií s různými antispastickými léčivými látkami, 15 užívalo pro hodnocení efektu Ashworthovu škálu. Z těchto 15 studií pouze 3 placebem kontrolované ukázaly signifikantní rozdíl mezi sledovanými větvemi antispastické terapie a placebo. Funkční hodnocení bylo neprůkazné. Výsledky dvou studií, které porovnávaly placebo a kanabinoidy, nevykázaly statisticky významný rozdíl.¹⁹

Žadatel svoji žádost opírá o klinické studie Collin et al. 2006 (C06), Collin et al. 2010 (C10) a Novotná et al. 2010 (N10)^{14,15,16}

GW PHARMA uvádí, jako stěžejní studii N10. Pro vyšší objektivitu rozhodnutí Ústav hodnotil tři studie předložené GW PHARMA.³⁰ Výsledky těchto studií nejsou vzájemně porovnatelné z řady důvodů, kterými jsou např. různá inclusion a exclusion kritéria, pacientům nebyla doporučena stejná dávka Sativex a nebyly stanoveny shodné sekundární cíle.

Inclusion kritéria

Všechny tři studie zařadily pacienty starší 18 let se stabilizovanou antispastickou léčbou 30dní před začleněním do studie.

Další inclusion kritéria měly STUDIE odlišné.

Spasticita spojená se SM musela trvat minimálně 3 měsíce u C10 a N10.

C10 pro vstup stanovila zlepšení NRS o minimálně 24bodů, N10 stanovila NRS ≥ 4 . Souběžná antispastická terapie musela být ve všech třech studiích ponechána po celou dobu klinické studie beze změny, ve studii N10 se toto týkalo také léčby imunomodulačními léčivy (DMDs).

Exclusion kritéria

Ze studie C06 byli vyřazeni pacienti s psychiatrickou indikací, anamnézou alkoholové závislosti, s některými kardiovaskulárními onemocněními (nekontrolovaná hypertenze) a pacienti měli zakázáno během studie cestovat do zahraničí.

Ze studie C10 byli vyřazeni pacienti s psychiatrickou diagnózou, renálním, hepatickým nebo kardiovaskulárním onemocněním, s křečemi nebo se spasticitou bez souvislosti se SM.

Ze studie N10 byli vyřazeni stejní pacienti jako ze studie C10, ale navíc do studie nebyli zahrnuti pacienti s onemocněním nebo poruchou, které by imitovaly spasticitu nebo měly vliv na subjektivní vnímání spasticity a tito pacienti byli ze studie vyřazeni. Zároveň musel ve studii C10 ošetřující lékař potvrdit, že pacient byl dostatečně poučen o tom, co je spasticita.

Dávkování

Studie používaly stejnou koncentraci Sativex v jedné dávce.

Ve studiích byli pacienti instruováni, aby si dávky titrovali a užívali je podle svých individuálních potřeb a k užívání jim bylo za den povoleno maximálně 48 dávek (C06), 24 dávek (C10), popř. 12 dávek (N10).

Studie C06 výsledné dávkování Sativex neuvádí. Během C10 pacienti užívali průměrně 8,5 dávek Sativex denně (rozptyl 1 - 22 dávek) ve srovnání s 15,4 dávkami placebo (rozptyl 2 - 23).

V průběhu N10 pacienti užívali během 1 - 4 týdne $6,9 \pm 1,78$ dávky, ve druhé části studie užívali $8,3 \pm 2,43$ dávky Sativex ve srovnání s $8,9 \pm 2,31$ dávky placebo.

Primární cíle

Studie C06 měla jako primární cíl sledování výsledků objektivní Ashworth škály. Nicméně, tyto primární cíle sledování byly ještě před randomizací pacientů zaměněny za 0 - 10 Numeric rating scale (NRS). Studie C10 a N10 měly stanoveny jako primární cíl sledování změny bodového hodnocení 0 - 10 NRS.

Stupnici 0 - 10 NRS používali všichni pacienti k měření úrovně své spasticity, kdy pomocí této bodové škály denně hodnotili spasy, bolest, únavu, třes, kvalitu spánku (popř. přerušování spánku) a sfinkterové poruchy. Ve studii N10 museli ošetřující lékaři potvrdit, že pacienti byli poučeni a ví, co je spasticita.

Pacienti byli instruováni, aby denně do diáře zapisovali hodnotu NRS (C06, C10), popř. ji denně oznamovali (N10).

V N10 byli jako respondenti považováni pacienti, u kterých po 4 týdnech zkušebního užívání Sativex došlo ke zlepšení podle NRS alespoň o 20%. Pacienti, kteří toto kritérium nesplnili, byli vyřazeni ze studie. C06 a C10 neměly iniciální fázi léčby jako N10.

Sekundární cíle

Jako sekundární cíl sledování efektu byly zvoleny parametry, které nejsou pro všechny tři studie shodné.

Byly hodnoceny parametry objektivní (např. (modifikovaná) Ashworthova škála, čas pro 10metrů chůze) a subjektivní (např. frekvence spasmů, kvalita života).

Ve studii C10 a N10 byla kvalita života posuzována pomocí EQ – 5D. EQ – 5D jsou dotazníky, které jsou široce užívané prostředky pro zjišťování subjektivního pocitu zdraví nebo nemoci a kvality života. EQ – 5D (health status) je dotazník, který se skládá z pěti oblastí (mobilita, samostatnost, obvyklé aktivity, bolest/ dyskomfort, deprese/ úzkost) a odpovídající má tři úrovně odpovědí v každé oblasti (bez problémů, nějaký problém, extrémní problém), EQ health status VAS je založen na tom, že odpovídající kreslí svůj dnešní zdravotní stav a jemu odpovídající bod na stupnici EQ VAS.^{9,20}

Výsledky

Předložené klinické studie dosáhly statisticky významných výsledků v NRS škále, jejíž metodika je ale nedohledatelná a citace, na které se studie odkazují, obsah této 0-10 NRS neosvětluje. V souvislosti s 0 – 10 NRS studie N10 uvádí, že jde o ověřenou stupnici a cituje práci Anwar et al. (2009), ve které porovnávali u 35 pacientů mezi dvěma návštěvami NRS vs. modifikovanou Ashworthovu škálu a bylo dosaženo statisticky významného rozdílu (návštěva 1, $r = 0.459$, $p = 0.0056$; návštěva 2, $r = 0.446$, $p = 0.0106$) a střední statisticky významný rozdíl mezi NRS a Tardieu škálou (návštěva 1, $r = 0.429$, $p = 0.0113$; návštěva 2, $r = 0.407$, $p = 0.0209$).²¹ Dále se N10, popř. C10 odvolávají na práci Farrar et al. (2008), která shledala použití NRS škály jako hodnocení spolehlivé a validní na základě sledování u 189 pacientů.²²

Ve všeobecně prováděných a známých objektivně hodnotitelných ukazatelích (např. doba chůze na 10metrů, (modifikovaná) Ashworthova škála) bylo dosaženo statisticky nevýznamných rozdílů Sativex oproti placebo, popř. nebyla tato objektivní hodnocení vůbec prováděna. Např. statistická významnost porovnávající Ashworthovu škálu mezi Sativex a placebo byla $p = 0,094$ (N10), $p = 0,857$ (C10) a $p = 0,218$ (C06).

Nedostatky

V klinické studii Novotná et al. 2010, která je, podle tvrzení GW PHARMA směrodatná, bylo po prvním měsíci studie více než 50% non-respondentů a samotnou klinickou studii dokončilo necelých 40% pacientů.

