

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	AOTM-OT-4350-23/2014
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Tertens-AM (indapamidum + amlodipinum), we wskazaniu: leczenie substytucyjne pacjentów z nadciśnieniem tętniczym samoistnym, którzy stosują indapamid i amlodypinę w takich samych dawkach w oddzielnych preparatach

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 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 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:

Pawel KAWALC

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

Czyto 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.)

Pawel Kawalc

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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)

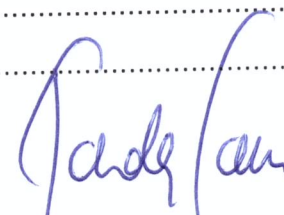
„8. Członkowie Rady Przejrzystości, ich małżonkowie, zstępni i wstępni w linii prostej oraz osoby, z którymi członkowie Rady Przejrzystości pozostają we wspólnym pożyciu, nie mogą:

- 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.

Uczestniczyłem w przygotowaniu analizy HTA dla Tertens-AM.

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



⁴ niepotrzebne skreślić

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

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Paula Jan
26.08.2014

Część B

Oświadczam, iż z uwagi na niewystępowanie okoliczności określonych w art. 31s ust. 9 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), dotyczących mojej osoby, mojego małżonka/mojej małżonki, moich zstępnych lub wstępnych w linii prostej, osoby, z którą/ osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu, nie jestem w konflikcie interesów.

Oświadczam, pod rygorem odpowiedzialności karnej za składanie fałszywych oświadczeń z art. 233 § 1 i 6 ustawy z dnia 6.06.1997r. Kodeks karny (Dz. U. 1997 Nr 88, poz. 553 z późn. zm.), że według mojej najlepszej wiedzy powyższe dane są zgodne ze stanem faktycznym i kompletne. Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie moich danych osobowych w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z ustawą o ochronie danych osobowych z dnia 29.08.1997 r. (Dz. U. Nr 133, poz. 883 z późn. zm.).

