

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:

Numer:	AOTM-OT-4350-26/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Ursopol (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu: Rozpuszczanie kamieni żółciowych u chorych z kamieniami nie przekraczającymi 15 mm, przepuszczalnymi dla promieni rentgenowskich z zachowaną czynnością pęcherzyka żółciowego

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, 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 AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTM².

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

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

..... *Martyna Bielak*

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

.....

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: ...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- 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. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

Złożenie uwag w związku z upublicznilnym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu:

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

Oświadczam, że ja, mój małżonek/moja małżonka, mój zstępny lub wstępny w linii prostej, osoba, z którą/ osoby, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁴, wykonuję/ją zajęcia zarobkowe na podstawie

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

na rzecz podmiotów określonych w art. 31s ust. 8 pkt 1-3 (cytowany poniżej)

„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

1) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

2) być członkami organów spółek handlowych lub przedstawicielami przedsiębiorców prowadzących działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

3) być członkami organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;”

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.

Dniem 20 kwietnia 2015 roku podpisałem oświadczenie o
braku konfliktu interesów w imieniu męża, z którym pozostaję we
wspólnym pożyciu, w związku z pracą w firmie Valeryst Sp. z o.o. S.J.

M. Krawiec

⁴ niepotrzebne skreślić

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																																										
<p>komentarz do uwagi ze str. 26, odnośnie błędnego określenia odsetka pacjentów z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych z badania <i>Tuncer 2012</i></p>	<p>W Analizie Klinicznej błędnie podano wartość odsetka chorych z całkowitym zanikiem kamieni żółciowych w 6 miesiącu obserwacji z badania <i>Tuncer 2012</i> – 9/22 (40,9%), faktycznie jest to wynik dla oceny w 12 miesiącu obserwacji. Wynik oceny dla 6 miesiąca obserwacji (odczytany z wykresu 1 zamieszczonego w publikacji <i>Tuncer 2012</i>) wynosi 3/22 (13%). Po uwzględnieniu tych danych w metaanalizie uzyskuje się wynik: RB = 4,55 (95% CI: 1,08; 19,25), NNT = 7 (95% CI: 4; 25), p = 0,0394, który nadal jest istotny statystycznie.</p> <table border="1" data-bbox="300 477 1544 869"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Badanie</th> <th rowspan="2">Okres leczenia</th> <th colspan="3">UDCA</th> <th colspan="3">Placebo**</th> <th rowspan="2">RB (95% CI)*</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><i>Nakagawa 1977</i></td> <td>6 miesięcy</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>13%*</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>0%</td> <td>4,35 (0,44; 47,09); NS</td> </tr> <tr> <td><i>TCGSG 1980</i></td> <td>6 miesięcy</td> <td>29</td> <td>7</td> <td>24%*</td> <td>20</td> <td>1</td> <td>5%*</td> <td>4,83 (0,89; 29,19); NS</td> </tr> <tr> <td><i>Tuncer 2012</i></td> <td>6 miesięcy</td> <td>22</td> <td>3</td> <td>13%^</td> <td>13</td> <td>0</td> <td>0%</td> <td>4,20 (0,45; 43,96); NS</td> </tr> </tbody> </table> <p>* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^ wynik odczytano z wykresu; ** w badaniu <i>Tuncer 2012</i> nie zastosowano placebo (brak zaślepienia), a kontrolę stanowił brak terapii; NS nieistotne statystycznie.</p>	Badanie	Okres leczenia	UDCA			Placebo**			RB (95% CI)*	N	n	%	N	n	%	<i>Nakagawa 1977</i>	6 miesięcy	15	2	13%*	13	0	0%	4,35 (0,44; 47,09); NS	<i>TCGSG 1980</i>	6 miesięcy	29	7	24%*	20	1	5%*	4,83 (0,89; 29,19); NS	<i>Tuncer 2012</i>	6 miesięcy	22	3	13%^	13	0	0%	4,20 (0,45; 43,96); NS
Badanie	Okres leczenia			UDCA			Placebo**				RB (95% CI)*																																
		N	n	%	N	n	%																																				
<i>Nakagawa 1977</i>	6 miesięcy	15	2	13%*	13	0	0%	4,35 (0,44; 47,09); NS																																			
<i>TCGSG 1980</i>	6 miesięcy	29	7	24%*	20	1	5%*	4,83 (0,89; 29,19); NS																																			
<i>Tuncer 2012</i>	6 miesięcy	22	3	13%^	13	0	0%	4,20 (0,45; 43,96); NS																																			
<p>Str. 37., 38. odsetek kobiet w analizie wrażliwości</p>	<p>Warianty analizy wrażliwości, w których rozpatrywano różne proporcje płci w populacji docelowej, zostały ostatecznie pominięte, gdyż ich wpływ na wyniki końcowe był zanedbywalny. Natomiast rzeczywiście w treści dokumentu została informacja, że takie warianty były rozważane.</p>																																										
<p>Str. 38., compliance</p>	<p>W analizie nie uwzględniono <i>compliance</i>, gdyż nie były dostępne wiarygodne dane dla polskiej populacji. Ponieważ należy oczekiwać, że nie przestrzeganie w pełni reżimu terapii UDCA, bardziej wpływałoby na koszty leczenia, niż na efekt terapeutyczny, przyjęcie <i>compliance</i> na poziomie 100% ma charakter założenia konserwatywnego.</p>																																										
<p>Str. 38. Analiza wrażliwości - dawkowanie</p>	<p>Uwzględnienie w analizie wariantów z alternatywnym dawkowaniem UDCA byłoby zasadne.</p>																																										
<p>Str 39., długość terapii UDCA</p>	<p>W modelu ekonomicznym z założenia przyjęto, że terapia UDCA trwa średnio ok. 22 miesiące. Jednakże, ponieważ w modelu uwzględniano cykle o długości 6 miesięcy, zastosowano techniczne uproszczenie, polegające na tym, że długość terapii jest zawsze zaokrąglona do pełnego półrocza i dodatkowo doliczone są 3 miesiące leczenia za każdym razem, gdy w modelu pacjent uzyskuje planowany efekt terapeutyczny. Zabieg ten pozwolił uprościć model, zawyżając nieznacznie koszt terapii Ursopolem, co należy traktować jako podejście konserwatywne. Natomiast rzeczywiście, nie zostało to przedstawione w treści opisowej analizy ekonomicznej.</p>																																										
<p>Str. 39-40, masa ciała</p>	<p>W modelu ekonomicznym nie zaktualizowano średniej masy ciała chorych, jednakże różnica między wartością deklarowaną, a przyjętą w obliczeniach wynosi jedynie 0,3 kg, co ma zanedbywalny wpływ na przedstawione wyniki analizy ekonomicznej.</p>																																										
<p>Str. 46., uzasadnienie utworzenia nowej grupy limitowej</p>	<p>„Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla utworzenia nowej grupy limitowej...” W treści analizy zamieszczono stwierdzenie „Ponieważ obecnie, we wnioskowanym wskazaniu nie są refundowane inne leki, refundacja produktu Ursopol wymaga utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (.)” Nie istnieje obecnie grupa limitowa leków do której preparaty kwasu ursodeoksycholowego mogłyby zostać włączone (np. ze względu na wspólne wskazania refundacyjne, czy mechanizm działania).</p>																																										