V předložených studiích není validace subjektivního pozorování, které může být ovlivněno sociodemografickými a kulturními faktory, protože klinické studie probíhaly ve Velké Británii a v Rumunsku (C06), ve Velké Británii a v České republice (C10) a ve Velké Británii, Španělsku, Polsku, České republice a v Itálii (N10).²³

Výsledky jsou ve všech třech klinických studiích uvedeny sumárně, pro všechny pacienty, bez ohledu na druh antispastické léčby, na její dávkování, na stupeň spasticity, bez ohledu na další komedikaci a komorbidity. Studie N10 jako jediná sice vyřadila pacienty, u kterých mohlo jiné onemocnění ovlivnit spasticitu nebo její subjektivní vnímání, není však zřejmé, vzhledem k samotné léčbě SM, jejím doprovodným symptomům a jejich léčbě, která komedikace byla nebo nebyla důvodem vyřazení pacientů ze studie.^{5,24,25}

Ani jedna studie neuvádí, zda pacienti cvičí (např. jógu) nebo zda jsou léčeni fyzioterapií, přestože právě fyzioterapie je považována za základ léčby spasticity bez ohledu na stupeň závažnosti spasticity.^{3,5,7,24}

NRS je podle N10 jednodušší než VAS (vizuální analogová škála), nicméně není jasné, jakým způsobem pacienti hodnotili svoji denní spasticitu. Rozdíl na desetistupňové numerické škále NRS mezi jednotlivými skupinami léčby v desetínách a setínách jednotek má sporný klinický význam. Tuto skutečnost potvrzuje ve svém stanovisku ze dne 21.2.2012 také odborná společnost, která uvádí, že se běžně NRS v klinické praxi nepoužívá a klinický význam má jeho změna o 2-3 jednotky a více.

V předmětných klinických studiích není uvedeno, jakou konkrétní antispastickou terapii pacienti v jednotlivých klinických studiích užívali. Studie uvádějí pouze souhrnnou informaci o % pacientů, kteří užívají konkrétní léčivou látku jako antispastikum, bez bližší specifikace její dávky, popř. její kombinace s jinou léčivou látkou se stejným klinickým účinkem. Proto není zřejmé, zda Sativex účinkoval stejně u všech pacientů nebo zda byla nějaká skupina pacientů, která z jeho užívání měla vyšší benefit.

V předmětných klinických studiích je uváděna průměrná dávka Sativex se směrodatnou odchylkou (N10) nebo s rozptylem bez uvedení směrodatné odchylky dávky (C10).

Klinické studie zahrnovaly léčbu Sativex pouze po dobu 6 týdnů (C06), 14 týdnů (C10), popř. 16 týdnů (N10), přestože spasticita provází v různé míře nemocné se SM po celou dobu jejich onemocnění.^{3,5-7}

Závěr

Studie trvaly krátkou dobu, tj. 6 – 16 týdnů léčby.

Ve stěžejní studii N10 bylo po 4 týdnech randomizováno 42% pacientů a dokončilo ji, po 16 týdnech léčby, 39% pacientů.

Není uvedena velikost dávek ani dávkování základní antispastické terapie, zároveň není jasné, jakou kombinaci antispastické terapie pacienti užívali, kdy vstupním kritériem bylo trvání spasticity v souvislosti se SM v délce minimálně 3 měsíců (C10, N10).

Není zřejmé, jaké účinnosti Sativex dosahoval při jakém svém dávkování, kdy není uvedeno, jakých klinických efektů pacienti dosahovali při jakém dávkování základní antispastické léčby a při jak závažném stavu spasticity.

Statisticky nejsignifikantnější rozdíly Sativex oproti placebo byly dosaženy ve studii N10, přestože ve srovnání s C06 byla od 4 týdne průměrná denní dávka Sativex u obou studií téměř stejná (8,9 vs. 8,5 dávky).

Jako primární cíl hodnocení bylo určeno zlepšení stavu spasticity na konci studií podle bodového hodnocení 0 – 10 NRS, kdy tato změna dosáhla statistické významnosti $p = 0,014$ až $0,189$ (C06), $p = 0,040$ až $0,231$ (C10) a $p = 0,0002$ (N10). Rozdíl mezi větví Sativex a placebo byl ve prospěch léčivé látky o 0,52 body (C06), 0,059 (ITT) a 0,116 (PP) ve studii C10 a 0,84 bodu (N10). Podle stanoviska odborné společnosti má klinický význam změna o 2 – 3 jednotky a více.

Klinický účinek ověřovaný v klinických studiích jako sekundární cíl neprokázal ve všech sledovaných ukazatelích statisticky signifikantní rozdíly, což se týkalo jak subjektivních tak objektivních parametrů sledování.^{14,15,16}

Fyzioterapie, která je považována za základ antispastické léčby způsobené SM, není v předmětných klinických studiích vůbec uváděna.

Na základě uvedeného Ústav konstatuje, že předložené klinické studie nedosáhly statisticky významných výsledků ve vztahu k hodnocení efektivní léčby spasticity v souvislosti se SM v souladu s klinickou praxí zavedenou v ČR, jak dokládá stanovisko SNIL. Statisticky významný rozdíl byl dosažen na stupnici NRS, která se v Česku běžně nepoužívá, když bylo dosaženo změny v hodnotách menších než 1 stupeň, kdy podle mínění SNIL má klinický význam změna o 2 – 3 stupně a více.

Hodnocení bezpečnosti:

V klinických studiích byl Sativex všeobecně dobře tolerován. Nejčastěji byly hlášeny nežádoucí účinky v průběhu prvních čtyř týdnů expozice a patřily k nim závratě a únava, v několika případech došlo ke ztrátě vědomí. Tyto nežádoucí účinky byly obvykle mírné až středně těžké a odezněly během několika dní, dokonce i když léčba pokračovala. Při zachování doporučeného rozpisu dávek pro tírační období byl výskyt závratí a únavy v prvních čtyřech týdnech značně zredukován.¹³

Sativex oromucosal spray je kontraindikován u pacientů a pacientek s přecitlivělostí na kanabinoidy nebo na kteroukoli z pomocných látek přípravku, s anamnézou (osobní nebo rodinnou) schizofrenie nebo s podezřením na schizofrenii či jiné psychotické onemocnění; anamnézou těžké poruchy osobnosti či jiného závažného psychiatrického onemocnění s výjimkou deprese související s jejich základním onemocněním, a u pacientek, které kojí (s ohledem na značné množství kanabinoidů, které se mohou objevit v mateřském mléku, a na možné nežádoucí účinky na vývoj kojenců).

Přínos pokračující léčby z dlouhodobého hlediska byl hodnocen v placebem kontrolované randomizované studii paralelních skupin zaměřené na zjištění abstinenčních příznaků u subjektů užívajících Sativex oromucosal spray dlouhodobě. Třicet šest pacientů, kteří před počátkem hodnocení užívali Sativex oromucosal spray v průměru 3,6 let, bylo randomizováno buď k pokračování v léčbě přípravkem Sativex oromucosal spray nebo k přechodu na placebo po dobu 28 dnů. Primárním koncovým parametrem byla doba do selhání léčby, definovaná jako období od prvního dne randomizované léčby do momentu 20% zvýšení na škále NRS nebo předčasného odstoupení z randomizované léčby. Selhání léčby bylo zaznamenáno u 44% pacientů užívajících Sativex oromucosal spray a 94% pacientů užívajících placebo, s poměrem rizika 0,335 (95% CI, 0,16, 0,69)¹³

Ve studii zaměřené na zjištění možností zneužití přípravku Sativex oromucosal spray se tento přípravek při dávce 4 stříků aplikovaných najednou nijak významně nelišil od placeba v náchylnosti ke zneužití. Vyšší dávky přípravku Sativex oromucosal spray (8 až 16 stříků) aplikované najednou prokázaly možnosti zneužití srovnatelné s ekvivalentními dávkami syntetického kanabinoidu dronabinolu. Ve studii zaměřené na zachycení změn intervalu QTc byla dávka přípravku Sativex oromucosal spray 4 stříky během 20 minut dvakrát denně dobře snášena, avšak výrazně supratherapeutická dávka 18 stříků během 20 minut dvakrát denně vedla ke značnému zhoršení psychoaktivních i kognitivních funkcí.¹³

