

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	AOTMiT-OT-4350-2/2015
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Menopur (menotropina) w leczeniu braku owulacji (w tym również zespół policystycznych jajników), u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu cytrynianu klomifenu, oraz w stymulacji rozwoju pęcherzykowego u kobiet z hipogonadyzmem hipogonadotropowym

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

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

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

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

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

.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

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

-dotyczącego:

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

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

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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

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

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

.....
.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/ły odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Wojciech Raczynski
Członek Zarządu
Ferring Pharmaceuticals Poland Sp. z o.o.

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3.2., str. 24	Liczba analityków dokonujących selekcji została wskazana w rozdziale 8.2 analizy: <i>Selekcji dokonało niezależnie dwóch analityków. W przypadku braku zgodności decyzje podejmowane były z udziałem trzeciego analityka na drodze konsensusu.</i>
Rozdział 3.3.2., str. 29	<p>Jak wskazano w AWA zapis w ChPL dla produktu Menopur® nie jest w pełni precyzyjny w związku z czym przyjęto najbardziej konserwatywne podejście obciążone najmniejszym ryzykiem błędu.</p> <p>Zgodnie z projektem badania kobiety, które nie zaszły w ciążę po pierwszym cyklu rozpoczynały terapię w kolejnym. Mając na uwadze, że terapie w drugim cyklu w grupie badanej rozpoczęło 14 kobiet a w pierwszym cyklu u 4 kobiet nie udało się uzyskać owulacji, wskazuje to, że w drugim cyklu brały udział 2 grupy kobiet:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kobiety u których udało się uzyskać owulacji ale nie zaszły w ciążę• Kobiety u których nie udało się uzyskać owulacji w związku z czym nie zaszły w ciążę. <p>Niezależnie od sposobu definiowania zaleceń odnośnie dawkowania z ChPL co najmniej 1 ze wskazanych grup powinna mieć zwiększoną dawkę leku.</p>
Rozdział 3.3.2., str. 30	Brak informacji o poziomie hormonu anty-Mullerowskiego może stanowić pewne ograniczenie przedstawionych wyników, jednak nie jest to kluczowe kryterium, ponieważ decyzja o podjęciu leczenia nie jest podejmowana wyłącznie w oparciu o wyniki tego parametru. W badaniach przedstawiono liczne parametry kliniczne uzasadniające zasadność zastosowania ocenianej interwencji np. stężenie FSH, LH, estradiolu, średnia liczba pęcherzyków antralnych o wielkości 2 mm.
Rozdział 3.4, str. 39	<p>Część dotycząca skuteczności menotropiny w populacji chorych z hipogonadyzmem hipogondotropowym:</p> <p>Należy mieć na uwadze, że pierwszorzędnym punktem końcowym ocenianym w uwzględnionym badaniu był współczynnik owulacji, dla którego nie wykazano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p> <p>Według analityków należy z ostrożnością traktować wyniki dotyczące częstości występowania ciąż, ponieważ na te punkty końcowe mogą potencjalnie wpływać czynniki zakłócające, tj. czynnik męski niepłodności czy styl życia chorej. Ponadto dla wskazanych w AWA punktów końcowych występowanie ciąży jedнопłodowej i wskaźnik urodzeń żywych dla których wykazano różnicę pomiędzy grupami, jedynie wartość parametru RD wykazywała na taką różnicę, natomiast wartość przedziału ufności dla OR wskazywała na brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami.</p> <p>Część dotycząca bezpieczeństwa menotropiny w populacji chorych z brakiem owulacji, u których nie uzyskano pozytywnej reakcji po leczeniu cytrynianem klomifenu:</p> <p>Podkreślenia wymaga fakt, iż dla punktów końcowych OHSS oraz wstrzymanie terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi na leczenie różnica była znamienna statystycznie na korzyść menotropiny. Częstość występowania OHSS była głównym punktem końcowym analizowanym w ramach bezpieczeństwa a w połączeniu z analizą częstości wstrzymywania terapii z powodu nadmiernej odpowiedzi wskazuje że menotropina może zapewniać lepszą kontrolę cyklu w zakresie zdarzeń niepożądanych, wystąpienia których należy w szczególności unikać.</p>

