

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.12.2016
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Esmya (octan uliprystalu) we wskazaniu: przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy.

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. 1. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać 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:

Laszlo Nemes

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

objęcie refundacją leku Esmya (octan uliprystalu) we wskazaniu przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy

Czego dotyczy DKI⁴:

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

-dotyczącego:

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. 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 w związku z upublicznionym 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 działalności 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 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.

Pan Laszlo Nemes jest Prezesem Zarządu spółki Gedeon Richter Marketing Polska Sp. z o.o. Jest on także osobą upoważnioną do reprezentowania Wnioskodawcy - spółki Gedeon Richter Plc. ubiegającej się o refundację leku Esmya w Polsce.

Jestem świadoma/ly odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

14.10.2016


Laszlo Nemes

⁵ *niepotrzebne skreślić*

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.3. Strona 20	<p>Opinie ekspertów cytowanych w AWA: Zdaniem prof. (nazwisko zaczerpnięte) ilość rezygnacji [z zabiegów chirurgicznych – przypis autora] nie przekracza 10%. Prof. Radowski na podstawie własnych doświadczeń ocenił, iż 30-40% pacjentek leczonych farmakologicznie rezygnuje z zabiegu. Według prof. (nazwisko zaczerpnięte) przypadki rezygnacji z zabiegu operacyjnego są sporadyczne. Natomiast według dr. Wydry pacjentki nie rezygnują z zabiegu.</p> <p>Uwaga Agencji: Przy ostatecznym szacowaniu populacji należy tym samym wziąć pod uwagę odsetek kobiet rezygnujących z zabiegu (od 10% według prof. (nazwisko zaczerpnięte) do nawet 40% według prof. Radowskiego) oraz stopniowy wzrost odsetka kobiet z nawrotem mięśniaków, ze względu na częstsze wykonywanie operacji miomektomii.</p> <p>Komentarz: Jest niezrozumiałym, dlaczego analitycy Agencji wybiórczo wykorzystali opinie ekspertów klinicznych. Opinie 2 ekspertów uwzględniono, opinię 2 pominięto nie uzasadniając takiego postępowania. Ponadto analitycy Agencji odpowiedź <i>nie przekracza 10%</i> potraktowali jako 10% natomiast 30-40% jako 40%.</p> <p>W związku z tym wariant kalkulowany przez Agencję należy uznać za skrajnie konserwatywny. Należy więc brać pod uwagę fakt, że odsetek chorych rezygnujących z operacji w praktyce może okazać się niewielki.</p>
Rozdział 3.6. Strona 28	<p>Uwaga Agencji: Wytyczne kliniczne nie wskazują, iż Esmya® jest jedyną zalecaną technologią medyczną przygotowującą do operacji mięśniaków macicy.</p> <p>Komentarz: Wytyczne jednoznacznie wskazują na fakt, iż w związku z dopuszczeniem do obrotu UPA, lekami z wyboru i jednocześnie standardem w leczeniu mięśniaków macicy <u>przestają być analogi GnRH</u>, ponieważ UPA wykazuje porównywalną do nich skuteczność, a jednocześnie jest lepiej tolerowany podczas długiego stosowania (podanie doustne oraz korzystniejszy profil działań niepożądanych) i daje trwalszy efekt (zgodnie z PTG 2012 i PTMA 2012). Natomiast analogi GnRH istotnie są zalecane przez wytyczne jednak podkreśla się także niekorzystne konsekwencje wynikające z zastosowania tego leczenia, tak jak przytoczono poniżej (fragmenty AKL):</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • PTG 2012 – wskazywane są korzyści płynące z zastosowania analogów GnRH, ale negatywną konsekwencją tego leczenia są objawy subiektywne oraz następstwa kliniczne hipostrogenizmu uniemożliwiające długie stosowanie tych leków. • PTMA 2012 i GNGOF 2012 – analogi GnRH są zalecane ale zwraca się uwagę na działania niepożądane im towarzyszące. • SOGC 2015 – analogi GnRH są zalecane. <p>Wątpliwym staje się więc stwierdzenie jakoby w treści wytycznych znajdowało się stwierdzenie, iż przed zabiegiem operacyjnym przede wszystkim zalecane są analogi GnRH (jak wskazują analitycy Agencji). Po wnikliwej analizie wytycznych nasuwa się wniosek, iż analogi GnRH określa się jako technologię zalecaną ale jeśli dostępny jest octan uliprystalu należy zastosować właśnie ten lek, a analogów GnRH nie należy już traktować jako standard postępowania.</p>
<p>Rozdział 4.1.4. Strona 36</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>Analitycy Agencji w przypadku badania <i>Simone 2016</i> nie zgadzają się z oceną w skali NOS dotyczącą porównywalności kohort oraz doboru próby. Podobieństwo grup występuje, jednak porównywalność grup nie wynika z planu badania ani wykonania analizy. Natomiast w przypadku doboru próby nie można bezsprzecznie twierdzić, że dane dotyczące liczby kobiet przyjmujących UPA odpowiadają wartościom rzeczywistym. Pacjentki, pomimo podjęcia decyzji o leczeniu przedoperacyjnym, mogły nie przyjmować leczenia zgodnie ze wskazaniami lub mogły nie przyjmować go wcale.</p> <p>Komentarz:</p> <p>Należy zauważyć, że w skali NOS punkt dotyczący porównywalności nie dotyczy tego w jaki sposób uzyskano porównywalność grup, a jedyne co należy poddać ocenie to sam fakt czy grupy w badaniu są porównywalne. Autorzy analizy, tak jak Analitycy Agencji wskazują, iż grupy są porównywalne, obniżenie punktacji nie jest więc zasadne. Także obniżenie punktacji w skali NOS w przypadku doboru próby może nie znajdować uzasadnienia. Badanie <i>Simone 2016</i> ma charakter obserwacyjny co z dużym prawdopodobieństwem wiąże się z możliwością nie przyjmowania leczenia zgodnie ze wskazaniami lekarza lub nawet nie przyjmowania go wcale, czyli tak jak to może mieć miejsce w praktyce klinicznej.</p>
<p>Rozdział 5.4. strona 65</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>Zdaniem analityków Agencji analiza podstawowa wnioskodawcy cechuje się bardzo niską wiarygodnością ze względu na źródło danych dotyczących kluczowego efektu interwencji, jakim jest zmiana operacji na mniej inwazyjną, które stanowiły opinie ekspertów. Różnice między interwencjami w tym zakresie nie zostały wykazane w badaniu PEARL I, które pomimo pewnych ograniczeń stanowi najlepsze dostępne źródło danych. W związku z tym należy zwrócić uwagę na wynik analizy wrażliwości przy założeniu braku wpływu interwencji na typ operacji. W</p>

