

p. dyr. A. Buzińska
23.12.14 z y. Nawada

załącznik nr 1 do Zarządzenia
Prezesa AOTM nr 18/2012

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych
Sekretariat

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM: - 23

Numer:	BIP – 237, analiza AOTM-OT-4350-41/2014	lp. z kontr.wpl. 6965
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Esmya (octanu uliprystalu), tabletki 5 mg, opakowanie 28 tabl., EAN 5909990958436 we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia	

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

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

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

1. **Deklaracja konfliktu interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej
Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Ewa Bocheńska-Pawlak

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

Esmya (octanu uliprystalu), tabletki 5 mg, opakowanie 28 tabl., EAN 5909990958436
we wskazaniu: leczenie przedoperacyjne umiarkowanych i ciężkich objawów mięśniaków macicy występujących u kobiet dorosłych w wieku rozrodczym do 40 roku życia

Czego dotyczy DKI:

- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członek Rady Przejrzystości w dniu,
- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,
- Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,

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

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

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

Moll

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

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

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

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

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

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

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

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

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

Ja poniżej podpisana Ewa Bocheńska-Pawlak jestem Dyrektorem ds. Sprzedaży i Marketingu w firmie Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o., która wraz z wnioskodawcą wchodzi w skład grupy kapitałowej Gedeon Richter.

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



Data składania i podpis osoby składającej DK1

Warszawa, dnia 23.12.2014 r. Ewa Bocheńska-Pawlak

⁴ niepotrzebne skreślić

Część B

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

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI nie dotyczy



2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.1.2 i Strona 27 (punkt 1)	<p><i>Dotyczy wyboru komparatorów</i></p> <p>Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych¹ żaden lek nie jest obecnie finansowany w Polsce specyficznie w leczeniu mięśniaków macicy w okresie przedoperacyjnym.</p> <p>Do leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy oprócz octanu uliprystalu (Esmya®) zarejestrowane są w Polsce jedynie analogi gonadoliberyny (leuprorelina, goserelina, tryptorelina).^{2,3,4,5}</p> <p>Lekami refundowanymi w Polsce, które mogą mieć zastosowanie w łagodzeniu objawów mięśniaków macicy (ból, krwawienia) są: leki z grupy NLPZ (diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, naproksen), kwas traneksamowy, progesteron.</p> <p>W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych nie odnaleziono wiarygodnych danych, że leki zalecane w leczeniu obfitych krwawień związanych z mięśniakami (m.in. kwas traneksamowy, NLPZ, progestageny, wkładki wewnątrzmaciczne zawierające lewonorgestrel (LNG-IUS), złożone doustne tabletki antykoncepcyjne) są skuteczne również w redukcji wielkości mięśniaków lub macicy. Oznacza to, że powyższe leki nie spełniają celu leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy, którym jest <u>zmniejszenie wielkości mięśniaków oraz macicy</u>, a także intensywności krwawienia z macicy przed operacją, co może mieć wpływ na zmianę kwalifikacji operacyjnej (z radykalnej – histerektomii, na oszczędzającą - miomektomię), a co za tym idzie – zachowanie płodności pacjentki.</p> <p>Ponadto pacjentki z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy zakwalifikowane do leczenia operacyjnego, zazwyczaj stosowały wcześniej leczenie farmakologiczne z ograniczonym efektem. W przypadku pacjentek z ciężkimi objawami, u których wcześniejsze leczenie farmakologiczne nie przyniosło oczekiwanego efektu, następnym krokiem jest przeprowadzenie operacji, a Esmya® lub analogi GnRH mogą być rozważone u tych pacjentek jako leczenie przedoperacyjne.</p> <p>Zdaniem autorów, biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w analizie klinicznej interwencjami porównawczymi dla octanu uliprystalu (Esmya®) powinny być analogi GnRH, w szczególności leuprorelina ze względu możliwość porównania <i>head-to-head</i>. Analogi GnRH jako jedyne, oprócz octanu uliprystalu, są zarejestrowane w Polsce do leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy.</p> <p>Inne leki prezentowane w Stanowisku Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauz⁶ oraz wytycznych praktyki klinicznej instytucji zagranicznych (wytyczne francuskie z 2012 r.⁷, American Association of Gynecologic Laparoscopists z 2012 r.⁸, American College of Obstetricians and Gynecologists z 2008 r.⁹, National Institute for Health and Care Excellence 2007 r.¹⁰) są skuteczne jedynie w zmniejszaniu obfitych krwawień związanych z mięśniakami macicy. Nie odnaleziono wiarygodnych danych świadczących o ich skuteczności w redukcji wielkości mięśniaków. Oznacza to, że powyższe leki nie spełniają celu leczenia przedoperacyjnego mięśniaków macicy, którym jest zmniejszenie wielkości mięśniaków oraz macicy, a także intensywności krwawienia z macicy przed operacją, co może mieć wpływ na zmianę kwalifikacji operacyjnej (z radykalnej – histerektomii, na oszczędzającą - miomektomię), a co za tym idzie – zachowanie płodności pacjentki.</p> <p>Ponadto w przytoczonym przez autorów Analizy Weryfikacyjnej przeglądzie systematycznym Kanadyjskiej Agencji HTA z 2013 (str 22 AWA), mimo przyjęcia jako interwencji porównawczych dla octanu uliprystalu „wszystkich dostępnych interwencji farmakologicznych oraz metod inwazyjnych wykorzystywanych w leczeniu mięśniaków macicy”, odnaleziono i zakwalifikowano do przeglądu wyłącznie raporty prezentujące</p>