Data składania i podpis osoby składającej DKl

Paula Jan

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 33	<p>Dotyczy: „Błędem metodologicznym, który obniża czułość strategii jest fakt zastosowania filtrów. Stosowanie filtrów wpływa na możliwość wykluczenia nieindeksowanych publikacji, w tym najnowszych publikacji, które mogły nie zostać jeszcze zidentyfikowane.”</p> <p>Wyszukiwanie kontrolne przeprowadzone przez Agencję nie doprowadziło do identyfikacji żadnych nowych badań, które spełniałyby kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.</p>
Str. 34-35	<p>Dotyczy: „Ograniczanie włączanych RCT do ocenianych na co najmniej 2 punkty wydaje się nieuzasadnione w przypadku dopuszczenia możliwości włączenia badań niższej kategorii. Ponadto jedno z badań (Iskenderov 2011) włączone do analizy klinicznej wnioskodawcy oceniono na jedynie 1 punkt w skali Jadad.”</p> <p>Zwykle do analizy klinicznej nie są włączane badania RCT poniżej 2 punktów w skali Jadad, co najwyżej jako badania o niższej wiarygodności. Badanie bez grupy kontrolnej o akronimie EFFICIENT wyjątkowo włączono do zasadniczej części analizy, ponieważ było to jedyne badanie z zastosowaniem produktu złożonego indapamid + amlodypina.</p>
Str. 57.	<p>Dotyczy: „Ocena zmian SBP została przeprowadzona na podstawie metaanalizy badań eksperymentalnych RCT i non-RCT (Gupta 2010), w których oceniono inne niż indapamid i amlodypina, połączenia leków hipotensyjnych. (...), a wyniki nie były istotne statystycznie.” oraz „Największe zastrzeżenie budzi fakt, że różnicę w wartości zmiany SBP wyznaczono na podstawie badań z inną interwencją, niż badana. (...)”</p> <p>W ramach analizy klinicznej (aktualizacja przeglądu Gupta 2010) wykazano, że stosowanie produktu złożonego w miejsce jego składników podawanych w osobnych produktach wiąże się z wyższym <i>compliance</i>, niezależnie od składników (wynik istotny statystycznie). Tylko z uwagi na brak wiarygodnych informacji pozwalających ilościowo skorelować stopień <i>compliance</i> z istotnymi punktami końcowymi (udar, OZW,...) lub zastępczymi punktami końcowymi (poziom SBP) w modelu uwzględniono wyniki zaktualizowanej metaanalizy Gupta 2010.</p> <p>Dostępne są wprawdzie dowody wpływu zakwalifikowania pacjenta jako stosującego się do zaleconego schematu dawkowania (estymatory <i>compliance</i>, tj. MPR, FDC $\geq 0,8$) na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych (<i>Stroke</i>. 2009;40:213-20; <i>J Gen Intern Med</i>. 2010;25:495-503) lub dowody wskazujące na niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych po zastosowaniu produktu złożonego (<i>Ther Adv Cardiovasc Dis</i>. 2013; 7: 27-39; <i>J Med Econ</i>. 2012;15:897-905), jednak dotyczą one tylko niektórych grup pacjentów (brak możliwości uogólnienia na całą docelową populację).</p> <p>Mając na celu przeprowadzenie modelowania wyników zdrowotnych wśród pełnej populacji polskich pacjentów z nadciśnieniem predysponowanych do stosowania wnioskowanej technologii, w modelu (konserwatywnie) przyjęto wyniki metaanalizy Gupta 2010. Dostępne są inne dowody wskazujące, że zastosowanie produktu złożonego w miejsce jego składników stosowanych w osobnych produktach (niezależnie od składu produktu złożonego) wiąże się z istotnym statystycznie obniżeniem SBP. Najbardziej aktualnym przykładem są wyniki retrospektywnego badania klinicznego o akronimie DARTNet (Bronsert et al. <i>J Am Board Fam Med</i>. 2013;26:529-38), które wykazało (po skorygowaniu względem czynników zakłócających, tj. potencjalnej różnicy w wyjściowych charakterystykach porównywanych pacjentów, czy długości okresu ich obserwacji), że zastosowanie produktu złożonego w miejsce jego składników wiąże się ze zmianą SBP o -5,30 mm Hg (95% CI: -6,50 do -4,10).</p> <p style="text-align: right;"><i>Andrzej Jan</i></p>