S úmyslným předávkováním Sativexem u pacientů nejsou žádné zkušenosti. Při cíleném předávkování pacientů v průběhu klinické studie bylo zjištěno, že tato akutní intoxikace, se projevovала závratí, halucinacemi, iluzí, paranoiu, tachykardií či bradykardií s hypotenzí. U tří ze 41 subjektů, užívajících dávku 18 stříků dvakrát denně, se akutní intoxikace projevila jako přechodná toxická psychóza, která odezněla po ukončení léčby. Dvacet dva

subjektů, kterým byly tyto dávky, které mnohonásobně převyšovaly doporučenou dávku, podávány, úspěšně dokončilo toto 5denní období studie.¹³

Posouzení inovativnosti

Návrh žadatele:

Inovativní léčivý přípravek

Léčivý přípravek Sativex splňuje podmínky vysoce inovativního léčivého přípravku podle platné legislativy. Léčivý přípravek Sativex odpovídá definici vyhlášky č. 92/2008 Sb. v bodě a.1., protože je přípravkem, který lze jako první použít k léčbě vysoce závažného onemocnění, jež dosud nebylo ovlivnitelné účinnou terapií a zároveň má klinicky významnou účinnost při léčbě tohoto onemocnění.

Klinická studie fáze III (Novotná et al. 2010) byla podle vstupních kritérií provedena u pacientů, kteří měli alespoň středně těžkou až těžkou spasticitu i přes ostatní antispastickou medikaci. Jednalo se o pacienty, kteří trpěli spasticitou minimálně 3 měsíce před zařazením do studie, v průměru ale již 7,5 roku. Tito pacienti dostávali antispastickou medikaci v plné dávce a v celé škále farmakologických možností: 58% užívalo baclofen, 22% benzodiazepiny, 17% tizanidin a 24% antiepileptika. Sativex byl přidán jako poslední léčebná možnost, která u těchto pacientů nemá již léčebnou alternativu.

Sativex plně vyhovuje definici vysoce inovativního léčivého přípravku, protože jej je jako první a jediný možno použít u pacientů s farmakologicky refrakterní spasticitou nereagující na dosavadní léčbu.

- **Stanovisko Ústavu:**

Za vysoce inovativní přípravky jsou dle dikce vyhlášky č. 92/2008 Sb. resp. dle přílohy k této vyhlášce považovány léčivé přípravky obsahující léčivou látku, kterou lze využít k léčbě vysoce závažných onemocnění, která dosud nebyla ovlivnitelná jiným přípravkem nebo přípravky představující zásadní zlepšení léčby oproti stávající terapii a to, jde-li o terapii

- a) doprovázenou u většiny pacientů závažnými nežádoucími účinky, jestliže je při užití přípravku výskyt nežádoucích účinků nižší alespoň o 40 %,
- b) která vede vzhledem k rozvoji nežádoucích účinků u většiny pacientů k ukončení terapie, s tím, že přípravek jako jediný snižuje podíl pacientů, kteří museli z důvodů nežádoucích účinků ukončit terapii, nejméně o 40 %,
- c) charakterizovanou vznikem závažných lékových interakcí u většiny pacientů, s tím, že s užitím přípravku jako jediného se závažné lékové interakce snižují alespoň o 40% ve srovnání s dosavadní užívanou terapií,
- d) kdy s užitím přípravku na rozdíl od jiné terapie dochází k podstatnému snížení úmrtnosti a k prodloužení střední doby přežití o více než 2 roky nebo, jde-li o pacienty, u nichž je předpokládané přežití menší než 24 měsíců, k prodloužení předpokládané doby života alespoň o 50 %, nejméně o 6 měsíců, nebo
- e) kdy onemocnění je charakterizováno častým rozvojem závažných komplikací u většiny pacientů a užití přípravku snižuje rozvoj komplikací o více než 40 %.

Za vysoce inovativní léčivé přípravky se pro účely stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady dle § 39a odst. 5 a § 39d odst. 1 a 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění dále považují přípravky určené k terapii vysoce závažných onemocnění, u kterých dosud není znám dostatek údajů o nákladové efektivitě nebo výsledcích léčby při použití v klinické praxi, tehdy, jestliže: přípravky nemají alternativu, pokud je lze použít k terapii onemocnění, které dosud nebylo možné dostatečně úspěšně léčit dosavadní terapií, a dosavadní údaje nasvědčují klinicky významně vyšší účinnosti nebo zda přípravky představují zcela nový koncept léčby onemocnění ve srovnání se stávající terapií v případech, kdy stávající terapie není pro významnou skupinu pacientů dostatečně vhodná a existuje odůvodněný předpoklad klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti, nebo jsou přípravky klinicky významně účinné i v případě rezistence choroby na jinou terapii a jsou známy údaje prokazující jejich účinek u definované skupiny pacientů neodpovídajících na dostupnou terapii.

Léčivý přípravek SATIVEX nelze považovat za inovativní, neboť nesplňuje žádné z kritérií uvedených v zákoně o veřejném zdravotním pojištění ani v příloze k vyhlášce č. 92/2008 Sb..

V publikovaných klinických studiích (Novotná et al. 2010, Collin et al. 2006, Collin et al. 2010) byl Sativex přidán jako přidavná léčebná možnost ke stávající léčbě u pacientů, kteří měli alespoň středně těžkou až těžkou spasticitu i přes stávající antispastickou léčbu. Výsledky dosavadních klinických studií nenavzdávají (viz. výše v „posouzení terapeutické zaměnitelnosti“) klinicky významně vyšší účinnosti léčivého přípravku Sativex v indikaci spasticita způsobená sklerózou multiplex a zároveň tyto výsledky nezadaly příčinu pro existenci odůvodněného předpokladu o klinicky významně vyšší účinnosti a bezpečnosti Sativex v předmětné indikaci.^{14 – 19, 26}

Sativex nelze považovat za jedinou možnost léčby u pacientů, u kterých všechny současné možnosti léčby selhaly. Kromě toho, že Ústav nepovažuje účinnost Sativexu v klinické praxi za dostatečně prokázanou, je Sativex podáván jako add-on terapie ke stávající medikaci. Při neúčinnosti základní terapie (baklofen p.o., tizanidin, thiocholchicoid, popř. minimálně benzodiazepiny) je možné ještě aplikovat intratekálně baklofen a případně i botulotoxin. Nelze tedy říci, že Sativex je při selhání základní terapie jedinou možností léčby pacientů se spasticitou při SM.

Stanovení ODTD

- Návrh žadatele:

8 vstříků, tj. 24,0mg THC a 22,22mg CBD
(1 vstřík = 3,00mg THC a 2,7775mg CBD)

- Stanovisko Ústavu:

Ústav nestanovil ODTD, protože Ústav nestanovil základní úhradu.

SPC přípravku uvádí jako obvyklou udržovací dávku 8 vstříků denně podaných rozděleně ve dvou denních dávkách. K dosažení optimální dávky je potřebné období titrace. Počet a načasování stříků se bude u jednotlivých pacientů lišit. Mezi stříky je nutné dodržovat alespoň 15minutové intervaly. Pokud se Sativex oromucosal spray podává s jídlem, dosahují THC a CBD vyšších koncentrací ve srovnání s hodnotami při aplikaci na lačno.¹³

Studie C06 výsledné dávkování Sativex neuvádí. Během C10 pacienti užívali průměrně 8,5 dávek Sativex denně (s rozptylem 1 - 22 dávek), v průběhu N10 pacienti užívali během 1 – 4 týdne 6,9 ± 1,78 dávky, ve druhé dlouhodobější části studie užívali 8,3 ± 2,43 dávky Sativex.

