



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 wnioskodawcy<sup>1</sup>**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4350.17.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Androtop (testosteron)</b> we wskazaniu „Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne”.

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 AOTMiT<sup>2</sup>.

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

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

Marta Ranoż

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

**Androtop (testosteron) we wskazaniu „Do stosowania u osób dorosłych w ramach testosteronowej terapii zastępczej w hipogonadyzmie męskim, gdy niedobór testosteronu został potwierdzony przez objawy kliniczne i badania biochemiczne”.**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<sup>1</sup> 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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016, poz. 1793 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016,, poz. 1793 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

~~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 pożyciu<sup>5</sup>:

**nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1793 z późn. zm.),

**zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016r., Nr 164, poz. 1793 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.

Pracownik firmy Komtur Polska Sp. z o.o.

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1**

20.11.2017. *Ramona*

mgr farm. *Ramona*  
Z-ca kierownika oddziału  
Komtur Polska Sp. z o.o.

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6; str. 22 oraz Rozdział 12; str. 54; tabl. 30</p>	<p>Wniosek o niezgodności przyjętego przez wnioskodawcę komparatora opiera się na opinii Agencji. Zwracamy uwagę, że w zakresie wymagań wobec wyboru komparatora w analizach oceny technologii medycznych uwzględnianych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, który nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, wiążącym prawnie <b>nie jest opinia Agencja</b> a Rozporządzenie MZ z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia stanowi, że: „Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera: 1) porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną;”. Undestor Testocaps 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) EAN 5909990665082 w chwili składania wniosku był refundowany w grupie limitowej 63.0, Hormony płciowe - androgeny – testosteron. W chwili składania wniosku Undestor Testocaps 60 szt. (6 blist. po 10 szt.) EAN 5909990665082 stanowił jedyną refundowaną technologię opcjonalną. Tym samym Undestor Testocaps zgodnie z prawem jest jedynym komparatorem spełniającym kryteria opisane w § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia MZ.</p> <p>Zwracamy uwagę, że Wytyczne HTA, na które powołuje się AOTMiT w swojej opinii, nie stanowią aktu normatywnego determinującego zgodność dokumentacji oceny technologii medycznych we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, który nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.</p>
<p>Rozdział 3.6; str. 22</p>	<p>Zwracamy uwagę, że Wytyczne HTA stanowią zbiór wskazówek dotyczących przygotowania wiarygodnej dokumentacji oceny technologii medycznej. Z punktu widzenia ocenianej technologii wybór postaci domięśniowej testosteronu jako potencjalnego komparatora w analizie oceny technologii medycznej przygotowywanej na użytek wniosku o objęcie refundacją jest o niezasadny ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię testosteronem w iniekcjach domięśniowych (co wykazał przegląd przedstawiony przez wnioskodawcę, w którym zidentyfikowano jedynie porównanie z placebo), co w praktyce nie pozwala na wiarygodne porównanie skuteczności i bezpieczeństwa tych technologii. Dodatkowo, jak poruszono w dokumencie AWA (rozdział 5.3.1) brak porównania bezpośredniego skutkuje w ocenie Agencji zachowaniem Art. 13.3 ustawy refundacyjnej, a więc sprowadza analizę ekonomiczną do porównania cen (co nota bene jest zawarte w analizie wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę).</p>

	<p>Podobna argumentacja dotyczy sugerowanej przez Agencji konieczności porównania wnioskowanej technologii z innymi preparatami testosteronu w żelu (tu również nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących te technologie). Biorąc pod uwagę, że żaden z wnioskowanych przez Agencję komparatorów nie jest refundowany spełnienie oczekiwań Agencji odnośnie wyboru komparatora jest całkowicie nielogiczne z punktu widzenia wniosku refundacyjnego i prowadzi do kuriozalnego wniosku, że dla perspektywy płatnika publicznego ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica między kosztem technologii wnioskowanej a technologii opcjonalnej jest równa zero to 0 PLN. Zatem angażowanie znacznych sił i środków do przeprowadzenia tak obszernego i skomplikowanego projektu oceny technologii medycznych (warto podkreślić, że dotychczas na świecie nikt nie przygotował takiej oceny technologii medycznej), jest skrajnym marnotrawstwem tych sił i środków. Zwracamy uwagę, że w tym szczególnym przypadku porównanie do postaci doustnej (nawet jeśli w chwili obecnie nie jest to postać refundowana) jest jedynym zasadnym z punktu widzenia decyzji refundacyjnej. Wynika to z faktu, że tylko preparat doustny był dotychczas pozytywnie oceniony we wnioskowanym wskazaniu (patrz Opinia Rady Przejrzystości nr 315/2013 z dnia 25 listopada 2015) oraz był refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Należy podkreślić, że wycofanie preparatu nie było związane z negatywną oceną skuteczności lub bezpieczeństwa, ale wynikało z decyzji podmiotu odpowiedzialnego. Porównanie z preparatem doustnym jest o tyle istotne, że postać transdermalna ma całkowicie inne właściwości farmakokinetyczne i podobnie jak inne parenteralne postaci testosteronu nie ulega wchłonięciu do układu żyły wrotnej i tym samym nie ulega tzw. mechanizmowi pierwszego przejścia (inaktywacji w wątrobie w wyniku przemian metabolicznych). Z punktu widzenia mechanizmu wchłaniania, który jest kluczowy dla terapii polegającej na suplementacji niedoborów, porównanie postaci transdermalnej i domięśniowej ma znacznie mniejsze znaczenie – w przypadku testosteronu należy spodziewać się bardzo dobrej biodostępności po podaniu domięśniowym i oczekiwany efekt (wzrost poziomu testosteronu) jest zależny niemal wyłącznie od doboru dawki.</p>
<p>Rozdział 4.1.1, str.23; tabl. 11</p>	<p>Wartość stężenie testosteronu było &lt;12 nmol/l jako kryterium wykluczenia stanowi oczywisty błąd edycyjny – autorom analizy chodziło o wartości stężenia testosteronu &gt;12 nmol/l. Uzasadnienie wykluczenia badań, w których wyjściowe stężenie testosteronu było &gt;12 nmol/l zostało przedstawione w analizie wnioskodawcy (Analiza problemu decyzyjnego) – wartość ta stanowi najczęściej uznawaną granicę niedoboru testosteronu.</p>
<p>Rozdział 4.1.1, str.24; tabl. 11</p>	<p>Punkt końcowy „jakość życia” nie stanowił kryterium wykluczenia. W tabeli 2 w Analizie klinicznej wnioskodawcy nie wymieniono żadnych kryteriów wykluczenia w zakresie oceny punktów końcowych. W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki dla wszystkich zidentyfikowane punkty końcowych.</p>

