

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez
ANETA DYMANSKA
Data: 2018.01.03 09:38:11 CET

AGENCJA OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
I TARYFIKACJI

2018 -01- 03

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpl.
liczba zał. SOLR.....

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

WOT
3.01.2018

WYDZIAŁ OCENY
TECHNOLOGII MEDYCZNYCH
2018 -01- 03
Nr rej. 111.18

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMIT:	
Numer:	OT.4330.3.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Formetic (metformina) we wskazaniu: zespół policystycznych jajników.

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:

Aneta Dymaska

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

Czego dotyczy DKI⁴:

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

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

dotyczy wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Formetic we wskazaniu PCOS.

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

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

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. 698 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31a 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. 31a 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

⁵ niepotrzebne skreślić

Sr. A. Kawerek
6.01.18

p.o. Kierownika
Działu
Marta Polkowicka

Sr. M. Polkowicka
do spraw
p.o. Dyrektora Wydziału
Oceny Technologii Medycznych
Joanna Parkitna
04.01.2018

Handwritten signature

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.

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

Jestem świadoma/ym odpowiedzialności kamej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKJ

02.01.2018r.

[Podpis]

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer * (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3., str. 13, Rozdział 4.1.1 str. 28</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>Warto zauważyć, iż we wniosku nie wskazano wieku kobiet, dla których lek mógłby być refundowany. W wyjaśnieniu przekazanym przez wnioskodawcę w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż w raporcie oceniano populację, której wiek określono jako wiek rozrodczy, który istotnie nie musi oznaczać osiągnięcia pełnoletności. Jest to wiek, w którym kobieta jest biologicznie zdolna do urodzenia dziecka. W umiarkowanej strefie klimatycznej, wiek ten określa się w zakresie od 15 do 49 lat. Tym samym wnioskowane wskazania obejmuje zarówno kobiety dorosłe, jak i nastolatki z PCOS. Również eksperci kliniczni Agencji wskazali na możliwość stosowania metforminy u osób poniżej 18 r.ż. z PCOS. W ChPL widnieje jednak stwierdzenie, iż w przypadku dzieci i młodzieży „przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2”. W związku z powyższym nie jest jasne czy refundacja leku Formetic u nastolatek z PCOS będzie zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym leku.</p> <p>Należy zaznaczyć, że w ChPL brak jest ustalonego dawkowania u młodzieży z PCOS. Zgodnie z ChPL „przed rozpoczęciem stosowania metforminy u dzieci i młodzieży należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy typu 2”, tym samym nie jest pewne czy metformina, może być stosowana u nastolatek z PCOS.</p> <p>Analitycy Agencji zwrócili uwagę, iż w przypadku dzieci i młodzieży przed rozpoczęciem stosowania metforminy należy potwierdzić rozpoznanie cukrzycy 2. Należy zaznaczyć, iż niniejszy zapis znajduje się w ogólnej części ChPL dotyczącej „Specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania leku”, nie dotyczy strictly analizowanego wskazania tj. PCOS. Może on wynikać z faktu, iż jednym ze wskazań do stosowania leku Formetic (nie będących przedmiotem niniejszej analizy) jest leczenie cukrzycy 2 u dzieci w wieku powyżej 10 lat i młodzieży. Ponadto zwrócono uwagę, iż w ChPL brak jest ustalonego dawkowania dla dzieci i młodzieży z PCOS. Mając powyższe na uwadze zasadnym wydaje się stosowanie niniejszej interwencji zgodnie z zaleceniami producenta we wnioskowanym wskazaniu oraz wytycznymi postępowania terapeutycznego.</p> <p>W oparciu o wytyczne postępowania terapeutycznego, opinię ekspertów klinicznych oraz dostępne dowody naukowe należy wnioskować, iż refundacja leku Formetic u nastolatek z PCOS będzie zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym.</p>
<p>Rozdział 3.6 str. 24- 25</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <p>Analitycy Agencji uważają, że wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest jedynie częściowo prawidłowy. Dla części pacjentek z PCOS alternatywą do stosowania metforminy rzeczywiście będzie terapia placebo. Należy jednak zaznaczyć, iż w APD wskazano, że stosowanie metforminy wpływa na objawy PCOS tj. regulacja cykli menstruacyjnych i poprawa wskaźników owulacji, co potwierdzają wyniki badań włączonych do AKL, w związku z czym osiągniany efekt terapeutyczny odpowiada celom, dla których stosuje się doustne leki antykoncepcyjne czy leki indukujące owulację. Odpowiedzi dwóch spośród trzech ekspertów klinicznych, których opinie uzyskano w toku prac nad AWA, sugerują możliwość przejęcia części udziałów w rynku cytrynianu kłomifenu przez metforminę w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej. Ponadto, wnioskodawca nie odniósł się do możliwości stosowania w PCOS leków antyandrogenicznych, które są wskazywane przez wytyczne kliniczne i refundowane w warunkach polskich we wskazaniach odpowiadających objawom PCOS. Wątpliwym jest również, aby całość populacji kobiet z PCOS przedkładała farmakoterapię nad</p>