	<p>wariancie tym uzyskano wartość ICUR ponad 15 razy większą niż w analizie podstawowej (przy różnicy QALY równej 0,014) i nieznacznie przekraczającą ustawowy próg opłacalności. Przy braku różnic w rozkładzie operacji różnice w efektach zdrowotnych między interwencjami ujawniają się wyłącznie w fazie przedoperacyjnej i są związane z poprawą jakości życia pacjentek wynikającą z redukcji krwawienia</p> <p>Komentarz: Dane dla kluczowego efektu interwencji, jakim jest zmiana operacji na mniej inwazyjną istotnie nie pochodzą z badania klinicznego. Wynika to z faktu, iż badanie <i>PEARL I</i> nie zostało zaprojektowane tak, by możliwa była wiarygodna ocena punktów końcowych dotyczących leczenia operacyjnego. Ocena operacji miała charakter jedynie eksploracyjny, a pacjentki kwalifikowane do badania nie były zobowiązane do poddania się operacji. Dlatego nie jest zasadne wnioskowanie na podstawie tych wyników z badania <i>PEARL I</i>, ponieważ ich analiza nie była przewidziana jako cel badania. W sytuacji, w której nie istnieją badania kliniczne, na podstawie których możliwa jest ocena zmiany operacji na mniej inwazyjną, badanie ankietowe pozostaje najbardziej wiarygodnym dostępnym źródłem informacji (zgodnie z hierarchią wiarygodności dowodów naukowych).</p> <p>Należy zwrócić uwagę przede wszystkim na fakt, że nadrzędnym celem stosowania leku Esmya[®] jest zachowanie płodności kobiet, na co wskazują wszyscy ankietowani przez Wnioskodawcę eksperci kliniczni. Eksperci wskazują bowiem, że kobiety leczone lekiem Esmya[®] częściej unikają histerektomii kwalifikując się do zabiegu miomektomii, tym samym zachowując płodność. Poprawa jakości życia chorej w okresie przedoperacyjnym stanowi jedynie dodatkowy atut wnioskowanej technologii medycznej. Podejście Agencji dotyczące kwalifikacji do operacji po zastosowaniu leczenia lekiem Esmya[®] jest podejściem skrajnym. Zakłada bowiem, iż kwalifikacja do zabiegu po terapii lekiem Esmya[®] nie zmieni się na operację mniej inwazyjną dla ani jednej kobiety.</p>
<p>Rozdział 5.2.3., Strona 63</p>	<p>Uwaga Agencji: Zdaniem analityków Agencji w analizie wrażliwości uwzględniono najważniejsze parametry modelu. Ograniczenie analizy wrażliwości stanowi brak przeprowadzenia analizy probabilistycznej, mimo iż model centralny, który autorzy analizy wnioskodawcy przystosowali do warunków polskich, zawierał taką funkcjonalność.</p> <p>Komentarz: Zgodnie z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań przeprowadzenie analizy probabilistycznej nie jest obligatoryjne. Analitycy przygotowujący opracowanie odstępili od prezentowania wyników analizy probabilistycznej z uwagi na jej niewielką wartość merytoryczną w kontekście oceny niepewności uzyskiwanych wyników analizy. Uznano, że główne parametry i scenariusze uwzględniane w modelu mają charakter deterministyczny, przyjmowanie arbitralnych rozkładów dla parametrów mogłoby prowadzić do uzyskania</p>

