

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	<wypełnia analityk>
Tytuł:	<wypełnia analityk>

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

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

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

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

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

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto leku Metopirone (metopironum) we wskazaniu zespół Cushinga. Nr: AOTMIT-OT-4351-41/2015

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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

DYREKTOR

Adam Soltan

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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych 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 spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

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

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.

Jestem pełnomocnikiem przedmiotu odpowiedzialnego za product leczniczy Metopirone – Laboratoire HRA Pharma.

Jestem Dyrektorem oraz posiadam udziały w firmie Imed Poland Sp. z o.o., która jest dystrybutorem produktu leczniczego Metopirone.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

DYREKTOR

Data składania i podpis osoby składającej DKJ *Adam Sołtan* 19.08.2016.

⁵ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.5, 3.6, 4, 5, 6, 12	<p>W Analizie weryfikacyjnej w sprawie wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu netto leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: endogenny zespół Cushinga („AWA”) podniesiono, że wnioskodawca błędnie nie wskazał refundowanego komparatora. Jak wskazano w AWA „zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r., poz. 68), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu: choroba Cushinga i zespół Cushinga jest ketokonazol.” W ocenie AOTMiT „zasadny byłby wybór ketokonazolu jako podstawy komparatora dla technologii wnioskowanej” (s. 39 AWA), przy czym produktem leczniczym, do którego odnosi się AWA jest przeciwgrzybiczy produkt leczniczy Ketoconazole Hasco (dla wskazania: choroba Cushinga/zespół Cushinga refundowany off-label).</p> <p>Ketoconazole Hasco nie może jednak stanowić komparatora dla wnioskowanego leku, bowiem pozwolenie na dopuszczenie do obrotu tego leku jest zawieszane decyzją Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych („URPL”). Wydanie decyzji URPL powoduje wystąpienie przesłanek do obligatoryjnego uchylecia decyzji o refundacji Ketoconazole Hasco we wskazaniach zarejestrowanych (tzw. refundacja in-label), co z kolei, zgodnie z własnym stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia, powoduje odpadnięcie podstawy prawnej dla refundacji tego leku w zakresie wskazań odmiennych od zarejestrowanych (tzw. refundacja off-label).</p> <p>Obecny stan prawny w zakresie refundacji musi być przez MZ zmieniony w skutek decyzji URPL jako sprzeczny z decyzją URPL, co powoduje niemożliwość używania przedmiotowego produktu leczniczego bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu jako komparatora dla innych produktów leczniczych, w tym dla Metopirone w postępowaniu refundacyjnym. Decyzja jednego organu administracji musi być respektowana we wszystkich postępowaniach administracyjnych, w tym w postępowaniu refundacyjnym. Stan wyższej konieczności refundacji Ketanonazolu Hasco off-label dla chorych z zespołem Cushinga przestanie obowiązywać z momentem refundacji Metopirone, który nie może być porównywany z lekiem, który nie może być legalnie wprowadzany do obrotu.</p> <p>Z powyższego wynika, że zawieszenie ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Ketoconazole Hasco ma charakter trwały i jest związane z negatywnym profilem bezpieczeństwa tego leku (w tym kontekście nieprawdziwe jest stwierdzenie AOTMiT, jakoby można było przyjąć, że „docelowy poziom sprzedaży ocenianych produktów</p>

DYREKTOR

[Podpis]
Adam Soltan

[ketokonazolu] będzie zbliżony do danych z 2014 r.” - struktura obrotu ketokonazolem nieuchronnie ulegnie zmianie w związku z okolicznościami opisanymi powyżej). Decyzja o objęciu refundacją Metopirone ma natomiast **charakter przyszłościowy** i w związku z tym nie może opierać się na analizach porównawczych przyjmujących jako lek referencyjny produkt leczniczy, który nie może i nie będzie mógł być wprowadzany do obrotu w czasie znacznie przekraczającym czas obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej oraz którego zawieszenie związane jest z niekorzystnym profilem bezpieczeństwa dla pacjentów.

Podsumowując, w związku z ostatecznym zawieszeniem przez Prezesa URPL w dniu 21 marca 2016 r. ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla Ketoconazole Hasco nie może być on używany jako refundowany komparator w postępowaniu refundacyjnym Metopirone. Tym samym stanowisko zawarte w AWA, wymagające porównania Metopirone z Ketoconazole Hasco jest nieprawidłowe i odbiega od aktualnej sytuacji prawnej leku Ketoconazole Hasco.

Szersze wyjaśnienie stanu faktycznego w sprawie jest następujące:

W dniu 11 października 2013 r. Komisja Europejska w drodze Decyzji Wykonawczej C (2013) 6865 dotyczącej, na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE Parlamentu Europejskiego i Rady, pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych stosowanych u ludzi do stosowania doustnego zawierających substancję czynną „ketokonazol” (dalej: „Decyzja Komisji”) nakazała Państwom Członkowskim zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi. Było to związane ze stwierdzeniem niekorzystnego stosunku korzyści do ryzyka dla ketokonazolu stosowanego doustnie u ludzi we wskazaniu leczenia zakażeń grzybiczych.