Vzhledem k tomu, že je možné aplikovat pouze celou dávku a není možné ji dělit, dávkování v SPC odpovídá průměrné dávce Sativex, kterou pacienti dlouhodoběji užívali ve studiích C10 a N10. Žadatelův návrh na výši ODTD odpovídá těmto skutečnostem a je v souladu jak s udržovací dávkou uvedenou v SPC, tak s průměrnou dávkou požívanou při delší terapii v C10 a v N10.

Úprava úhrady oproti základní úhradě

- Návrh žadatele:

Nenavrhuje úpravu úhrady oproti základní úhradě

- Stanovisko Ústavu:

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 92/2008 Sb. nebyla provedena, protože nebyla stanovena základní úhrada.

Další zvýšená úhrada

- Návrh žadatele:

Žadatel nepožaduje stanovení jedné další zvýšené úhrady.

- Stanovisko Ústavu:

Další zvýšená úhrada nebyla stanovena, protože nebyla stanovena základní úhrada.

Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet

- Stanovisko žadatele:

Žadatel předložil farmakoekonomickou analýzu (PA) cost – utility analysis (CUA), která je provedená z pohledu plátce, jejímž výsledkem jsou náklady za QALY, kdy porovnává standardní terapii samotnou oproti standardní léčbě se Sativex (add-on léčba k standardní terapii) u cílové populace, kterou jsou pacienti se střední až těžkou formou spasticity v souvislosti s roztroušenou sklerózou, refrakterní k první linii léčby.

PA při svém zpracování uvádí jako zdroj klinickou studii N10, Panel expertů/ Delphi, statistické údaje Českého statistického úřadu a WHO a epidemiologická data z publikovaného článku.

PA počítá s **náklady a využitím zdravotní péče**, které jsou odvozeny od SPC jednotlivých léčivých přípravků a z názoru panelu expertů/ Delphi, jejich ocenění počítá ze Seznamu úhrad léčivých přípravků (aktualizace červen 2011), z vyhlášek Ministerstva zdravotnictví č. 134/ 1998 Sb. ve znění pozdějších předpisů a č. 396/2010 Sb. a ze Seznamu kódů zdravotních prostředků Všeobecné zdravotní pojišťovny. Všechny náklady jsou kalkulovány v českých korunách a převedeny na euro. Dále PA počítá s užitečností (utility), kdy ukazatele kvality života odvodila z klinické studie N10, které PA uvádí pro dvě období (-28 až 0 den) a (1 až 84 den).

PA je zpracována Markovovým modelem, se simulací na 20 let. Je použita diskontní sazba 3,5%, analýza citlivosti je zpracována pomocí Tornado grafu a pravděpodobnostní analýzy citlivosti (PSA).

PA v úvodní části vypracovává demografická data, kdy konstatuje, že z celkového počtu 18.946 pacientů s roztroušenou sklerózou (MS) v České republice má 65% (12.315) pacientů spasticitu v souvislosti s MS (dále „spasticita“). 9.468 pacientů se spasticitou je přiřazeno do čtyř forem spasticity (mírná, středně závažná, závažná a nezařazená) a následně je spočítán počet pacientů, kteří dostávají druhou linii léčby. PA dospěla k tomuto závěru:

Forma spasticity	Celkový počet pacientů, kteří dostávají 2.linii léčby
mírná	486
středně závažná	972

závažná	678
celkem	2.106

Pomocí panelu expertů/ Delphi stanovila **vstupy** (viz. dále) v procentech pro mírnou, středně závažnou a závažnou formu spasticity (dále „forma spasticity“) a uvedla předpokládané procento předepsaných Sativex podle formy spasticity. Mezi vstupy panel expertů/ Delphi uvedl léky (baklofen, tizanidin, tetrazepam, gabapentin, botulotoxin), jinou běžnou léčbu (sesterskou péči, fyzioterapii, nemocniční první pomoc (emergency), rutinní nemocniční pobyt), MRI a laboratorní testy. PA **předpokládá průměrnou (mediánovou) preskripci Sativex** u středně závažné spasticity 23 (25)%, u těžké 52 (50)%.

Dále PA uvádí **předpokládané procento redukce léků, léčebných zákroků a diagnostických testů** ze souběžného stavu. PA předpokládá redukci u perorálního baklofenu, tizanidinu, tetrazepamu, botulotoxinu, fyzioterapie a emergency. Zároveň PA uvádí, že Sativex je považován hlavně jako add-on terapie, proto se nedá redukce běžné léčby téměř očekávat.

PA **vyčísluje náklady** pro léčivé látky uvedené ve vstupu, na aplikaci botulotoxinu a baklofenu, na hospitalizované a ambulantní pacienty a na testy.

Ukazatele kvality života PA odvozuje od N10, uvádí graf kvality života v kohortě pacientů se Sativex a se standardní léčbou a uvádí 12 hodnot **utility**, které jsou rozděleny do dvou větví, Sativex a placebo, podle forem spasticity a časového období (-28 až 0 den) a (1 až 84 den).

Markovův model pracuje se všemi formami spasticity a úmrtím, kdy pravděpodobnostními přechody se předpokládají vzájemné přechody mezi všemi stavy, zároveň neuvádí počet cyklů ani délku jednoho cyklu.

Výsledky PA:

V první části jsou uvedeny náklady za 12 týdnů u standardní péče a standardní péče se Sativex (add-on terapie) pro 2.107 pacientů, popř. 1 pacienta s mírnou, středně závažnou a závažnou formou spasticity. Vždy jsou uvedeny hodnoty celkových nákladů a jejich sčítance, tj. náklady na léky, náklady na aplikaci, přímé náklady, náklady na testování a monitorování.

Následuje tabulka shrnující celkové náklady a jednotlivé utility pro jednoho pacienta a formy spasticity za období 12 týdnů (Double blind phase) a 4 týdnů (Single-blind phase) pro větev placebo a Sativex.

Konečné výsledky uvádí výstupy z Markovova modelu, za použití QALY a diskontní sazby 3,5% pro náklady i QALY. Model byl proveden pro skupinu středně závažné a závažné spasticity, pro časový horizont 20 let a porovnával standardní terapii se Sativex oproti standardní terapii.

Výslednou hodnotou je 26.953 €/ QALY.

Stanovisko Ústavu

PA si vybrala klinickou studii N10, která je podle GW Pharma stěžejní. Zároveň se obracela na panel expertů/ Delphi.

Zvolená **cílová populace** PA se neshoduje s cílovou populací, pro kterou má být Sativex indikován. PA uvádí jako cílovou populaci pacienty refrakterní **na 1. linii léčby** (tj. na první léčivou látku, viz. standardní postup léčby dle SNIL). Naproti tomu GW Pharma v podmínkách úhrady, stejně tak SPC Sativex uvádějí, že Sativex je určen pro pacienty, kteří nedostatečně reagovali **alespoň na 2. linii léčby** (tj. dvě léčivé látky, viz. standardní postup léčby dle SNIL). Model počítá se všemi pacienty, kteří dostávají druhou linii léčby. *Žadatel ale uvádí, že Sativex je indikován u pacientů, kteří nedostatečně reagovali na alespoň dvě linie léčby. Výsledky modelu jsou tedy zkreslené, protože v reálné praxi jistě existují pacienti, kteří na druhou linii léčby reagují dostatečně. Model tedy počítá s vyšším počtem pacientů, než kteří by měli být k Sativexu skutečně indikováni. Tento nedostatek jde ale k tíži žadatele.* Skutečnost, že model počítá s léčivými látkami podle N10, ale nikoliv podle léčebných postupů dle SNIL (*nejsou uváděny náklady na léčivou látku thiocolchicosid, jsou uváděny náklady na léčivou látku gabapentin*) zavdává domněnku, že nákladovost spočítaná v PA neodráží reálnou nákladovost na léčebnou strategii v této indikaci.