Moc

	<p>dane z dwóch badań RCT octanu uliprystalu (PEARL I i PEARL II). Natomiast nie podjęto się przeprowadzenia porównań pośrednich z innymi lekami stosowanymi w zmniejszaniu nadmiernych krwawień z macicy. Może to oznaczać, że autorzy powyższego przeglądu uznali, że leuprorelina jest właściwym i wystarczającym komparatorem dla octanu uliprystalu.</p>
Strona 28 (punkt 2) i Strona 45	<p><i>Dotyczy wpływu leku Esmya na wybór typu operacji</i></p> <p>Ze względu na arbitralne i subiektywne założenia autorów Analizy Weryfikacyjnej prosimy o ponowną weryfikację QALY i ICUR. Prosimy o uwzględnienie następujących wyjaśnień.</p> <p>Wpływ leczenia na rodzaj operacji nie był oceniony jako zaplanowany punkt końcowy badania a obserwowane różnice nie są istotne statystycznie. Należy mieć jednak na uwadze, że decyzje terapeutyczne o zakresie i typie zabiegu podejmuje ekspert kliniczny biorąc pod uwagę przede wszystkim rozmiar mięśniaków, a także występowanie anemii (wynikającej z obfitych krwawień). W badaniach PEARL dowiedziono, że preparat Esmya[®] pozwala na zmniejszenie rozmiaru mięśniaków oraz zmniejszenie krwawień. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego „Korzyści kliniczne leczenia za pomocą UPA przed planowanym zabiegiem operacyjnym obejmują: wyprowadzenie pacjentki z anemii, zmniejszenie śródoperacyjnej utraty krwi, ułatwienie przeprowadzenia miomektomii zamiast wycięcia macicy, laparoskopii zamiast laparotomii oraz jednoczesowej miomektomii histeroskopowej.”¹¹ Wyniki ankiety wskazują, że choć udział poszczególnych typów zabiegów różni się pomiędzy ekspertami to udzielone odpowiedzi sugerują, iż zmniejszenie nasilenia objawów pozwala na przeprowadzenie operacji o mniejszym zakresie.</p> <p>Tym samym uzależnienie w modelu ekonomicznym typu operacji od objawów klinicznych wydaje się uzasadnione. Należy się spodziewać, że w przypadku zmniejszenia nasilenia objawów decyzje terapeutyczne zmienią się zgodnie z opinią ekspertów klinicznych.</p>
Strona 45	<p><i>Dotyczy horyzontu analizy</i></p> <p>Efektom histerektomii jest utrata płodności, co obniża użyteczność stanu zdrowia (jakość życia) kobiet w wieku rozrodczym. Zgodnie z założeniami czas oczekiwania na operację (miomektomię lub histerektomię) jest inny dla ocenianej interwencji i komparatora zarówno w analizie ekonomicznej wnioskodawcy jak i w analizie własnej AOTM. Wpływa to na przesunięcie w czasie pierwszej operacji a także ewentualnych reoperacji w ramieniu preparatu Esmya[®]. Biorąc pod uwagę powyższe wydaje się więc uzasadnione pokazanie efektów wpływu opóźnienia operacji i ewentualnych reoperacji na wyniki analizy w horyzoncie do wystąpienia menopauzy, czyli momentu do którego istnieje ryzyko konieczności powtórzenia zabiegu.</p>
