



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.4330.14.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Relistor (bromek metylonaltreksonu) we wskazaniu: Leczenie zaparcia wywołanego opioidami u pacjentów w wieku powyżej 18. roku życia leczonych paliatywnie, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie jest wystarczająca i którzy nie są kwalifikowani do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum

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. Przeskok 2, 00-032 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! Złożone 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:

Piotr Bulca

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

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

<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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),
- zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiążą 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.

W ramach stosunku pracy z Bausch Health Poland Sp. z o.o. (Dawny VP Valeant Sp. z o.o. Sp. J.)

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

oraz pełnienia funkcji Doradcy - Kierownika ds. Refundacji i Kontaktów Zewnętrznych, reprezentuję wnioskodawcę w zakresie postępowań administracyjnych dotyczących ustalania cen i refundacji produktów leczniczych, w tym produktu leczniczego Relistor.

.....  
Jestem świadom/a odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

Warszawa, 27-11-2019...

**Piotr Tomasz  
Bulica**

Digitally signed by Piotr Tomasz  
Bulica  
DN: c=PL, serialNumber=PESEL:  
[REDACTED] cn=Piotr Tomasz,  
Bulica, givenName=Piotr Tomasz,  
sn=Bulica  
Date: 2019.11.27 17:20:14 +01'00'

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Data składania i podpis osoby składającej DKI**

Warszawa, 27-11-2019...

**Piotr  
Tomasz  
Bulica**

Digitally signed by Piotr Tomasz  
Bulica  
DN: c=PL, serialNumber=PESEL:  
[REDACTED] cn=Piotr Tomasz,  
Bulica, givenName=Piotr Tomasz,  
sn=Bulica  
Date: 2019.11.27 17:20:55 +01'00'

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 3.4.1. str. 17	<p>Dotyczy cytowanych wytycznych AWMF 2019 (Niemcy). Zwracamy uwagę, że wytyczne te odnoszą się jedynie do metylnatreksonu (rozdział 7.4.2, str. 44). Brakuje w tych wytycznych odniesienia do naldemedyna lub naloksegol.</p> <p>Odniesienie do połączenia oksykodonu z naloksonem jest tylko stanowiskiem ekspertów (brak siły zaleceń) - patrz str. 45 „Figure 1: Step-wise approach for the treatment of constipation” oraz rozdział 7.4.3. str. 44.</p>
Rozdział 4.2.2.1, str. 36-37	<p>Dotyczy badania Nelson 2019 zidentyfikowanego przez analityków AOTMiT i <u>niedostępnego w trakcie przygotowywania analizy wnioskodawcy</u>.</p> <p>Zwracamy uwagę, że w badaniu Nelson 2019 tylko 1 z 3 powikłań zostało powiązane ze stosowanym leczeniem.</p> <p>Był to pacjent z przerzutami do otrzewnej i zalegającymi masami kałowymi w jelicie grubym. Zwracamy również uwagę, że częstość działań niepożądanych w populacji pacjentów z przerzutami do otrzewnej, a więc populacji wysokiego ryzyka perforacji przewodu pokarmowego, była bardzo niska (0,9%).</p>
Rozdział 4.3, str. 38	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie braku odniesienia się w analizie klinicznej do tego, czy rodzaj stosowanego opioidu może mieć wpływ na skuteczność i bezpieczeństwo metylnatreksonu.</p> <p>Zwracamy uwagę, że w żadnych wytycznych klinicznych dotyczących leczenia zapaść poopiodowych i stosowania antagonistów receptora opiodowego nie ma odniesienia do konkretnego rodzaju opiodów stosowanych w leczeniu p-bólowym. Również w żadnym z badań rejestracyjnych nie raportowano rodzajów stosowanych opiodów. Zatem zarówno klinicyści jak i organy rejestracyjne nie zauważyły dotąd zależności pomiędzy skutecznością metylnatreksonu a rodzajem opiodów stosowanych w leczeniu p-bólowym. Zwracamy jednocześnie uwagę, że biorąc pod uwagę mechanizm działania oraz zasady stosowania leków opiodowych nie należy w przyszłości oczekiwać takich badań. Ocena skuteczności leczenia bólu w przeciwieństwie do np. leczenia nadciśnienia tętniczego jest znacznie bardziej złożonym procesem z punktu widzenia oceny technologii medycznej (Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno F. Cancer pain assessment in clinical trials. A review of the literature (1999–2002). J Pain Symptom Manage 2005; 29: 507–19).</p> <p>Zwracamy jednocześnie uwagę, że opisując stosowanie opiodów u konkretnego pacjenta, oraz w ogólnej populacji pacjentów, stosuje się</p>