W dniu 18 października 2013 r., w wykonaniu Decyzji Komisji, na wniosek Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (dalej: „URPL”), Główny Inspektor Farmaceutyczny (dalej: „GIF”) podjął cztery decyzje dotyczące produktów leczniczych zawierających substancję czynną ketokonazol do stosowania doustnego u ludzi, zakazujące wprowadzania ich do obrotu oraz wstrzymujące te produkty w obrocie. Jednym z produktów był Ketoconazole Hasco, podmiot odpowiedzialny: HASCO-LEK, drugim Ketokonazol, podmiot odpowiedzialny: Polfarmex S.A.

Ponieważ w owym czasie prawo polskie nie przewidywało instytucji zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Stąd Prezes URPL zainicjował podjęcie działań najbliższych w skutkach instytucji zawieszenia postanowienia na

DYREKTOR


Adam Soltan

dopuszczenie do obrotu, tj. art. 121a ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. - Prawo farmaceutyczne (j.t. Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271 z późn. zm., dalej: „Prawo farmaceutyczne” lub „PF”).

W dniu 28 listopada 2013 r., na wniosek Ministra Zdrowia, GIF uchylił swoje decyzje wstrzymujące w obrocie Ketokonazol oraz Ketoconazole Hasco. W uzasadnieniu decyzji GIF podał, że przyczyną ich uchyleń jest niepozbowanie możliwości leczenia pacjentów z zespołem Cushinga. Natomiast w dniu 8 czerwca 2015 r. GIF wydał, na wniosek Ministra Zdrowia, decyzję o sygn. GIF-N-ZJP-4360/39-2/ES/13, uchylającą decyzję z dnia 18 października 2013 r. Nr 39/ZW/2013 zakazującą wprowadzania do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco.

Jednak w związku ze zmianą przepisów Prawa farmaceutycznego i wprowadzoną instytucją zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, Prezes URPL nabył z dniem 25 listopada 2013 r. (data wejścia w życie nowelizacji) **uprawnienie do zawieszenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu**. Korzystając z tego uprawnienia w dniu **2 listopada 2015 r.** Prezes URPL wydał decyzję Nr ZRR/DZL/001/2015 o zawieszeniu ważności pozwolenia nr 10454 na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Ketoconazole Hasco, utrzymaną następnie w mocy przez ostateczną decyzję Prezesa URPL z dnia 21 marca 2016 r. Nr UZ/DZL/001/16.

Obecnie:

Zgodnie z art. 33 ust. 1d PF Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej Hasco-Lek S.A. (dalej jako „Hasco-Lek”) nie może wprowadzać do obrotu Ketoconazole Hasco od dnia 21 marca 2016 r.

Ze względu na to, że przyczyny zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Ketoconazole Hasco nie ustaną w przyszłości Decyzja URPL nie zostanie w przyszłości uchylona na podstawie art. 33 ust. 1c PF.

Przyczyny zawieszenia ważności pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Ketoconazole Hasco nie ustaną w przyszłości, gdyż są one związane z profilem bezpieczeństwa tego produktu leczniczego. Ketoconazole Hasco został zarejestrowany we wskazaniach zakażeń grzybiczych. Od dnia 11 października 2013 r. obowiązuje Decyzja Komisji, która nakazuje Państwom Członkowskim zawieszenie krajowych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu doustnych produktów leczniczych dla ludzi zawierających substancję czynną ketokonazol zarejestrowanych dla zakażeń grzybiczych. Jest to związane z negatywnym stosunkiem korzyści do ryzyka stosowania tych produktów leczniczych w zarejestrowanych wskazaniach. Zgodnie z Decyzją Komisji żaden produkt leczniczy zawierający ketoconazole do doustnego stosowania u ludzi we wskazaniach przeciwgrzybiczych nie powinien znajdować się w obrocie w żadnym Państwie Członkowskim.

DYREKTOR



Decyzja URPL stanowi wykonanie Decyzji Komisji.

Profil bezpieczeństwa Ketoconazole Hasco nie może zostać zmieniony. Poprawa negatywnego profilu bezpieczeństwa Ketoconazole Hasco (zob. pkt. 3) wymagałaby zmiany zarejestrowanych wskazań, co jest niemożliwe. Jedynym wskazaniem o pozytywnym stosunku korzyści do ryzyka dla doustnych produktów zawierających ketokonazol do stosowania u ludzi jest zespół Cushinga. Jednak Ketoconazole Hasco nie może zostać w tym wskazaniu zarejestrowany, gdyż od 19 listopada 2014 r. na terenie całej Unii Europejskiej produktem leczniczym dopuszczonym do obrotu we wskazaniu zespół Cushinga jest Ketoconazole HRA (substancja czynna: ketokonazol, tabletki 200 mg, podmiot odpowiedzialny Laboratoire HRA Pharma) (dalej jako „Ketoconazole HRA”). Ketoconazole HRA ma status leku sierociego we wskazaniu zespół Cushinga, co oznacza, że w czasie 10-letniego okresu wyłączności organy państw członkowskich nie mogą zarejestrować w tym wskazaniu innych produktów leczniczych zawierających doustny ketokonazol do stosowania u ludzi. Należy również dodać, że – w celu zapewnienia bezpiecznego i efektywnego użycia Ketoconazole HRA – Laboratoire HRA Pharma wprowadziło plan zarządzania ryzykiem oraz przeprowadziło badania dotyczące bezpieczeństwa po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie tego leku do obrotu.