Strona 45	<p><i>Dotyczy czasu podawania leków</i></p> <p>Na czas oczekiwania na zabieg wpływa funkcjonowanie służby zdrowia, ale także skłonność pacjentki do podjęcia decyzji o zabiegu. Należy mieć na uwadze, że część zabiegów operacyjnych (histerektomie) wiążą się z utratą płodności.</p> <p>Ze względu na trudność oceny czasu niezbędnego do podjęcia decyzji o zabiegu przez pacjentkę oraz czasu od skierowania do operacji w ośrodkach zdrowia podjęto decyzję o przeprowadzeniu ankiety wśród ekspertów klinicznych. Eksperti kliniczni wskazali, że czas oczekiwania na zabieg waha się w przedziale od 1,5 do 4 miesięcy. Do scenariusza podstawowego wybrano wartość 3 miesięcy (mediana).</p> <p>Należy podkreślić, że żaden z ekspertów nie wskazał, że czas oczekiwania wynosi 1 miesiąc (jak założył analityk AOTM). Wydaje się, że taka skrajna wartość nie powinna być wartością wykorzystywaną w scenariuszu podstawowym, a ewentualnie stanowić scenariusz analizy wrażliwości. Można się spodziewać, że czas oczekiwania wynoszący 1 miesiąc dotyczy tylko niewielkiego odsetka kobiet.</p> <p>Wnioskowanie o efektywności kosztowej preparatu Esmya[®] w całej</p>

Mał

wnioskowanej populacji na podstawie wyników dla niewielkiego odsetka kobiet wydaje się mało wiarygodne.

Podsumowując arbitralne założenie, że pacjentki oczekują 1 miesiąc na zabieg wydaje się odbiegać od rzeczywistej praktyki, którą opisują eksperci kliniczni wpływając na wiarygodność oszacowań.

Wątpliwości budzi również arbitralne założenie, że czas leczenia preparatem Esmya® w analizie własnej AOTM będzie wynosił 3 miesiące. **Wnioskodawca wnioskuje o refundację zgodnie ze wskazaniem Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). ChPL wskazuje na możliwość przedłużenia leczenia o kolejny cykl.** Należy się spodziewać, że część pacjentek będzie kontynuowała leczenie z uwagi na pozytywne rezultaty terapii. Aby określić ten odsetek w analizie wnioskodawcy posłużono się wynikami badania klinicznego o wysokiej jakości, gdyż nie zidentyfikowano innego wiarygodnego źródła danych. Zmiany tego założenia w analizie własnej AOTM nie poparto żadnym wiarygodnym źródłem danych, które wskazywałoby, że pacjentki będą stosowały preparat Esmya® tylko przez 1 cykl (3 miesiące). Zmiana na arbitralne założenie, gdy dostępne jest wiarygodne źródło danych wydaje się być nieuzasadniona szczególnie w scenariuszu, podstawowym.