PA od samého **počátku rozděluje pacienty podle formy spasticity a své výpočty provádí na všechny stavy spasticity, přestože mírný stupeň spasticity není v navrhovaných podmínkách úhrady. Pacienti s touto formou spasticity nebyli zahrnuti do N10** a o samotném rozdělení pacientů podle formy spasticity se GW Pharma vyjádřila, že není pro průkaz klinické účinnosti Sativex relevantní a významné a takové rozdělení není ani v klinických studiích (C06, C10, N10). PA uvádí **různé počty pacientů s MS a spasticitou**, jednou je to 12.315 pacientů (str.8, CUA), jinde 11.600 pacientů (str. 24, BIA), zároveň v CUA chybí 2.847 pacientů se spasticitou (tj. rozdíl 12.315 – 9.468) a není jasné, jakou formu spasticity tito pacienti mají. PA počítá výsledky pro 2106 pacientů tj. i pro pacienty s mírnou formou spasticity, kteří ve skutečnosti nebudou k léčbě Sativexem indikováni. Součet pacientů se střední a závažnou formou spasticity je dle údaje na str. 8 1620.

V souvislosti s předpokládaným snížením v % standardní léčebné a diagnostické intervence, která snižuje nákladovost léčby Sativex, přitom PA současně pod čarou uvádí „Sativex je očekáván hlavně jako add-on terapie k běžnému léčebnému standardu a nedá se očekávat téměř žádné snížení běžné terapie“ *není uvedeno, kdo je autorem očekávané redukce, jakého období se týká, a která léčivá látka redukci způsobí, vzhledem k poznámce*

pod čarou, že se od Sativex nedají téměř žádné redukce očekávat. Takovou redukcí nenaznačuje ani jedna z klinických studií (C06, C10 a N10), protože souběžná terapie v klinických studiích zůstala po celou dobu trvání studií nezměněná a Ústav si dovolí se domnívat, že dosažené klinické výsledky nezavdaly příčinu k redukcí souběžné terapie, což v klinických studiích ani nebylo realizováno. Ústav se domnívá, že vzhledem k tomu, že botulotoxin užívalo 7 pacientů ve větvi Sativex v C10, v C06 se o druzích konkomitantní léčby nehovoří a v N10 ve větvi Sativex užívali 2 pacienti jinou, blíže nespecifikovanou terapii, jde o malé počty pacientů pro odhad 10 % redukce botulotoxinu. Dále Ústav konstatuje, že redukce fyzioterapie o 20% neodpovídá tvrzení GW Pharma, které uvádí, že fyzioterapie je bazálním léčebným postupem a farmakoterapie perorálními léky a Sativexem není, podle GW Pharma, považována za její náhradu a v klinických studiích není fyzioterapie popisována. V této souvislosti Ústavu také není jasné, na základě jakých údajů je odhadována redukce emergency o 10%. V souvislosti s předpokládanou redukcí Ústav konstatuje, že přestože PA pod čarou uvádí, že neočekává téměř žádné redukce běžné terapie při Sativex, tato redukce v PA snižuje nákladovost léčby Sativex a je jednou ze stavebních kamenů PA. V této skutečnosti vidí Ústav zásadní nedostatek. Za zásadní nedostatek Ústav považuje také fakt, že není uveden autor redukce a není zřejmé, z čeho, při vyčíslení předpokládaných redukcí, vycházel, a proto Ústav považuje odhadovanou procentuální redukcí za nepřezkoumatelnou.

Při zpracování kvality života PA odkazuje na N10. V této souvislosti Ústav konstatuje, že v PA není objasněno, jak se dospělo ke 12 hodnotám utility, které jsou rozděleny podle závažnosti stavu spasticity, přestože N10 spasticitu u pacientů nerozděluje a v N10 je uvedena pouze jedna hodnota utility pro každou větev léčby a zároveň GW Pharma uvádí, že rozdělení spasticity v klinických studiích nelze doložit. N10 uvádí, že do studie zařadila pacienty s alespoň středně těžkou formou spasticity, proto v této souvislosti Ústavu není jasné, jak se utility v PA mohou týkat pacientů s mírnou formou spasticity. Dále Ústavu není jasné, jak byly zjištěny hodnoty utility v době před randomizací (- 28 až 0 den), kdy N10 zjišťovala v tomto období pouze respondéry k Sativex, jiné hodnoty pro toto období nezveřejnila a sama uvádí, že primární i sekundární cíle účinnosti se týkají pouze randomizovaných pacientů (tj. 0 – 84 den). V této souvislosti si Ústav dovolí dodat, že hodnoty EQ-5D nedosáhly statistické významnosti a jednalo se o výsledky sekundárních cílů N10, které GW Pharma považuje za orientační. V tomto bodě, týkající se utility, Ústav shledává zásadní nedostatek, protože základním stavebním kamenem PA jsou orientační statisticky nevýznamné výsledky, které nejsou shodné s údaji v N10. Výsledky v parametrech kvality života jsou tak jen naznačený trend, který může být dílem náhody, neboť není potvrzen statistickým vyhodnocením, přičemž konkrétní hodnoty utility a zlepšení v kvalitě života je klíčovým předpokladem PA. V PA prezentovanému číselnému vyjádření utilit neodpovídá ani chybně označený graf utility (1.2.4.), ze kterého je patrné, že v části terapie byla utility lepší u standardní terapie než u Sativex.

PA je zpracována Markovovým modelem, nejsou však uvedeny základní informace (např. počet pacientů, počet cyklů, doba trvání cyklů, nejsou jasné pravděpodobnostní přechody po dobu 20 let), není uveden autor číselného vyjádření pravděpodobnostních přechodů a některé pravděpodobnostní odhady Ústav považuje za prakticky nereálné (např. ze stavu severe do stavu mild pravděpodobnostní přechod 0,25, kdy např. u N10 žádný pacient nedosáhl hodnoty NRS pod 3,3), proto, vzhledem k uvedenému, Ústav považuje zpracování Markovovým modelem za nepřezkoumatelné.

Při zpracování výsledků na straně nákladů PA, v rozporu s textem (str.8, 9, 17), že pacienti s mírnou formou spasticity nejsou zařazeni do modelu, a že model je vypracován pro pacienty se střední a těžkou formou spasticity, v tabulkách celkových nákladů (str.16) uvádí náklady také na mírnou formu spasticity. Z těchto tabulek je zřejmé, že náklady jsou počítány i pro pacienty s mírnou formou spasticity (2107 pacientů) a nikoli pouze pro pacienty se střední až závažnou formou, kterých je podle údajů uvedených na str. 8 pouze 1620. Ústav se tedy domnívá, že model počítá i s náklady a přínosy pro skupinu pacientů, která není k léčbě Sativexem indikována a výsledky jsou tímto zkresleny. Svoji domněnku však Ústav nemůže ověřit přepočítáním Markovova modelu, protože, jak je uvedeno výše, PA neuvádí základní informace Markovova modelu, proto Ústav považuje hodnoty Total cost, Total QALY a ICER (str. 17) za nepřezkoumatelné a na základě v PA předpočítaných nákladů se domnívá, že zahrnují také hodnoty pro pacienty s mírnou spasticitou.