	<p>zmianę diety i stylu życia. Nadmienić należy, iż zdaniem eksperta klinicznego, którego opinię wykorzystano w analizie wnioskodawcy najbardziej adekwatnym komparatorem dla ocenianej interwencji [redacted]</p> <p>Metformina jest zalecana przede wszystkim u pacjentek z zespołem policystycznych jajników, u których występuje insulinooporność oraz otyłość ze względu na mechanizm działania i przynależność do grupy doustnych leków hipoglikemizujących. Pod względem tej grupy objawów (zaburzeń gospodarki węglowodanowej) metformina stanowi lek pierwszego wyboru i nie istnieją technologie, które mogłyby zastąpić ją w tym wskazaniu.</p> <p>Niemniej jednak należy podkreślić, iż metformina jest lekiem, który można zastosować bez ograniczeń w całej populacji z PCOS, w przeciwieństwie do innych opcji terapeutycznych wskazywanych w wytycznych postępowania terapeutycznego. W oparciu o informacje przedstawione w analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej należy wnioskować, iż stosowanie metforminy wpływa korzystnie na objawy PCOS, takie jak regulacja cykli menstruacyjnych oraz poprawa wskaźników owulacji, co znajduje potwierdzenie w badaniach klinicznych.</p> <p>Mając na uwadze odmienne względem metforminy cele terapeutyczne technologii wymienianych jako terapie alternatywne w leczeniu pacjentów z PCOS, autorzy analiz podkreślają iż właściwym komparatorem dla metforminy w populacji PCOS jest brak aktywnego leczenia/placebo.</p> <p>2 z 3 ekspertów klinicznych, których opinię uzyskano w toku prac nad AWA, sugerują możliwość przejścia części udziałów w rynku cytrynianu klomifenu przez metforminę w przypadku pozytywnej refundacji. Stosowanie klomifenu i metforminy (w skojarzeniu bądź nie) w analizowanym wskazaniu wynika jednak z odmiennych, niekoniecznie uzupełniających się celów terapeutycznych. Klomifen jest lekiem nier refundowanym, który wskazany jest w stymulacji owulacji oraz w leczeniu niepłodności. Metformina jest lekiem przeciwcukrzycowym. Zalecenie stosowania jednej i drugiej technologii przez lekarza klinycystę będzie wynikało z zupełnie różnych potrzeb pacjentek (jeśli celem terapii będzie potrzeba wywołania owulacji, z pewnością lekiem z wyboru nie będzie metformina, a klomifen; podobnie w przypadku zaburzeń glikemicznych – można założyć, że u pacjentki, u której takie zaburzenia występują, klinicysta podejmie decyzję o zastosowaniu metforminy, a nie klomifenu).</p> <p>W związku z powyższym w opinii Wnioskodawcy, podobnie jak w przypadku jednego z ekspertów klinicznych, po którego opinię sięgała Agencja, w chwili obecnej „zmiana stylu życia i przestrzeganie diety to jedyne alternatywne postępowanie w stosunku do metforminy”.</p>
<p>Rozdział 4.1.1 str. 26</p>	<p>Uwaga Agencji: Wydaje się bardzo prawdopodobnym, że kobiety z PCOS mogą dla własnego komfortu przyjmować wnioskowany lek w dwóch dawkach po 750 mg, tym samym ograniczenie kryteriów wyszukiwania do stosowania 3 dawek dziennie po 500 mg w kryteriach włączenia może stanowić zbyt duże zawężenie, przede wszystkim względem dawkowania leku w badaniach obserwacyjnych.</p> <p>Dawkowanie metforminy uwzględnione w ramach predefiniowanych kryteriów włączenia badań do analizy głównej jest zgodne z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Analitycy Agencji zwrócili uwagę, iż niniejsze kryterium może stanowić zbyt duże zawężenie przede wszystkim względem dawkowania leku w badaniach obserwacyjnych. Należy podkreślić, iż dawkowanie leku nie stanowiło kryterium włączenia badań obserwacyjnych do poszerzonej oceny bezpieczeństwa, pozwalającej tym samym wnioskować o efektywności terapii metforminą w długim okresie obserwacji. W związku z powyższym niniejsza obawa jest bezzasadna.</p>
<p>Rozdział 4.1.4 str. 34-35</p>	<p>Uwaga Agencji:</p> <ul style="list-style-type: none"> w AKL wnioskodawcy zmiany wartości ocenianych parametrów po terapii metforminą lub placebo uzyskane w badaniu Lord 2006 oszacowano na podstawie średnich wartości początkowych i końcowych uzyskanych dla innych podgrup. Na przykład do oszacowania średniej zmiany parametru HOMA-IR przyjęto wartość oszacowaną na początku badania dla 19 pacjentek przydzielonych do grupy placebo i 21 pacjentek przydzielonych do terapii metforminą, natomiast wartości końcowe uzyskane w grupie 15 pacjentek leczonych placebo i 16 pacjentek leczonych metforminą. Tak policzona zmiana nie odpowiada bezpośrednio zmianie parametru uzyskanej w grupie pacjentek otrzymujących placebo