Podsumowując wydaje się, że wszystkie założenia zmienione w scenariuszu własnym AOTM są konserwatywne lub skrajnie konserwatywne (działające na niekorzyść ocenianej technologii medycznej). Dodatkowo wątpliwości budzi zmiana niektórych założeń przyjętych na podstawie danych z badań klinicznych lub opinii ekspertów klinicznych na założenia arbitralne.

Dotyczy różnicy między liczbą kobiet kwalifikujących się do leczenia operacyjnego mięśniaków macicy, a liczbą kobiet leczonych operacyjnie

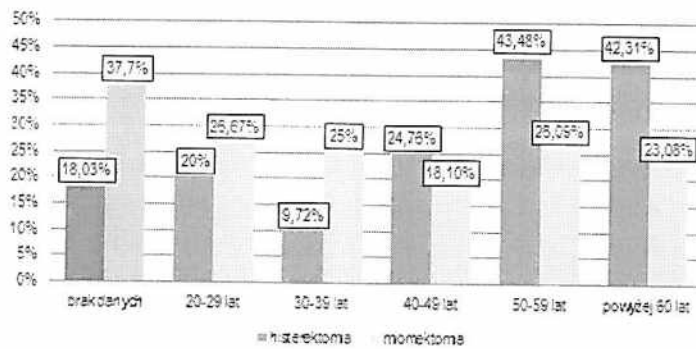
Zgodnie z wynikami polskiego badania ankietowego „Walczymy o kobiecość”¹², dotyczącego kobiet ze zdiagnozowanymi mięśniakami macicy, różnica między odsetkiem kobiet, którym proponowano leczenie operacyjne, a które przeszły operację nie jest znaczna. W grupie kobiet w wieku 20-29 lat z mięśniakami macicy histerektomię zaproponowano 20% kobiet (Ryc. 1), a operację przeszło 16,7% z nich (Ryc. 2). W grupie kobiet w wieku 30-39 lat odsetek kobiet, którym proponowano histerektomię wyniósł 9,72%, a operację przeszło 6,2% kobiet. Oznacza to, że w grupie kobiet w wieku 20-29 lat histerektomii nie przeszło ok. 17% kobiet, którym proponowano ten rodzaj operacji, a w grupie kobiet w wieku 30-39 lat operacji nie przeszło ok. 36% kobiet, którym proponowano histerektomię. Średni odsetek kobiet w wieku 20-39 lat rezygnujących z histerektomii, zgodnie z wynikami badania, wynosi ok 26%.

Rozdział 5.3.2

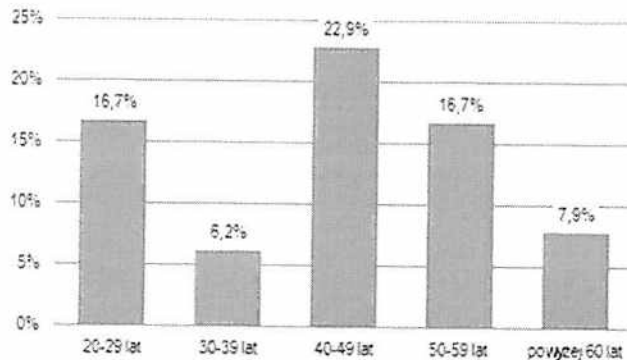
W przypadku miomektomii wydaje się bardzo prawdopodobne, że odsetek kobiet rezygnujących z operacji jest niższy niż w przypadku histerektomii. Co oznacza, że odsetek kobiet rezygnujących z miomektomii bądź histerektomii będzie niższy niż 26%. Przyjmując, że średni odsetek kobiet rezygnujących z leczenia operacyjnego mięśniaków macicy wynosi 26%, populacja docelowa w dla leku Esmya będzie wynosić 11 923 kobiet w scenariuszu podstawowym i minimalnym oraz 15 121 w scenariuszu maksymalnym Analizy wpływu na budżet. Co oznacza, że całkowite koszty inkrementalne dla NFZ leczenia pacjentek z umiarkowanymi do ciężkich objawami mięśniaków macicy po objęciu refundacją leku Esmya będą wyższe maksymalnie ok. 26% w stosunku do przedstawionych w Analizie.