Předložená PA je nepřehledná, protože chybí text, vysvětlující všechny doložené tabulky a grafy (např. graf Tornado (str. 20) a graf Willingness-to-pay), je v některých částech nepřezkoumatelná, protože se objevují hodnoty, kdy není jasné, na základě jakých postupů k nim PA dospěla (např. graf Willingness-to-pay, 12 hodnot utilit (str. 14), drug cost (str.16), direct cost (str.16), celkové náklady ve sloupci Single blind phase (str.16). U vyčíslení nákladů (Inpatient/ Outpatient Care, Test costs; str.13) jsou uvedena pouze čísla kódů bez jakéhokoli bližšího vysvětlení, jak se k výsledné částce v € dospělo, bez bližšího vysvětlení jakého časového úseku, jakého počtu pacientů se hodnoty týkají, zda jde o náklady shodné pro všechna zdravotní zařízení v rámci celé České republiky, atd., proto je v této části PA nepřezkoumatelná. Nepřehlednosti, podle názoru Ústavu, přispívá také uvedení léčebných zákroků a diagnostických vyšetření (tabulky na str. 9 a 13), kdy není popsáno, jakých souvislostí se údaje v tabulkách týkají, a Ústavu není známo a v klinických studiích není nic takového uvedeno, že add-on léčba Sativex by mohla ovlivnit např. poskytnutí první pomoci (emergency), rutinní pobyt v nemocnici, vyšetření MRI, laboratorní testy, a proto Ústavu není znám důvod, proč jsou tyto léčebné postupy v PA uvedeny. Stejný názor o nepřehlednosti PA Ústav zastává i v případě vyčíslení nákladů u vstupů (viz. výše), které nejsou redukovány, kdy Ústav nevidí žádný důvod pro vyčíslení nákladů, u kterých samotná PA nepředpokládá redukcí,

protože, jak je známo, s náklady, které se v porovnávaných terapiích nemění, není potřeba ve farmakoekonomických analýzách počítat. S problémem nepřezkoumatelnosti se Ústav setkal také u direct cost (1.4.) a drug cost (1.4.). Kromě nepřehlednosti a nepřezkoumatelnosti PA Ústav našel také chybné uvedení hodnot (záměna hodnot sloupců QALY Single blind a QALY Double blind (str. 16, 18), některé hodnoty v tabulce costs (122.084€ místo 903.906€, 89€ místo 104€, 1.442.017€ místo 2.223.839€) a logickou nesprávnost (náklady (1.4.3.) jednoduše zaslepené studie jsou násobně nižší než náklady ve dvojitě zaslepené studii s větví placebo, přestože v jednoduchém zaslepení všichni pacienti užívali Sativex a u dvojitě zaslepení u větve placebo užívali placebo, které je levnější než Sativex, přičemž souběžná medikace zůstala po celou dobu medikace zachována, také náklady jednoduše zaslepené studie jsou téměř 3x nižší než náklady dvojitě zaslepené studie s větví Sativex, přestože v obou případech pacienti dostávali Sativex a souběžná terapie zůstala po celou dobu stejná.)

Analýza vlivu na rozpočet (BIA)

BIA je zpracována na základě údajů Českého statistického úřadu, WHO a panelu expertů/ Delphi, jak tomu bylo v případě PA, a počítá s **těmi pacienty, kteří trpí středně závažnou nebo závažnou formou spasticity.**

BIA je zpracována pro léta 2012 až 2021. Ústav v následujícím textu, pro přehlednost, uvádí hodnoty BIA pro rok 2012.

BIA uvádí 11.600 pacientů léčených pro spasticitu v souvislosti s MS a odhaduje, že neadekvátně na 1. linii léčby reaguje 3.559 pacientů, podle BIA je to 30,8% pacientů. Na základě panelu expertů/ Delphi je odhadnuta maximální možné procento pacientů se středně závažnou a závažnou formou spasticity, pro které je vhodný Sativex na 26,9% a jejich compliance odhadují na 80%. Při podávání Sativex počítají s obdobím screeningu v délce 4 týdnů, se všemi náklady doprovázející léčbu Sativex a zachráněné náklady na ostatní zdravotní péči vyčíslují 167,36€ na pacienta/ rok.

V souhrnné tabulce k užívání Sativex BIA uvádí 958 (26,9%) pacientů nereagujících na běžnou terapii a vhodných pro podání Sativex, z nich je 450 (47%) respondentů, odhad průniku na trh je 30%, počet aktuálně léčených pacientů je 56,3 pacienta, s předpokládanou 80% compliance jde celkem o 45 pacientů.

V tabulce nákladů na Sativex je uveden 316.000 jednotlivých dávek Sativex za rok, cena za dávku 1,989€ a celkové náklady na léčené pacienty ve výši 628.000€ (15,38mil. Kč), počet nových pacientů za rok 287, z nich 53% je non-respondérů, počet 57 pacientů – náhradníků (replacement of drop-outs) a celkové screening náklady 154.000€ (3,77mil. Kč).

V tabulce vlivu na net budget je uveden náklad na nové pacienty 759.000€, zachráněné náklady 22.600€, **celkem 736.000€ a vliv na rozpočet 18,04 mil. Kč.**

Stanovisko Ústavu

V předložené BIA jsou uvedeny **údaje rozporné s údaji uvedenými v PA** (počet pacientů se spasticitou 11.600 vs. 12.315 pacientů v PA, 3.559 pacientů v BIA oproti 1.620 pacientů se střední a závažnou formou spasticity v PA (str. 8), 26,9% pacientů vhodných pro podání Sativex oproti 37,5% v PA (hodnota 26,7% je v PA průměrná hodnota pro stavy spasticity mild, moderate a severe, str.9.).

Dále Ústav konstatuje, že v tabulkách **jsou uvedeny chybné údaje** (56,3 pacienta jako 30% ze 450 pacientů (správně má být 135 pacientů), a následně celkem pacientů 45 (80% z 56,3), správně má být 108 pacientů celkem v roce 2012, což uvádí GW Pharma také v Žádosti) Zároveň Ústavu není jasné, jaký původ mají hodnoty o počtu nových pacientů a pacientů – náhradníků (replacement of drop-outs).

Ústav také našel rozporné údaje, kdy výše zachráněného nákladů jsou 22.600€, což odpovídá 135 pacientům (22.600€/ 167,36€), přestože je odhadován celkový počet pacientů pro rok 2012 na 108 pacientů a pro 108 pacientů je zároveň počítáno množství jednotlivých dávek Sativex (316.000/ 365/ 8 = 108 pacientů).

Závěr:

Ústav je toho názoru, že předložená cost – utility analysis má **zásadní nedostatky** ve svých stavebních kamenech, tj. na straně utility, na straně nákladů, na straně Markovova modelu.

Farmakoekonomická analýza vychází z počtu pacientů, kteří nedostatečně reagovali na 1. linii léčby, čímž odporuje zamýšlenému postavení Sativex v léčbě. Podle navrhovaných podmínek úhrady má být Sativex vyhrazen pro pacienty, kteří nedostatečně reagují na léky první a druhé linie.

Na straně nákladů je v textu uváděna střední a těžká forma spasticity, celkové náklady však uvádějí také náklady na mírnou formu spasticity.

PA započítává náklady na standardní terapii, u kterých **předpokládá redukci, což ovšem klinické studie neuvědy,** protože po celou dobu jejich trvání byla **souběžná terapie konstantní a léčebné zákroky,** které jsou v PA redukovány, klinické **studie neuvádějí, popř. byly v nižších hodnotách, než je procentuální hodnota redukce.** V samotné PA není uveden autor předpokládaných redukcí, a zároveň je uvedeno, že **Sativex je add-on terapie a redukce standardní léčby zapříčiněná jeho podáním se téměř nedá očekávat.** Na straně nákladů je tedy předložená PA nepřezkoumatelná a rozporuplná.