	<p>m.in. przeliczenie dawki ekwianalgetycznej leku, w odniesieniu do morfiny.</p> <p>Ponieważ grupy pacjentów w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie były porównywalne, pod kątem stosowania opioidów w przeliczeniu na dawki ekwianalgetyczne morfiny, oznacza to, że pacjenci ci byli w podobny sposób narażeni na czynnik powodujący zaparcia - oddziaływanie agonistyczne na receptory opioidowe zlokalizowane w układzie pokarmowym.</p> <p>Obecne w praktyce klinicznej jest również łączenie ze sobą różnych opioidów o różnych mechanizmach działania, różnych drogach podania oraz różnej szybkości i długości działania. Kluczowa jest indywidualizacja leczenia przeciwbólowego w medycynie paliatywnej, zależnie od rodzaju bólu (ból kostny, ból neuropatyczny, ból nocycceptywny, ból przebijający, ból mieszany) dobranie właściwych leków pod kątem profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego, (m.in. czas do rozpoczęcia działania, czas działania, oddziaływanie na inne szlaki przewodzenia bólu, sposób wydalania etc.) oraz o optymalnej dla pacjenta, najwygodniejszej i preferowanej drodze podania. Fundamentalne jest właśnie uwzględnienie preferencji pacjenta, chorób współistniejących, wcześniej przebytych schorzeń oraz ogólnej kondycji fizycznej a zwłaszcza psychicznej pacjenta. Leczenie p-bólowe z użyciem opioidów jest też często modyfikowane w toku terapii w celu uzyskania możliwie najlepszego efektu terapeutycznego u indywidualnego pacjenta.</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że zaparcia mogą pojawiać się z różnym prawdopodobieństwem w trakcie stosowania opioidów m.in. w zależności od ich rodzaju i siły działania, dawki i drogi podania leku, ale również w relacji do stanu klinicznego indywidualnego pacjenta i możliwych interakcji z innymi lekami. Stąd z uwagi na zmienność osobniczą oraz indywidualną reakcję pacjenta na lek p-bólowy, w kontekście efektu terapeutycznego, jak i działań niepożądanych, punktem wyjścia jest rozpoznanie oraz stopień nasilenia zaparcia, a nie rodzaj opioidu, które to zaparcie wywołał.</p> <p>Znaczna heterogenność przyczyn bólu w opiece paliatywnej, zróżnicowanie stanów klinicznych pacjentów, różnice międzyosobnicze oraz indywidualizacja leczenia przeciwbólowego w praktyce uniemożliwiają sugerowane przez analityków AOTMiT porównanie.</p>
<p>Rozdział 4.1.4, str. 26</p> <p>Rozdział 4.3, str. 38</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie stanu sprawności pacjentów stosujących metylnaltrekson.</p> <p>Zwracamy uwagę, że wniosek nie dotyczy pacjentów, którzy nie są w stanie przyjąć preparatu złożonego oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum ze względu na jego doustną postać, ale pacjentów, którzy <b>nie są kwalifikowani</b> do terapii preparatem złożonym oxycodoni hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum w oparciu o dobrą praktykę prawidłowego i skutecznego leczenia bólu.</p>