Wydanie Decyzji URPL oznacza brak możliwości wprowadzania do obrotu produktu. Skoro zaś Ketoconazole Hasco nie może być w obrocie, powoduje wystąpienie przesłanek do obligatoryjnego uchylecia decyzji o refundacji Ketoconazole Hasco we wskazaniach zarejestrowanych (tzw. refundacja in-label) wobec niedostępności produktu, co z kolei, zgodnie z własnym stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia, powoduje odpadnięcie podstawy prawnej dla refundacji tego leku w zakresie wskazań odmiennych od zarejestrowanych (tzw. refundacja off-label), jako, że decyzja z art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 345 z późn. zm.) (dalej jako „ustawa refundacyjna”) ustawy refundacyjnej nie może istnieć samodzielnie. Odpadła więc także podstawa prawna refundacji Ketoconazole Hasco we wskazaniach odmiennych do stosowania (off-label), tj. zespole Cushinga i chorobie Cushinga.

Względy bezpieczeństwa odnoszące się do Ketoconazole Hasco, potwierdzone Decyzją Komisji oraz Decyzją URPL, stanowią zaś zmaterializowanie się przesłanki uchylecia decyzji o objęciu refundacją tego leku z powodu „ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego” – zgodnie z art. 33 ust. 1 pkt 2 ustawy refundacyjnej. Minister Zdrowia ma obowiązek podjęcia takiej decyzji, gdyż przepis ten nie pozostawia mu w tym zakresie swobody decyzyjnej („Minister ... uchyla...”).

DYREKTOR


Adam Soltan

Z praktyki Ministra Zdrowia wynika natomiast jednoznacznie, że decyzja o objęciu refundacją poza wskazaniami do stosowania (tzw. refundacja off-label) może funkcjonować w obrocie prawnym jedynie gdy istnieje decyzja o refundacji danego produktu leczniczego we wskazaniach zarejestrowanych (tzw. refundacja in-label). Tym samym wykazany powyżej obowiązek uchylenia decyzji o refundacji Ketoconazole Hasco in-label skutkuje automatyczną utratą podstawy prawnej dla refundacji Ketoconazole Hasco off-label, tj. decyzji Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2016 r. (PLR.4600.290.2016.100.KB), wydanej na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy refundacyjnej. Również z tego względu status Ketoconazole Hasco jako refundowanego komparatora jest nieuzasadniony.

Według danych aktualnych na dzień składania formularza uwag, tabela nr 19; Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA, powinna zawierać poniższe dane:

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Indywidualne decyzje	Nie
Belgia	brak danych	brak danych	brak danych
Bułgaria	brak danych	brak danych	brak danych
Chorwacja	brak danych	brak danych	brak danych
Cypr	brak danych	brak danych	brak danych
Czechy	brak danych	brak danych	brak danych
Dania	100%	Indywidualne decyzje	Nie
Estonia	brak danych	brak danych	brak danych
Finlandia	100%	Lek szpitalny	Nie
Francja	100%	Lek szpitalny	Nie
Grecja	brak danych	brak danych	brak danych
Hiszpania	100%	Bez ograniczeń	Nie
Holandia	100%	Bez ograniczeń	Nie
Irlandia	brak danych	brak danych	brak danych
Islandia	brak danych	brak danych	brak danych
Liechtenstein	brak danych	brak danych	brak danych
Litwa	brak danych	brak danych	brak danych
Luksemburg	brak danych	brak danych	brak danych
Łotwa	brak danych	brak danych	brak danych
Malta	brak danych	brak danych	brak danych
Niemcy	100%	Bez ograniczeń	Nie
Norwegia	100%	Indywidualne decyzje	Nie
Portugalia	100%	Program lekowy	Nie

Rozdział
10

DYREKTOR

Adam Soltan

	Rumunia	brak danych	brak danych	brak danych
	Słowacja	brak danych	brak danych	brak danych
	Słowenia	brak danych	brak danych	brak danych
	Szwajcaria	90%	Bez ograniczeń	Nie
	Szwecja	100%	Bez ograniczeń	Nie
	Węgry	brak danych	brak danych	brak danych
	Wielka Brytania	100%	Bez ograniczeń	Nie
	Włochy	100%	Bez ograniczeń	Nie

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

1. 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

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.)

DYREKTOR

Adam Gofien

--	--

* 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.

DYREKTOR

Adam Soltan