<p>Rozdział 5.3.4 oraz 5.4</p>	<p>Przyjęcie interpretacji art. 13.3 Ustawy refundacyjnej i wersji analizy ekonomicznej Agencji tj. analizy minimalizacji kosztów w stosunku do wszystkich preparatów testosteronu obecnych na rynku jest obwarowana szeregiem ograniczeń:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mając na uwadze brak refundowanych preparatów i praktycznie brak kosztów leczenia farmakologicznego po stronie płatnika publicznego, skutkuje kuriozalnymi z punktu widzenia wnioskodawcy (ale i całego procesu oceny technologii medycznych) wynikami dla perspektywy płatnika publicznego, które wskazują, że ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica między kosztem technologii wnioskowanej a technologii opcjonalnej jest równa zero to 0 PLN (wyniki nie pokazane w AWA).</li> <li>2. Obliczenia kosztów komparatorów opierają się na danych niezweryfikowanych przez podmioty odpowiedzialne tj. nie jest znana cena jaka zaproponowałyby podmioty odpowiedzialne za pozostałe preparaty testosteronu w przypadku wniosku refundacyjnego.</li> <li>3. Kwestionowanie wartości porównania pośredniego jako dowodu pozwalającego na stwierdzenie, że nie zachodzą warunki art. 13.3 ustawy refundacyjnej, uniemożliwia w praktyce wykonywanie analiz efektywności kosztowej i tym samym czyni bezzasadne jakiegokolwiek porównania pośrednie w ramach oceny technologii medycznych w procesie refundacji.</li> </ol>
<p>Rozdział 6.3; str. 43; tabl. 25</p>	<p>W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy przyjęto obecną strukturę rynku w której udział Undestor Testocaps jest zanedbywalnie mały &lt;0,1%. Zatem brak Undestor Testocaps w analizie nie wynika z subiektywnej decyzji autorów analizy wnioskodawcy, ale odzwierciedla rzeczywistą strukturę rynku.</p>
<p>Rozdział 6.3; str. 44; tabl. 25</p>	<p>Wielkość dostaw we wniosku refundacyjnym odzwierciedlono w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym analizy co jest normalną praktyką, stąd uwaga Agencji, że dane we wniosku nie odpowiadają wielkości dostaw w maksymalnym scenariuszu jest niezasadna.</p>
<p>Rozdział 11; str. 51-53</p>	<p>W rozdziale pominięto następujące istotne dla analizy fakty:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cytowani w rozdziale 3.4.2 eksperci kliniczni AOTMiT wskazują na podobną skuteczność preparatów przezskórnych i domięśniowych</li> <li>2. Cytowani w rozdziale 3.4.2 eksperci kliniczni AOTMiT wskazują szczególne na korzyści związane z testosteronem w żelu w niektórych populacjach (pacjenci nietolerujący lub mający trudności z zastrzykami, pacjenci rozpoczynający terapię substytucyjną).</li> <li>3. Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii wskazuje że stosowanie terapii testosteronowej w przypadku LOH jest uznanym postępowaniem na świecie zaś preparat Androtop jest dobrym preparatem do leczenia stosunkowo niewielkich niedoborów testosteronu i w pełni nadaje się do terapii późnego hipogonadyzmu męskiego oraz zespołu Klinefeltera.</li> </ol>

	4. Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że Androtopop jest leczeniem efektywnym kosztowo w stosunku do terapii Undestor Testocaps zarówno w perspektywie NFZ jak i wspólnej (kwestionowanie zasadności analizy efektywności kosztów jest subiektywną oceną Agencji a podsumowanie analizy nie powinno pomijać wyników analizy wnioskodawcy).
--	--

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

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> 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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