	<p>Przyczyn braku kwalifikacji do leczenia preparatem złożonym oksycodonu hydrochloridum + naloxoni hydrochloridum może być bardzo wiele. Należy podkreślić, że podstawową przyczyną będzie skuteczna terapia innym opioidem niż oksykodon podawany doustnie i brak klinicznego uzasadnienia do zmiany terapii na oksykodon w połączeniu z naloksonem w podaniu doustnym. W Polsce wg. danych EAPC (Atlas of Palliative Care in Europe; <a href="http://dadun.unav.edu/handle/10171/56787">http://dadun.unav.edu/handle/10171/56787</a>) aż 75% pacjentów stosujących silne opioidy jest leczonych opioidami innymi niż oksykodon. Należy podkreślić brak klinicznej zasadności zmiany opioidu dotychczas stosowanego w leczeniu bólu na oksykodon doustny, jeżeli pacjent dobrze odpowiadał, przede wszystkim w kontekście kontroli bólu, na dotychczasowe leczenie.</p> <p>Warto też podkreślić, że zmiana opioidu na inny jest złożonym procesem i nie ma gwarancji, że pacjent odpowie na nowy opioid (w tym wypadku oksykodon) tak samo dobrze jak na dotychczas stosowany.</p> <p>Kolejną grupą będą z pewnością pacjenci, u których leczenie p-bólowe oksykodolem w postaci doustnej nie przynosi oczekiwanych efektów i którzy wymagają zmiany tego leczenia. Tzw. rotacja opioidów jest opisana w literaturze przedmiotu (polskie oraz zagraniczne podręczniki i wytyczne kliniczne). Jest to uznanym klinicznie sposobem zwalczania tzw. oporności na opioidy, opisany m.in. w Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, i wsp.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. Lancet Oncol. 2012 Feb;13(2):e58-68..</p> <p>Zwracamy również uwagę, że terapia p-bólowa u pacjentów paliatywnych jest terapią bardzo zindywidualizowaną zarówno ze względu na pacjentów jak i doświadczenie lekarza. Nie ma jednoznacznych i ścisłych algorytmów wyboru opioidu u takich pacjentów i w praktyce klinicznej swoboda wyboru opioidu stosowanego w leczeniu jest fundamentalnym prawem pacjenta, ale również lekarza prowadzącego leczenie. Tym samym sposób leczenia p-bólowego u pacjentów z opornym na leczenie zaparciem opioidowym nie może być limitowane przez dostępność antagonistów receptora opioidowego jedynie w postaci preparatu złożonego z oksykodolem do podania doustnego.</p> <p><b>Zwracamy uwagę, że kwestie te zostały poruszone również przez ekspertów klinicznych AOTMiT na stornie 18 i 19 AWA.</b></p>
<p>Rozdział 4.1.3 i 4.1.4, str. 26</p> <p>Rozdział 5.3.2, str. 46</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT wskazującego, że w publikacji Janku 2016 uwzględniano również pacjentów z chorobami nienowotworowymi dla których nie obserwowano tak dobrych wyników leczenia metylnatremksonelem jak w populacji pacjentów onkologicznych.</p> <p>Zwracamy uwagę, że w Polsce szacuje się, że ok. 90% chorych objętych leczeniem paliatywnym, to chorzy onkologiczni</p>

	<p>(<a href="https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/opieka-paliatywna-i-hospicyjna.html">https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/opieka-paliatywna-i-hospicyjna.html</a>), tym samym zwrócenie uwagi głównie na te populacje ma uzasadnienie w danych epidemiologicznych.</p>
<p>Rozdział 5.3.2, str.47 Rozdział 5.3.4, str.48 Rozdział 10, str. 62</p>	<p>Dotyczy wykorzystania w analizie wartości użyteczności z badania Christensen 2016.</p> <p>W badaniu Christensen 2016 uwzględniono ogólnie populację pacjentów stosujących opioidy. W kryteriach włączenia do badania nie sprecyzowano czy są to pacjenci stosujący opioidy z powodu zaawansowanej choroby czy też z powodu przewlekłego bólu. W związku z powyższym w badaniu Christensen 2016 zapewne uwzględniono obie grupy pacjentów, a wartości użyteczności przedstawiono łącznie dla wszystkich pacjentów włączonych do badania.</p> <p><u>Tym samym populacja w badaniu Christensen 2016 jest częściowo niezgodna z wnioskowaną, ze względu na uwzględnienie pacjentów stosujących opioidy z powodu przewlekłego bólu, a nie w ramach leczenia paliatywnego.</u></p> <p>W związku z powyższym, w przedłożonej analizie ekonomicznej nie testowano wartości użyteczności przedstawionych w badaniu Christensen 2016. W analizie jako główne źródło danych z zakresu wartości użyteczności uwzględniono dane raportowane w badaniu Penning-van Beest 2010. Badanie to dotyczyło populacji pacjentów z charakterystyką najbardziej zbliżoną do wnioskowanej. W Penning-van Beest 2010 uwzględniono z zaawansowanymi chorobami (ang. advanced illness), w przypadku których wskazaniem do stosowania opioidów była ciężka, nieuleczalna choroba o stosunkowo krótkiej oczekiwanej długości życia. Populacja pacjentów z zaawansowanymi chorobami z badania Penning-van Beest 2010, odpowiadała populacji wnioskowanej tj. pacjenci leczeni paliatywnie (pacjenci z zaawansowanymi chorobami i krótką oczekiwaną długością życia). Warto podkreślić, że dane z badania Penning-van Beest 2010 wykorzystano również w modelu ekonomicznym Earnshaw 2010.</p> <p>W trzecim zidentyfikowanym badaniu (Coyne 2016) wartości użyteczności przedstawiono tylko dla stanu pacjentów z zaparciem, brak wartości użyteczności dla stanu brak zaparcia. W przypadku wykorzystania danych z badania Coyne 2016 konieczne byłoby połączenie danych z kilku badań (w modelu uwzględniono dwa stany zdrowia: zaparcie i brak zaparcia), natomiast pożądanym podejściem jest wykorzystanie wartości użyteczności dla wszystkich analizowanych stanów zdrowia z jednego badania.</p>
<p>Rozdział 6.3.1, str. 53</p>	<p>Dotyczy szacunków AOTMIT uwzględniających koszty refundacji preparatu Relistor w stacjonarnej opiece.</p>