Rozdział 4.4., str. 45	Należy uznać, że sposób obliczania ilości PDD przez Ministerstwo można zweryfikować porównując ceny przedstawione w załączonym do wniosku kalkulatorze z cenami wskazanymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia. Zgodność tych cen weryfikuje poprawność przyjętych w analizie wielkości PDD. W celu zachowania spójności kalkulacji cen i limitów w grupie limitowej z kalkulacjami w analizie autorzy części ekonomicznej i wpływu na budżet przyjęli w obliczeniach koszt za PDD.
Rozdział 4.4., str. 46	W analizie przyjęto, że wskazane przez ekspertów klinicznych dawkowanie leków (określone w ankiecie załączonej do części klinicznej raportu) jest średnim wypadkowym dawkowaniem, uśrednionym dla kolejnych cykli leczenia 611,46 j.m. Wartość ta bowiem przekracza nieznacznie przedziały dla pierwszego cyklu leczenia wskazywane przez ekspertów powołanych przez Agencję (300-600 oraz 450 – 600 j.m.). W związku z powyższym łączne dawki, które chorzy otrzymają w ciągu trzech cykli leczenia nie są zaniżone.
Rozdział 4.5.2., Tabela 29. str. 47	W swoim założeniu konstrukcja grupy limitowej (w tym z odpłatnością ryczałtową) zapewnia identyczny koszt płatnika publicznego za leczenie wszystkimi lekami, które refundowane są w ramach tej samej grupy. Z uwagi na tak działający mechanizm grup limitowych należy przyjąć, że refundacja leku Menopur® we wnioskowanych wskazaniach ma neutralny wpływ na budżet płatnika publicznego (wymiar czysto ekonomicznym). Niewielkie, pomijalne różnice w kosztach terapii związane są przede wszystkim ze sposobem naliczania ryczałtu (stała wielkość dla opakowań do 30 PDD) co w nieznaczny sposób zaburza liniowy koszt za poszczególne opakowania leków w grupie limitowej. Można uznać, że kalkulacja cen progowych dla płatnika publicznego w tym przypadku nie znajduje praktycznego uzasadnienia i nie wnosi, żadnej wartości do wnioskowania dotyczącego opłacalności stosowania poszczególnych terapii. Mając na uwadze powyższe rozważania i odniesienie do perspektywy płatnika publicznego, wskazane w tabeli ceny progowe należy uznać za minimalne, nie natomiast maksymalne. Każda cena powyżej minimalnej wciąż jest ceną progową i ma neutralny wpływ na budżet płatnika.
Rozdział 4.5.4., Tabela 33., str. 51	W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy wykazano ponadto, że rozpoczęcie refundacji menotropiny we wnioskowanych wskazaniach wiąże się z istotną korzyścią ekonomiczną dla pacjentów (korzyść ta została potwierdzona obliczeniami własnymi Agencji). Ustalono, że oszczędność pacjentów będzie równa około 630 tys. PLN rocznie (prawie 1,1 mln PLN zgodnie z obliczeniami Agencji). W związku z powyższym, należałoby wnioskować, że kalkulacja cen dla opakowań leku Menopur® zgodnie z art. 13 ust. 3 Ustawy refundacyjnej ma znaczenie drugorzędne i daje mylący obraz, który może sugerować brak korzyści dla pacjentów i płatnika publicznego wynikający z refundacji menotropiny przy wnioskowanych CZN za opakowanie.
Rozdział 4.6., str. 53	Wskazana w AW zmiana kosztów inkrementalnych w perspektywie NFZ (wzrost o 1 005,3%) następuje w wyniku przyjęcia minimalnego kosztu za PDD folitropiny alfa nie menotropiny. Należy również podkreślić, że operowanie wielkościami procentowymi jest w tym przypadku mylące, bowiem przy niemal identycznych kosztach terapii obydwojoma lekami (koszty przekraczające 1 730 PLN) i koszcie inkrementalnym analizy podstawowej na poziomie 6 PLN mowa jest tu o wzroście kosztu inkrementalnego o około 60 PLN (co stanowi wartość około 3% wartości każdej z terapii). Ponadto sytuacja, w której wspomniany wariant AW miałby rzeczywiste zastosowanie wymagałoby uzyskania przez preparat Gonal 75 100% udziału w sprzedaży tego leku (przy obecnym stabilnym udziale na poziomie 4%) co nie jest w praktyce możliwe.
Rozdział 5.2. Tabela 42., str. 61	Udziały w scenariuszu nowym zostały skalkulowane zgodnie z opinią ekspertów klinicznych. Ostateczny udział menotropiny w rynku został obliczony w oparciu o skalkulowane średnie przejęcie udziałów od komparatorów.
Rozdział 5.2. Tabela 42., str.	Wszelkie parametry, jakie wykorzystano w kalkulacji wielkości populacji mają określone referencje.

61	
----	--

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

2. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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