	nieinterpretowalnych wyników.
Rozdział 5.3, tabela 26, Strona 63, Strona 64, 65, 70	<p>Uwaga Agencji: W ramach przeglądu systematycznego przedstawionego w analizie klinicznej wykazano przewagę wnioskowanej technologii w zakresie redukcji krwawienia i objętości mięśniaków macicy. Nie wykazano natomiast przewagi w zakresie zmiany operacji na mniej inwazyjną, co stanowi jeden z kluczowych parametrów skuteczności w analizie ekonomicznej.</p> <p>Wnioskodawca przyjął, iż u wszystkich pacjentek leczonych UPA lub objawowo zostanie wykonana operacja usunięcia mięśniaków macicy. Zgodnie z wynikami badania PEARL I oraz informacjami uzyskanymi od ekspertów klinicznych nie jest to jednak założenie realistyczne – część pacjentek rezygnuje z operacji</p> <p>Komentarz: Badanie <i>PEARL I</i> nie zostało zaprojektowane pod kątem oceny punktu końcowego dotyczącego zmiany operacji. Zidentyfikowano czynniki, które skutecznie wpłynęły na uzyskane wyniki w tym zakresie, obniżając tym samym ich wiarygodność (m.in. możliwość odstąpienia od zaplanowanej operacji oraz zróżnicowana praktyka dotycząca podejmowania decyzji o operacjach w różnych ośrodkach).</p> <p>Sytuację jaka miała miejsce w badaniu <i>PEARL I</i> (część chorych nie przystąpiła finalnie do operacji) należy uznać za nie mającą odzwierciedlenia w zakładanej praktyce klinicznej w Polsce po rozpoczęciu refundacji, czyli w sytuacji wydawania chorym recepty na lek jedynie po wyznaczeniu terminu operacji.</p> <p>Ponadto parametrami ocenianymi w badaniu <i>PEARL I</i> były zmiana nasilenia krwawienia oraz zmniejszenie mięśniaków. Powyżej wskazane punkty końcowe okazały się być IS. Na podstawie opinii ekspertów klinicznych założono, iż zmniejszenie nasilenia krwawień oraz wielkości mięśniaków macicy będzie miało wpływ na rodzaj przeprowadzonej operacji (ekstrapolacja wyników i klasyczne modelowanie w analizie jednych punktów końcowych w oparciu o inne). Wobec powyższego zmiana operacji wiąże się bezpośrednio z ocenionymi w badaniu i istotnymi statystycznie punktami końcowymi takimi jak nasilenie krwawienia oraz wielkość mięśniaków. W związku z powyższym założenia uwzględnione na podstawie opinii ekspertów klinicznych, dotyczące odsetka chorych zmieniających rodzaj operacji wydają się być słuszne. Wykorzystano najlepsze dostępne dane. W analizie wrażliwości przetestowano również sytuacje skrajnie konserwatywną – nie uwzględniono różnic w rozkładzie przeprowadzanych operacji dla ocenianej interwencji i komparatora. Należy podkreślić, iż otrzymany wówczas wynik jedynie nieznacznie przekracza obowiązujący próg opłacalności – 126 876 PLN / QALY. Zaznaczyć tutaj należy, iż podejście to jest skrajne. Zakłada bowiem, iż kwalifikacja do zabiegu po terapii lekiem <i>Esmya</i>[®] z bardziej na mniej inwazyjny nie zmieni się dla ani jednej kobiety.</p>