<p>Rozdział 6.3.3, str. 54 Rozdział 6.4, str. 55 Rozdział 10, str. 62-63 Rozdział 12, str. 66</p>	<p>Zwracamy uwagę, że zgodnie z art. 35 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, hospitalizowany pacjent ma zapewnione leczenie w zakresie jaki wynika z oceny jego stanu zdrowia oraz wskazań medycznych. Szpital ma obowiązek zapewnienia pacjentowi bezpłatnych leków i wyrobów medycznych, jeśli są one konieczne do wykonania świadczenia stanowiącego bezpośrednią przyczynę hospitalizacji. Zapis ten dotyczy także konieczności zaopatrzenia pacjenta w leki i wyroby medyczne niezbędne dla jego zdrowia, wynikające z leczenia schorzeń współistniejących, które pojawiają się w trakcie tej hospitalizacji, a które powinny być leczone na koszt szpitala. Jednocześnie, zgodnie ze stanowiskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2014 r. dotyczącym interpretacji art. 35 ww. ustawy, niedopuszczalne jest pozostawienie pacjenta bez opieki czy leczenia w trakcie jego pobytu w szpitalu, w odniesieniu do występujących u pacjenta np. chorób przewlekłych.</p> <p>Najbardziej istotny wydaje się być komentarz zawarty na stronie Narodowego Funduszu Zdrowia w zakładce „Zasady wystawiania recept na leki refundowane przez NFZ” <a href="https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/recepty-i-leki/">https://www.nfz.gov.pl/dla-pacjenta/recepty-i-leki/</a></p> <p><b>„(...) Pacjenci przebywającemu i leczonemu w szpitalu przysługują w ramach tego leczenia wszystkie niezbędne świadczenia - także leki. Niedopuszczalne jest wystawianie recept i zmuszanie pacjentów do wykupienia leków koniecznych do prowadzenia leczenia w szpitalu.(...)”</b></p> <p>Tym samym przyjęcie założenia o refundacji preparatu Relistor w stacjonarnej opiece w ramach katalogu leków aptecznych (kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym) wydaje się być niezasadne i niezgodne z obowiązującymi przepisami.</p>
<p>Rozdział 6.3.3, str. 54 Rozdział 6.4, str. 55 Rozdział 10, str. 62-63</p>	<p>Zwracamy uwagę, że szacowanie wpływu na budżet przy założeniu, że 100% populacji we wnioskowanym wskazaniu będzie otrzymywało w leczeniu metylnatrekson pozostaje w istotnej sprzeczności z opiniami ekspertów zarówno wnioskodawcy, który szacował populację na maksymalnej 50% w 2-gim roku jak i ekspertów AOTMiT, którzy szacują ten odsetek na 10-50%.</p> <p>Warto podkreślić, że zgodnie z informacją ze strony 14 dokumentu AWA analitycy AOTMiT wskazują, że populacja podana przez ekspertów <b><u>może być zawyżona</u></b></p> <p>cyt.: „Należy zwrócić uwagę, że oszacowania ekspertów dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana – eksperci zostali poproszeni o opinię przed zawężeniem wskazania przez wnioskodawcę (patrz rozdz. 2.1).” Stąd w naszej opinii nie ma podstaw do szacowania, że więcej niż</p>



	50% populacji we wnioskowanym wskazaniu będzie otrzymywało w leczeniu metylnatrekson.
Rozdział 14.2, str. 71	Zwracamy uwagę, że produkty lecznicze zawierające oksykodon z naloksonem nie stanowią, zarówno ze względów klinicznych (opinie ekspertów AOTMiT oraz powyższe uwagi do dokumentu AWA) jak i formalnych (opis wskazania refundacyjnego), refundowanej technologii opcjonalnej dla pacjentów we wnioskowanym wskazaniu.

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

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

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	BRAK UWAG

\* 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
	BRAK UWAG

\* 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
	BRAK UWAG

<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 2017 r., poz.1844 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> (rozdział, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>
	BRAK UWAG

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