	<p>lub metforminę. Tym samym różnice zmian zmiennych ciągłych prezentowane na podstawie wyników badania Lord 2000 należy interpretować ostrożnie;</p> <ul style="list-style-type: none"> • analitycy Agencji odnaleźli błąd dotyczący niewłaściwie przypisanej wielkości grup w badaniu Moghetti 2000 na podstawie publikacji Patel 2017. Zgodnie z publikacją Patel 2017 w badaniu Moghetti 2000 liczba osób leczonych metforminą wynosiła 12, a stosujących placebo 11, nie jak wskazano w AKL wnioskodawcy odpowiednio 11 i 12; • w ramach przeprowadzonej analizy ilościowej zmiennych ciągłych w AKL różnicę średnich (MD) obliczano dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej, jednakże nie wskazano dla jakich punktów końcowych obliczano MD na podstawie jednych bądź drugich wartości. Nie wskazano również jakimi kryteriami kierowano się przy wyborze powyższych metod szacowania MD. Ponadto nie wskazano metody oszacowania wartości SE dla zmiany względem wartości początkowej, gdy w publikacji przedstawiono wartość średnią parametru oraz SD/SE oszacowane na początku i na końcu terapii; • wątpliwość budzi również przeprowadzona przez wnioskodawcę metaanaliza danych z badań. W ramach każdej metaanalizy danych zastosowano model efektów stałych (fixed effect) a nie model efektów losowych (random effect), mimo iż w części metaanalizy wynik testu I² wskazał na znaczną niejednorodność badań. <p>Ograniczenia wynikające z przyjętej metodologii kalkulacji średniej zmiany dla parametru HOMA-IR wynikają ze sposobu przedstawienia danych w publikacji Lord 2016. W ramach AKL różnice średnich obliczano dla średnich końcowych i/lub średnich zmian względem wartości wyjściowej. Podczas wyboru metody oszacowania zastosowano kryterium dostępności danych w poszczególnych publikacjach oraz możliwość wykorzystania niniejszych danych w ramach metaanalizy wyników. Wszystkie kalkulacje, w tym wartości SE zostały przeprowadzone przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych Microsoft Office Excel 2013. Kalkulację SE przeprowadzono w oparciu o założenie że współczynnik korelacji pomiędzy wynikami na początku obserwacji (baseline) oraz końcowymi wynosi 0,5. W przypadku metaanalizy dla punktów końcowych wskazujących na niejednorodność badań, zmiana modelu efektów stałych (fixed effect) na model efektów losowych (random) nie wpływa na istotność statystyczną uzyskanych wyników.</p>			
<p>Rozdział 11 str.66 , Rozdział 12 (Tabela 35) oraz Rozdział 13</p>	<p>Główna ograniczenie analizy ekonomicznej oraz BIA wskazane przez Agencję – uwaga dotycząca wyboru komparatora i wykorzystanej techniki analitycznej Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa</p> <p>W AE wnioskodawcy przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów porównując koszty stosowania różnych prezentacji leku Formetic z nier refundowanymi we wskazaniu PCOS produktami leczniczymi zawierającymi metforminę. Wykazano, że refundacja produktu leczniczego Formetic spowoduje wzrost kosztów inkrementalnych po stronie płatnika publicznego w wysokości [redacted] PLN na jednego pacjenta na rok. Jednocześnie pozytywna decyzja o refundacji wpłynie na powstanie oszczędności w perspektywie wspólnej w wysokości [redacted] PLN. Oszczędności z perspektywy wspólnej wynikają z niższego średniego kosztu za DD leku Formetic od średniego kosztu DD metforminy zawartej w innych lekach. Ograniczeniem AE wnioskodawcy jest wybór komparatora, który nie jest spójny z AKL wnioskodawcy i determinuje wybór techniki analitycznej – CMA. W AE wnioskodawcy pominięto inne technologie, które w różnych subpopulacjach pacjentek z PCOS mogłyby stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji.</p> <p>Wpływ na budżet płatnika publicznego</p> <p>Wg podstawowych oszacowań wnioskodawcy, objęcie refundacją produktów leczniczych Formetic we wskazaniu PCOS spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji i ok. [redacted] w II roku, przy jednoczesnych oszczędnościach ze strony wspólnej odpowiednio o ok. [redacted] i ok. [redacted].</p> <p>Podstawowym ograniczeniem analizy wpływu na budżet jest nieuwzględnienie właściwych komparatorów w przypadku wybranych subpopulacji kobiet z PCOS.</p> <table border="1" data-bbox="319 1500 1380 1937"> <tr> <td data-bbox="319 1500 798 1937"> <p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zestawienie kosztów i konsekwencji zawiera wyłącznie koszty. Ponadto ze względu na fakt, iż dołączone do wniosku analizy nie zawierają porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundacji technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.</p> </td> <td data-bbox="798 1500 973 1937" style="text-align: center; vertical-align: middle;"> <p>NIE</p> </td> <td data-bbox="973 1500 1380 1937"> <p>W AKL jako komparator wybrano placebo. Aby zachować spójność analiz: klinicznej i ekonomicznej, należałoby wykonać CUA, zestawiając koszty i wyniki zdrowotne placebo vs metformina. Ze względu na wybór komparatora w AE– nier refundowanej w PCOS metforminy (co powoduje niespójność z AKL) zastosowano CMA, w której zestawiono i porównano jedynie koszty interwencji i komparatora. Również wybór jako komparatora innej technologii medycznej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu wymienionej w rozdziale Refundowane technologie medyczne AWA wymagałoby przeprowadzenia CUA, a więc zestawienia kosztów i konsekwencji.</p> </td> </tr> </table>	<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zestawienie kosztów i konsekwencji zawiera wyłącznie koszty. Ponadto ze względu na fakt, iż dołączone do wniosku analizy nie zawierają porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundacji technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>W AKL jako komparator wybrano placebo. Aby zachować spójność analiz: klinicznej i ekonomicznej, należałoby wykonać CUA, zestawiając koszty i wyniki zdrowotne placebo vs metformina. Ze względu na wybór komparatora w AE– nier refundowanej w PCOS metforminy (co powoduje niespójność z AKL) zastosowano CMA, w której zestawiono i porównano jedynie koszty interwencji i komparatora. Również wybór jako komparatora innej technologii medycznej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu wymienionej w rozdziale Refundowane technologie medyczne AWA wymagałoby przeprowadzenia CUA, a więc zestawienia kosztów i konsekwencji.</p>
<p>Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Zestawienie kosztów i konsekwencji zawiera wyłącznie koszty. Ponadto ze względu na fakt, iż dołączone do wniosku analizy nie zawierają porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundacji technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia), tj. w analizie wnioskodawcy nie przedstawiono osobno kosztów oraz wyników zdrowotnych dla refundowanych komparatorów możliwych do zastosowania we wnioskowanych wskazaniach. W związku z powyższym nie są spełnione także pozostałe zapisy § 5. ust. 2 pkt 2, 3, 4, 5 Rozporządzenia.</p>	<p>NIE</p>	<p>W AKL jako komparator wybrano placebo. Aby zachować spójność analiz: klinicznej i ekonomicznej, należałoby wykonać CUA, zestawiając koszty i wyniki zdrowotne placebo vs metformina. Ze względu na wybór komparatora w AE– nier refundowanej w PCOS metforminy (co powoduje niespójność z AKL) zastosowano CMA, w której zestawiono i porównano jedynie koszty interwencji i komparatora. Również wybór jako komparatora innej technologii medycznej stosowanej we wnioskowanym wskazaniu wymienionej w rozdziale Refundowane technologie medyczne AWA wymagałoby przeprowadzenia CUA, a więc zestawienia kosztów i konsekwencji.</p>		