<p>Rozdział 6.3. Tabela 31., Strona 69</p>	<p>Uwaga Agencji: Wnioskodawca uzasadnił wybór populacji docelowej. Niemniej jednak rzeczywista liczebność populacji może różnić się od założonej przez wnioskodawcę. Oszacowania wnioskodawcy nie są zgodne z opinią części ekspertów Agencji, którzy wskazują na fakt, iż pacjentki po zastosowaniu leczenia farmakologicznego rezygnują z operacji.</p> <p>Komentarz: Populacja docelowa została oszacowana w oparciu o historyczną liczbę wykonywanych operacji. W wyniku zastosowania leczenia farmakologicznego może zmniejszyć się liczebność chorych operowanych, natomiast nie liczebność populacji docelowej.</p> <p>Obecnie leczenie farmakologiczne (Esmya[®]) jest sporadycznie stosowane w rozważanym wskazaniu (w związku z brakiem refundacji) w związku z czym populacja docelowa jest skalkulowana poprawnie. Uwzględniając opinię jednego z czterech ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję (wskazującego na redukcję liczby operacji w związku z leczeniem farmakologicznym) można przyjąć mniejszą liczbę wykonywanych operacji w scenariuszu nowym (po refundacji Esmya[®]), jednak nie ma to wpływu na bieżące oszacowanie populacji – ponieważ leczenie to nie jest obecnie refundowane.</p>
<p>Rozdział 6.3. Tabela 31., Strona 69</p>	<p>Uwaga Agencji: Koszt jednego punktu w oszacowaniach dotyczących kosztu porady ginekologicznej został obliczony na podstawie danych pochodzących jedynie z 9 losowo wybranych ośrodków, co nie pozwala wnioskować na temat reprezentatywności tego kosztu w odniesieniu do wszystkich poradni w Polsce</p> <p>Komentarz: Koszt porady ginekologicznej – 9 ośrodków wydaje się być wystarczającą próbą, przy uwzględnieniu, iż nie jest to znaczący koszt występujący w niniejszej analizie. Koszt jednostkowy porady ginekologicznej oszacowano na poziomie 58,55 PLN z USG oraz 29,28 PLN bez USG (uwzględniając wyceny z 9 ośrodków). Zakres wycen za jeden punkt w uwzględnionych ośrodkach wynosi między 7,74 a 9,00 PLN. Przyjmując minimalną i maksymalną wartość z podanego zakresu wynik analizy ICUR zmienia się jedynie o około 0,2%.</p>
<p>Rozdział 6.3.1., Strona 71</p>	<p>Uwaga Agencji: Ponadto w AWB wnioskodawcy nie uwzględniono prawdopodobieństwa nawrotu choroby występującego po miomektomii</p> <p>Komentarz: Nie uwzględniono w AWB prawdopodobieństwa nawrotu występującego po miomektomii. Jako uzasadnienie takiego postępowania podano, iż populacja docelowa w kolejnych latach refundacji została obliczona na podstawie statystyk JGP i przedstawia realną liczbę osób w Polsce. Analitycy AOTMiT wskazują, iż u pacjentek, u których zamiast histerektomii przeprowadzono miomektomię istnieje ryzyko, iż w ciągu</p>