Str. 48, oszacowanie liczby chorych stosujących UDCA w scenariuszu aktualnym	Ponieważ sprzedaż kwasu UDCA w całym roku 2013 wyniosła 1274 DDD, co można zinterpretować jako równe ok. 3,5 rocznych pacjentoterapii (bez względu na wskazanie), należy przyjąć, że częstość stosowania tej substancji, nie biorąc pod uwagę nawet wskazania wnioskowanego, jest incydentalna. Dodatkowo, koszt produktu UDCA jest ponoszony w całości przez pacjentów. Z tych względów uznano, że oszacowanie liczby chorych stosujących UDCA w scenariuszu aktualnym można pominąć, jako nieistotne dla wyników analizy wpływu na budżet.
Str. 50-51, dodatkowe obliczenia AOTM	W wyniku obliczeń własnych, mających na celu przyjęcie odmiennych wartości parametrów analizy (masa ciała chorych, dawkowanie UDCA), Analitycy AOTM uzyskali nieco wyższe wartości kosztów inkrementalnych, niż w wariancie podstawowym analizy. Jednakże należy mieć na uwadze, że zgodnie z opiniami ekspertów, nawet refundowany Ursopol nie będzie często stosowany w praktyce klinicznej i dlatego wyniki przedstawionej analizy oraz ich warianty należy interpretować jako wyniki maksymalne. Najprawdopodobniej, rzeczywiste wydatki płatnika publicznego będą znacznie mniejsze. Na etapie wykonywania ocenianej analizy wpływu na budżet nie udało się uzyskać od ekspertów klinicznych oszacowań odsetka chorych, którzy rzeczywiście będą stosować refundowany UDCA, dlatego przyjęte w analizie ponad 18 tys. chorych potencjalnie otrzymujących ten lek stanowi założenie bardzo konserwatywne.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

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.

⁵ 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.)

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.