Na straně utility PA vychází z QALY, které jsou nepřezkoumatelně odvozené ze sekundárních výsledků studie N10, o kterých GW Pharma uvádí, že jde o výsledky orientační, a které nebyly ve studii na statisticky významné úrovni. Tato skutečnost vnáší do výsledků extrémně vysokou nejistotu, kterou nemůže řádně zhojit ani analýza senzitivity. Jednocestná analýza naopak potvrzuje, že hodnoty utility jsou parametrem, který je

nejvíce náchylný na změnu a je tedy nejvíce klíčovým vstupem celé analýzy (tzv. „driver“). Na straně přínosů jsou hodnoty QALY uvedeny rovněž **pro pacienty v období čtyřtýdenní iniciační fáze, kdy N10 nebyla randomizována ani kontrolována komparátorem (placebem)** a hodnoty QALY v této iniciační fázi ani nesledovala. Zároveň je QALY uvedena **pro pacienty s mírnou formou spasticity, přestože takoví pacienti se studie N10 nezúčastnili.**

Na straně Markovova modelu, kterým je PA zpracována, není zřejmé, odkud jsou čerpány pravděpodobnostní přechody mezi jednotlivými formami spasticity a pacienti jsou podle stupně závažnosti spasticity rozděleni v celé PA. Ačkoli v textu žadatel uvádí, že analýza nákladové efektivity je zpracována pouze pro pacienty se střední a těžkou formou spasticity, ze vstupních údajů v různých tabulkách vyplývá, že outcomes (utility) a náklady byly vyhodnoceny rovněž pro pacienty s mírnou formou spasticity, což ale neodpovídá cílové populaci, pro kterou má být Sativex indikován. **GW Pharma sice ve své reakci na HZ v souvislosti se závažností spasticity uvedla, že jde o nerelevantní a nevýznamné údaje, ale PA stupně závažnosti spasticity rozlišuje, pro odlišnou formu spasticity jsou kalkulovány odlišné utility a náklady. Nicméně žádná z klinických studií (C06, C10, N10) takové rozdělení pacientů neprováděla, výsledky jsou vždy uvedeny souhrnně pro pacienty se střední a těžkou spasticitou.**

Ústav je toho názoru, že v předložené PA jsou nedostatečně nebo vůbec vysvětleny uvedené tabulky a grafy, což činí analýzu nepřezkoumatelnou, v analýze se objevují chybné, stejně jako odporující si skutečnosti (např. není zcela zřejmé, zda model počítá s pacienty s mírnou formou spasticity či nikoliv), analýza není zpracována konzistentně s názory a požadavky GW Pharma (hodnoty utility jsou vyvozeny ze statisticky nevýznamných výsledků sekundárních cílů a GW Pharma je přitom považuje výsledky sekundárních cílů vždy za orientační). Vychází z údajů, které nejsou ve studii N10 (jakožto jediné klinické studii uvedené jako zdroj informací) uvedeny, aniž by bylo zdůvodněno nebo diskutováno, odkud žadatel čerpal další data (např. utility s rozlišením závažnosti spasticity, pravděpodobnosti přechodu mezi jednotlivými klinickými stavy).

BIA analýzu Ústav považuje za nepřezkoumatelnou, vzhledem k jejím rozporným údajům o počtu pacientů v PA a v BIA, zároveň se Ústav domnívá, stejně, jako se domnívá v PA, že BIA počítala také s pacienty, kteří měli mírnou formu spasticity. Zároveň Ústav vidí rozpor mezi v BIA předpokládanou compliance 80% a údajem v N10, kdy kvůli non-compliance po 4 týdnech odstoupilo 5% pacientů, v následujících 12 týdnech odstoupila 3% pacientů. Protože v PA nebylo doloženo, na základě jakých informací byly zjištěny některé údaje (počet nových pacientů, výše zachráněných nákladů) a Ústav se domnívá, že BIA počítala také s pacienty s mírnou formou spasticity, Ústav předložený dopad na rozpočet přepočítal a vyčíslil předpokládaný dopad na rozpočet pro pacienty se středně těžkou a těžkou formou spasticity následovně:

Rok 2012	podle PA a BIA	podle PA a N10
Střední forma spasticity	972 pacientů	
Závažná forma spasticity	648 pacientů	
Celkem pacientů	1.620 pacientů	
Průnik na trh	30%	
Pacienti vhodní pro Sativex	37.5%	
Počet pacientů pro léčbu	183 pacientů	
Navržená úhrada za ODTD	389,82Kč	
Celkem náklady za 30 dnů	2.140.111,80 Kč	
Počet pacientů - respondentů	86 pacientů	
Počet non-compliance	20%	5%
Počet non-compliance v 114 dnu	0	3% (3 pacienti)
Počet pacientů (odečtena non-compliance)	69	79
Celkem náklady za 335 dnů	9.010.689,30 Kč	10.414.820 Kč
Celkem roční náklady	11.150.801 Kč	12.554.931 Kč
Celkem náklad/ 1 rok/ 1pacient- respondér	161.605,81 Kč	158.923,17 Kč

Ústav došel k dopadu na rozpočet pro rok 2012 ve výši 11.150.801 Kč (podle údajů PA) až 12.554.931 Kč (podle PA a N10). Při svých výpočtech Ústav počítal pouze s náklady na léčivý přípravek Sativex při žadatelem navržené výši úhrady 13.156,50 Kč za balení.

Na základě uvedeného Ústav shledal předloženou farmakoekonomickou analýzu za nedostatečnou.

Podmínky úhrady

Návrh žadatele

Dne **14.3.2012** žadatel požádal o změnu podání a žádal podmínky úhrady ve znění:

P:

Sativex oromucosal spray je indikován jako přídavná léčba ke zlepšení symptomů u pacientů se středně těžkou až těžkou spasticitou (hodnota vyšší než 5 na numerické škále spasticity) způsobenou roztroušenou sklerózou, kteří nedostatečně reagovali na alespoň dvě linie perorální léčby. Kontrola účinnosti hrazené léčby léčivým přípravkem Sativex následuje vždy po 4 týdnech od zahájení léčby, a pokud nedojde k dostatečné terapeutické odpovědi (klinicky významné zlepšení symptomů souvisejících se spasticitou vyjádřené alespoň 20% poklesem na numerické škále po 4 týdnech léčby ve srovnání s výchozí hodnotou), není další léčba léčivým přípravkem Sativex hrazena.

- Stanovisko Ústavu:

Ústav nestanovil podmínky úhrady, protože nebyla stanovena základní úhrada.

Navržené podmínky úhrady vychází ze studie N10. Právě v této studii byla zkušební doba **nerandomizované fáze 4týdny**, kdy pacienti, kteří nedosáhli zlepšení na NRS o 20% oproti stavu na začátku terapie, nebyli dále léčeni. Z nově navržených podmínek vyplývá, že zkušební čtyřtýdenní terapie, po které v léčbě v N10 pokračovalo dále jen 42% pacientů, má být hrazena v rámci veřejného zdravotního pojištění.

Vzhledem k době trvání klinické studie N10 (po zkušebním období 12 týdnů), ze které navržené podmínky vychází, není zřejmé, zda by měla být terapie po 12 týdnech ukončena a pokud by pacienti pokračovali, na základě jakých hodnocení efektivity léčby a po jak dlouhou dobu by to mělo být.

Ze studie N10 byli vyloučeni pacienti, jež mohou mít onemocnění nebo poruchu, která imituje spasticitu. Tyto skutečnosti nebyly do návrhu podmínek úhrady zahrnuty.

V podmínkách úhrady není uvedeno, zda existuje skupina nemocných s nějakou komorbiditou, které nebude lék hrazen.

K výroku I.