	<p>roku 2,7% z nich będzie musiało przejść ponownie operację (niewielki odsetek). Zgodnie z uwagą analityków Agencji pacjentki te będą ponownie kwalifikowane do operacji. Biorąc pod uwagę niewielki odsetek chorych, jak również istnienie kolejek do operacji należy założyć pomijalny wpływ tego parametru w 2-letnim horyzoncie czasowym AWB, zwłaszcza w sytuacji przyjęcia konserwatywnych założeń odnośnie liczebności populacji docelowej w czasie (brak uwzględnienia trendu spadkowego liczebności operacji). Wobec powyższego założenie uwzględnione w AWB wydaje się być zasadne.</p>
<p>Rozdział 6.3.3. Strona 72/73</p> <p>Rozdział 6.3.3., Tabela 34., Strona 73</p>	<p>Uwaga Agencji: Niemniej jednak biorąc pod uwagę wątpliwości dotyczące liczebności populacji kobiet zakwalifikowanych do operacji, które rozpoczną leczenie lekiem Esmya[®], jednak ostatecznie nie zostaną poddane zabiegowi, analitycy Agencji przeprowadzili kalkulację kosztów występujących po stronie płatnika. W obliczeniach przyjęto, iż 26% kobiet (odsetek kobiet niepoddających się histerektomii podany przez wnioskodawcę w Formularzu dotyczącym uwag do analizy weryfikacyjnej w 2014 r. na podstawie wyników badania ankietowego „Walczymy o kobiecość”) zrezygnuje z operacji, pomimo iż poddadzą się one 3 miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem. Wprawdzie powyższy odsetek kobiet odnosi się do kobiet, które nie zgodziły się na zabieg operacyjny już na etapie propozycji jego wykonania, niemniej jednak biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, iż 30-40% kobiet leczonych farmakologicznie rezygnuje z operacji takie założenie wydaje się słuszne.</p> <p>Komentarz: Agencja przeprowadzając oszacowanie podczas wnioskowania wykorzystwała dane dotyczą innego zagadnienia (brak zgody na operację zamiast rezygnacji z operacji) oraz uwzględniła opinię tylko jednego z czterech ankietowanych ekspertów klinicznych. W tej sytuacji należy traktować obliczenia Agencji jako wariant skrajnie konserwatywny. Wątpliwości budzi jednak wynik oszacowań Agencji, który jest zupełnie niezrozumiały. Wariant przeliczony przez Agencję powinien odzwierciedlać następujące założenie Agencji: <i>„W obliczeniach przyjęto, iż 26% kobiet zrezygnuje z operacji, pomimo iż poddadzą się one 3 miesięcznej terapii wnioskowanym lekiem”</i> Tymczasem analitycy Agencji uzyskali wynik, który zupełnie kłóci się z tym założeniem.</p>

Wyniki oryginalne Wnioskodawcy (bez rezygnacji 26% kobiet z operacji):

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszt wnioskowanego leku	26 626 587	31 023 638	24 573 935	28 632 016
Koszty pozostałe	-4 941 394	-5 948 700	-5 948 700	-5 948 700
Koszty sumaryczne	21 685 193	25 074 938	19 632 541	22 683 317

Wyniki Agencji (z rezygnacją 26% kobiet z operacji):

Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszt wnioskowanego leku	38 058 920	42 455 971	35 124 946	39 183 027
Koszty pozostałe	-4 941 394	-5 948 700	-4 941 394	-5 948 700
Koszty sumaryczne	33 117 526	36 507 271	30 183 552	33 234 327

Koszty pozostałe (w skład, których wchodzi głównie koszt operacji) w wariantcie Agencji nie różnią się niczym od kosztów policzonych przez Wnioskodawcę. Agencja nie uwzględniła więc rezygnacji 26% kobiet leczonych Esmya[®] z operacji. Zamiast tego Agencja powiększyła jedynie wielkość populacji leczonej Esmya[®] o 26% i kalkulując w ten sposób wyższy koszt zużycia Esmya[®]. Przeliczenia takie są w ocenie Wnioskodawcy niepoprawne. Skoro leczenie Esmya[®] ma zmniejszać populację kwalifikującą się do operacji (dopiero w przypadku stosowania leku) to nie może to wpłynąć na wyjściowy wzrost populacji (która dopiero zakwalifikuje się do leczenia). Jest to oczywisty błąd logiczny popełniony w momencie formułowania założeń przez Agencję. Prawidłowe oszacowanie wyników, przy założeniach postulowanych przez Agencję zaprezentowano w tabeli poniżej:

Wyniki Wnioskodawcy (z rezygnacją 26% kobiet z operacji):				
Wariant	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszt wnioskowanego leku	26 626 587	31 023 638	24 573 935	28 632 016
Koszty pozostałe	-15 881 421	-18 695 336	-15 881 421	-18 695 336
Koszty sumaryczne	10 745 166	12 328 302	8 692 515	9 936 680

Rozdział 6.4. Strona 73	<p>Uwaga Agencji: Należy zauważyć, iż pomimo że obecnie wnioskowana populacja jest szersza niż populacja wnioskowana w 2014 r., koszty związane z refundacją wnioskowanego leku w przypadku II roku refundacji są zbliżone do propozycji przedstawionej przez wnioskodawcę w scenariuszu bez RSS.</p> <p>Komentarz: W 2014 r wnioskowano o 2 cykle podawania leku Esmya[®], w innej populacji docelowej i w związku z tym wyniki obydwu analiz nie są porównywalne.</p>
-------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

3. 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

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.

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.