	<p>Dostępne są także dowody, w tym również przeglądy systematyczne, wskazujące, że zastosowanie produktu złożonego w miejsce jego składników podawanych w osobnych produktach wiąże się z istotną redukcją zużycia zasobów medycznych (np. liczby hospitalizacji związanych z chorobami układu krążenia, por. m.in.: <i>J Clin Hypertens (Greenwich)</i>. 2011;13:898–909; <i>J Med Econ</i>. 2012;15:897-905).</p> <p>Wszystkie przedstawione aspekty wskazują, że zastosowanie produktu złożonego z wysokim prawdopodobieństwem wiązać się będzie z dodatkowym efektem zdrowotnym pod postacią wzrostu <i>compliance</i>, który przełoży się na dodatkowy efekt w postaci istotnych klinicznie punktów końcowych, w tym poprawa kontroli ciśnienia tętniczego, czy skorelowane z nim ryzyko zdarzeń związanych z chorobami układu krążenia (np. udary, OZW).</p> <p>Nie ma powodów przypuszczać, że kombinacja indapamidu i amlodypiny będzie wyjątkiem i dodatkowy efekt nie będzie obserwowany.</p> <p>Na uwagę zasługuje, że rozważany problem decyzyjny dotyczy zjawiska <i>compliance</i>, którego ocena może być niemożliwa w ramach standardowego (z reguły krótkoterminowego) badania randomizowanego. Pacjenta włączonego do badań prospektywnych zazwyczaj cechuje wyższy <i>compliance</i> niż wskazują na to dane z praktyki klinicznej.</p>
Str. 57.	<p>Dotyczy uwagi 2. AOTM, tj. „<i>Oszacowania dotyczące wysokości cen leków oraz limitów refundacyjnych przeprowadzono z wykorzystaniem PDD (tabl./dzień) w miejsce DDD. Zgodnie z art. 15 ust. 14 Ustawy refundacyjnej, w przypadku, gdy DDD jest niższe od PDD podstawa limitu może być wyznaczana na podstawie PDD. (...)</i>”</p> <p>W analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet, przy kalkulacji cen i limitów refundacyjnych wnioskowanej technologii uwzględniono DDD określone dla produktu złożonego zgodnie z zasadami przedstawionymi przez WHO (www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/#ddds2 i Guidelines for ATC classification and DDD assignment, 2014. Oslo, 2013). Określone DDD dla produktu złożonego odzwierciedla PDD dla indapamidu (1 tabl. zawierająca 1,5 mg indapamidu na dobę).</p>
Str. 65 i 66.	<p>Dotyczy: kwalifikacji leku do osobnej grupy limitowej</p> <p>Należy wskazać, że kryteria kwalifikacji leków do wspólnej grupy limitowej definiuje art. 15 ust 2 ustawy; w przypadku produktu leczniczego Tertens-AM, nie jest spełnione żadne z kryteriów ustawowych:</p> <p>Ad pkt 1) kryterium tożsamości wskazań: zarejestrowane i wnioskowane wskazanie nie jest tożsame z obowiązującym wskazaniem zarówno dla indapamidu jak i dla amlodypiny (w leczeniu substytucyjnym pacjentów już leczonych preparatami indapamidu i amlodypiny w odpowiednich dawkach w osobnych preparatach)</p> <p>Ad pkt 2) kryterium podobnej skuteczności: zakwalifikowanie produktu złożonego Tertens-AM do wspólnej grupy limitowej z indapamidem (analogicznie: z amlodypiną) oznaczałoby uznanie, że leczenie lekiem złożonym wykazuje podobną skuteczność jak monoterapia. Założenie takie byłoby sprzeczne z istniejącymi dowodami naukowymi przemawiającymi za skutecznością obu molekuł w terapii nadciśnienia tętniczego, pozycjonowaniem tych leków w wytycznych praktyki klinicznej, a także z faktem że oba leki są aktualnie refundowane jako osobne opcje terapeutyczne co oznacza, że Minister Zdrowia uznał ich skuteczność za wykazaną.</p> <p>Dodatkowo, w odniesieniu do cytowanej na s 66 AWA przesłanki wymienionej w ust 3 pkt 1) ustawy, odnoszącej się do dopuszczalności tworzenia „odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny”, należy wskazać że jest to regulacja szczególna, wymagająca obowiązkowo „zasięgnięcia opinii Rady Przejrzystości”, i w żaden sposób nie wyłącza stosowalności ogólnych kryteriów wymienionych w ust 2. Niemniej jednak warto zauważyć, że w przypadku leku Tertens-AM przesłanka ta stanowi dodatkowy</p>

Tawku / au

	argument przemawiający za utworzeniem osobnej grupy limitowej, ponieważ nie ma powodów przypuszczać, że kombinacja indapamidu i amlodypiny będzie wyjątkiem i dodatkowy efekt zdrowotny wynikający z lepszego wskaźnika <i>compliance</i> , nie będzie w tym przypadku obserwowany. W tym kontekście należy podkreślić, że dodatkowy efekt zastosowania leków złożonych w porównaniu z leczeniem skojarzonym został wielokrotnie wykazany dla licznych kombinacji stosowanych w nadciśnieniu tętniczym (patrz uwaga powyżej s 57), co znalazło odzwierciedlenie w aktualnych wytycznych klinicznych (np. ESC/ESH 2013) a także zostało potwierdzone w licznych opiniach Rady Konsultacyjnej i Rady przejrzystości cytowanych w AWA
--	--

* 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.

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.

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.)