skoch

Ryc. 1. Proponowanie zabiegu histerektomii i miomektomii w różnych grupach wiekowych pacjentek.¹²



Ryc. 2. Odsetek kobiet poddanych zabiegowi histerektomii w zależności od wieku pacjentki.¹²



Dotyczy oszacowań Agencji co do wielkości populacji docelowej

Zgodnie z obliczeniami analityków Agencji w Polsce jest 16 366 308 kobiet w wieku 19-40 lat (dane GUS). Analizując to samo źródło co Agencja otrzymaliśmy inną liczbę kobiet, a dokładnie 6 319 977 kobiet w wieku 19-40 lat, co biorąc pod uwagę populację Polski wynoszącą ok. 38,5 mln osób wydaje się bardziej rzeczywiste.

Dla tych samych założeń dotyczących chorobowości objawowych mięśniaków macicy oraz odsetka kobiet z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków, które przyjęła Agencja, liczba kobiet z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy wyniosła 379 199 kobiet. Wartość ta znacznie różni się od oszacowania Agencji wynoszącego 981 987 kobiet.

Warto nadmienić, że nie jest pewne czy wszystkie pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy kwalifikują się do leczenia operacyjnego, a tym samym czy będzie można u nich zastosować leczenie przedoperacyjne lekiem Esmya. Zgodnie ze Statystykami JGP maksymalna liczba kobiet w wieku od 18 do 40 r.ż., które poddawane są leczeniu operacyjnemu mięśniaków macicy w roku wynosi ok. 11 189 kobiet, co stanowi ok. 3% populacji pacjentek z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy obliczonej zgodnie z założeniami Agencji. Może to świadczyć o tym, że nie wszystkie pacjentki z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy kwalifikowane są do leczenia operacyjnego, czyli populacja ta nie stanowi populacji docelowej dla leku Esmya.

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

¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.71)

<http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-22-pazdziernika-2014-r>.

² Charakterystyka Produktu Leczniczego Zoladex®

³ Charakterystyka Produktów Leczniczych Lucrin Depot®, 3 75 mg, 11,25 mg

Moll

- ⁴ Charakterystyka Produktów Leczniczych Lucrin PDS[®], 3 75 mg, 11,25 mg
- ⁵ Charakterystyka Produktów Leczniczych Decapeptyl Depot[®], Diphereline SR 3,75[®]
- ⁶ Stanowisko Zespołu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Menopauzy i Andropauzy na temat farmakologicznych metod leczenia mięśniaków macicy. *Przegląd Menopauzalny* 2012;2:73–80.
- ⁷ Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun J-L, De Jesus I. Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012;165:156-64.
- ⁸ AAGL Practice Report: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Submucous Leiomyomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 2012;19:152-71.
- ⁹ American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas. *Obstet Gynecol.* 2008;112(2 Pt 1):387-400.
- ¹⁰ National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Heavy Menstrual Bleeding. NICE Clinical Guidelines, No. 44. <http://www.nice.org.uk/cg44> [dostęp 15.11.2013]
- ¹¹ Woźniak S, Szkodziak P, Czuczwar P, Woźniakowska E, Paszkowski M, Milart P, Paszkowski T. Efekt leczenia objawowych mięśniaków macicy przy użyciu octanu ulipristalu w obserwacji 12-miesięcznej. *Przegląd Menopauzalny* 2014; 18(1): 1-4.
- ¹² „Walczymy o kobiecość” Badanie kwestionariuszowe kobiet, u których zdiagnozowano mięśniaki macicy. INSE research

Moll

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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

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

Phol