Ústav léčivů přípravek

Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

na základě ustanovení § 15 odst. 7 písm. e) v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění a dle vyhlášky č. 384/2007 Sb. ve znění pozdějších předpisů **nezařazuje do žádné referenční skupiny,**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením §39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění a konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi (viz část terapeutická zaměnitelnost) neodpovídá žádné skupině léčivých přípravků v zásadě terapeuticky zaměnitelných s obdobnou nebo blízkou účinností a bezpečností a s obdobným klinickým využitím (dále jen "referenční skupina"), tak jak jsou stanoveny vyhláškou Ministerstva zdravotnictví ČR č. 384/2007 Sb., o seznamu referenčních skupin ve znění pozdějších předpisů, a proto přípravek SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY, doplněk názvu ORM SPR 3X10ML, kód SÚKL 0177555 nezařazuje do žádné referenční skupiny.

na základě ustanovení § 15 odst. 6 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění tomuto léčivému přípravku **nestanovuje úhradu ze zdravotního pojištění**

Žadatel navrhoval stanovit předmětnému přípravku základní úhradu ve výši 389,80 Kč za ODTD. Ústav posoudil předložené klinické studie, především studii N10, ze které vychází analýza nákladové efektivity a došel k závěru, že účinnost přípravku SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY není dostatečně prokázána.

Ve studii N10 byl v iniciační 4 týdenní fázi podáván všem pacientům Sativex bez provedení randomizace a kontroly oproti placebo. V následující 12-ti týdenní fázi došlo ke zlepšení ve větvi Sativex o 0,83 bodu oproti větvi s placebem. Tento výsledek byl statisticky významný ($p=0,0002$), ale není klinicky významný. Podle stanoviska SNIL se za klinicky významný efekt považuje zlepšení o 2-3 body NRS.

Ve studii C06 byli pacienti randomizováni a účinnost Sativexu byla kontrolována placebem již od počátku studie. Sativex byl o 0,52 bodu NRS účinnější než placebo, $p=0,048$. Efekt byl tedy opět statisticky významný, ale nikoli klinicky významný.

Ve studii C10, kde randomizace a kontrola placebem byla rovněž od počátku studie, došlo ke zlepšení o 0,23 bodu ve prospěch Sativex ($p = 0,219$), tento výsledek ale nebyl statisticky významný.

Ústav tedy konstatuje, že v klinických studiích, kde byl pozorován statisticky významně lepší efekt Sativexu v porovnání s placebem, nebyl tento rozdíl natolik odlišný, aby mohl být považován zároveň za klinicky významný. Podle ustanovení §15 odst. 6 písm. e) zákona o veřejném zdravotním pojištění se terapeutickou účinností rozumí „schopnost vyvolávat žádoucí účinek s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely i v podmínkách běžné klinické praxe“. Pokud tedy nebylo prokázáno klinicky významné zlepšení, nelze ani účinnost přípravku v podmínkách běžné klinické praxe považovat za dostatečně prokázanou pro účely stanovení úhrady.

Ústav má rovněž výhrady k předloženým analýzám nákladové efektivity a dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění. Analýza nákladové efektivity je koncipována jako cost-utility-analysis, která na straně outcomes počítá s výsledkem hodnocení kvality života pomocí EQ-5D dotazníku. **Zlepšení kvality života u pacientů užívajících Sativex ale nebylo ve studii N10 statisticky významné proti placebu.** Kromě tohoto má k předložené analýze Ústav i další výhrady (např. jsou zkráceny náklady vlivem započtení nákladů i na mírnou formu spasticity a nejistotou ohledně snížení dávek standardní terapie u pacientů léčených Sativexem), které jsou detailněji popsány v části „hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“ tohoto rozhodnutí.

K výroku II.

na základě ustanovení § 66 odst. 1 písm. g) správního řádu Ústav zastavuje správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění v části stanovení maximální ceny léčivého přípravku

Název léčivého přípravku	Doplňek názvu	Kód SÚKL
SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY	ORM SPR 3X10ML	0177555

Žadatel navrhoval pro léčivý přípravek SATIVEX OROMUCOSAL SPRAY ORM SPR 3X10ML, kód SÚKL 177555 maximální cenu ve výši 13 156,50 Kč.

V souladu s ustanovením části II odst. 1 věty čtvrté Cenového předpisu Ministerstva zdravotnictví 1/2012/FAR ze dne 12. prosince 2011 léčivé přípravky, které lze používat při ústavní i ambulantní péči, a které pro ambulantní péči nemají stanovenou úhradu, regulaci ceny původce ani obchodní přírázky nepodléhají. Ve výroku č. I Ústav předmětnému přípravku nestanovil výši a podmínky úhrady, tudíž tento přípravek dle výše uvedeného ustanovení cenového předpisu nepodléhá regulaci ceny původce. Z ustanovení § 15 odst. 7 písm. d) a § 39a odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění vyplývá, že Ústav rozhoduje o maximálních cenách léčivých přípravků, které podléhají cenové regulaci dle výše uvedeného cenového předpisu. Z tohoto důvodu se tedy žádost stala v části stanovení maximální ceny přípravku bezpředmětnou, a proto Ústav v této části v souladu s ustanovením §66 odst. 1 písm. g) správního řádu řízení zastavil.

Ústav dále v rámci předmětného správního řízení posuzoval, zda v tomto případě nejsou splněny podmínky pro vyloučení odkladného účinku podaných odvolání ve smyslu ustanovení § 85 odst. 2 správního řádu. Podmínkami stanovenými předmětným ustanovením pro vyloučení odkladného účinku podaného odvolání je naléhavý veřejný zájem, vážná újma účastníka, popř. žádost účastníka, pokud tím nevznikne újma jiným účastníkům a nebrání tomu veřejný zájem.

V tomto případě se z důkazů obsažených ve správním spise nepodává, že by vyloučení odkladného účinku naléhavě vyžadoval veřejný zájem, nebo že by některému z účastníků hrozila vážná újma. Ústav při zvážení možnosti vyloučit odkladný účinek vycházel zejména z následujících skutečností. V případě vyloučení odkladného účinku by nastala předběžná vykonatelnost rozhodnutí Ústavu a subjekty práva by se jím, jakožto předběžně vykonatelným byli nuceni řídit. Předběžná vykonatelnost rozhodnutí způsobená vyloučením odkladného účinku odvolání však současně znamená, že toto rozhodnutí je stále možno napadnout řádným odvoláním a domáhat se zrušení a nového rozhodnutí. V případě zrušení rozhodnutí, které by obsahovalo výrok o vyloučení odkladného účinku, a bylo by tedy předběžně vykonatelné, v odvolacím řízení by se Ústav tímto postupem vystavoval značnému riziku žalob na náhradu škody způsobenou nesprávným úředním postupem od účastníků řízení, kteří se předběžně vykonatelným rozhodnutím řídili, a v důsledku toho jim vznikla škoda.

Ústav současně bere v úvahu zájem pacientů, kdy v případě předběžně vykonatelnosti předmětného rozhodnutí by byli v značné nejistotě ohledně délky hrazené terapie. Kdy z pohledu jak pacientů tak potažmo i z důvodu efektivního nakládání s prostředky zdravotního pojištění není ve veřejném zájmu, aby byla zahájena terapie hrazená z veřejného zdravotního pojištění na základě vyloučení odkladného účinku odvolání a posléze na základě vydání případného zrušujícího rozhodnutí nadřízeného orgánu toto hrazení bylo dále pozastaveno. Je zřejmé, že přerušení nebo předčasné ukončení terapie by nemělo odpovídající efekt na zdravotní stav, nevedlo by k očekávanému výsledku farmakoterapie a v konečném důsledku by se jednalo o neúčelné vynakládání prostředků z veřejných rozpočtů, neboť prostředky vynaložené na částečnou terapii by nepřinesly očekávaný efekt.

Vzhledem k těmto skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích rozhodnutí.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu, u Státního ústavu pro kontrolu léčiv odvolání, a to ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

Mgr. Helena Katzerová v.r.
Vedoucí oddělení statistiky a analýz
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Toto rozhodnutí nabylo právní moci dnem 24.12.2012.
Vyhотовeno dne 15.1.2013

Za správnost : Lenka Vtípilová