	<p>Analiza ekonomiczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie zastosowano prawidłowej techniki analitycznej – ze względu na nieprawidłowy wybór komparatora zastosowano CMA, jednak przy wyborze innego komparatora należałoby zastosować OUA. • Wyniki zdrowotne uwzględnione w AE nie pochodzą z AKL. W AKL porównano metforminę vs placebo, natomiast w AE komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest nier refundowana w PCOS metformina zawarta w innych produktach leczniczych. W związku z przyjętą techniką analityczną oraz brakiem spójności w wyborze komparatora w AKL i AE nie było możliwe przedstawienie wyników zdrowotnych pochodzących z AKL. <p>Z uwagi na wieloletnią praktykę kliniczną w zakresie leczenia PCOS metforminą oraz refundację <i>off-label</i> w rozpatrywanym wskazaniu przy równoczesnym względnie niewielkim koszcie terapii metforminą w PCOS wydaje się wysoce prawdopodobne, iż wpływ na wybór opcji terapeutycznej ma jedynie decyzja lekarza oraz preferencje pacjentki. Ewentualna pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca produktu Formetic nie powinna spowodować zmiany dotychczasowego sposobu prowadzenia terapii i tym samym nie można uznać wskazanych przez Agencję alternatywnych komparatorów.</p> <p>Równocześnie należy zgodzić się z opinią AOTMIT iż wskazane ograniczenia nie wpływają w znacznym stopniu na wnioski płynące z analizy wpływu na budżet i analizy ekonomicznej.</p>
Rozdział 13 str. 71	<p>Uwaga Agencji dotycząca analizy BIA</p> <p>Analiza wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wnioskodawca przeprowadził analizę wpływu na budżet z perspektywy NFZ, pacjenta i wspólnej, jednak nie przedstawił kosztów ponoszonych przez pojedynczego pacjenta; • W wariantcie dodatkowym nie uwzględniono możliwości częściowego przejścia przez wnioskowaną interwencję rynku preparatów metforminy refundowanych u kobiet z PCOS ze względu na wskazania współistniejące; <p>W ramach analizy wpływu na budżet (BIA) przyjęto podejście wysoce konserwatywne w zakresie przejmowania rynku refundowanych metformin ze względu na wskazanie współwystępujące u kobiet z PCOS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ przyjmując brak zmiany dotychczas stosowanego produktu zawierającego metforminę. <p>Należy zauważyć, iż uwzględnienie wskazanego przez Agencję przejmowania rynku spowodowałoby prawdopodobne ograniczenie wydatków z perspektywy pacjenta oraz perspektywy wspólnej, gdyż zmiana dotychczas stosowanego refundowanego produktu dotyczyłaby tylko leków droższych z perspektywy świadczeniodawcy (koszt za dzienną dawkę metforminy w PCOS). Odmienne podejście zakładające również przejmowanie udziałów od tańszych z perspektywy pacjentek produktów na Formetic wydaje się być mało realne.</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

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.

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.

