

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	WS.4230.1.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych: BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189, GTIN: 0382903205172, we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP - 1

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту 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:

████████████████████

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Wyroby medyczne: BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189, GTIN: 0382903205172, we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1.

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ 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 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

Czego dotyczy DKI⁴:

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 pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398 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.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.06. 2021 r.

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

25.06.2021r.
.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.4, str. 61–62; Rozdz. 12 Str. 139	<p>Dotyczy: Dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków wobec badania Blanco 2013 w kontekście wpływu krotności stosowania igieł na wystąpienie hipoglikemii</p> <p>Odpowiedź: w Analizie Weryfikacyjnej zwrócono uwagę na szereg aspektów badania Blanco 2013, które w opinii Agencji mogą stanowić ograniczenia dla przedłożonej Analizy Klinicznej, takich jak m.in. niejasna przyczyna wizyty pacjenta w przychodni podczas kwalifikacji do badania, brak informacji o okresie obserwacji każdego z pacjentów, wykluczenie z analizy danych 44 pacjentów niespełniających kryteriów włączenia do badania, sposób prezentacji danych o czasie trwania cukrzycy oraz insulinoterapii, brak informacji o liczbie ośrodków danego typu (podstawowa opieka zdrowotna, ośrodki ambulatoryjne), braku szczegółowych informacji nt. struktury kwestionariusza ani zakresu tematycznego pytań, zastrzeżeń dla przedstawionych wartości p. W konsekwencji zdaniem autorów AWA wykorzystanie wyników badania Blanco 2013 jest niezasadne, a ocena rzeczywistej zależności pomiędzy krotnością użycia igieł a ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii powinna być oparta o „(...) syntezę wyników z wielu badań ze zbliżonego obszaru [geograficznego] (...)”.</p> <p>Należy zauważyć, że większość przytoczonych ograniczeń wynika z przekrojowego charakteru badania (np. brak okresu obserwacji to cecha typowa dla badań przekrojowych, podobnie jak losowa rekrutacja spośród pacjentów z rozpoznaną cukrzycą zgłaszających się do ośrodków) lub nie ma istotnego wpływu na uzyskiwane rezultaty dotyczące częstości epizodów hipoglikemii (np. brak danych o liczbie ośrodków danego typu, czy brak przedstawienia szczegółowego kwestionariusza wobec informacji, że użyto zmodyfikowanego kwestionariusza dla cyklicznego i międzynarodowego badania <i>Injection Technique Questionnaire</i> [1–4], a także podano szczegółowe definicje hipoglikemii). Co więcej, niektóre aspekty zaliczone do ograniczeń można wręcz traktować jako zaletę świadcząca o poprawności metodycznej badania (np. nieuwzględnienie w analizie wyników pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia).</p> <p>Przeprowadzony na potrzeby Analizy Klinicznej przegląd systematyczny wykazał, że brak jest innych niż badanie Blanco 2013, dowodów naukowych umożliwiających porównanie częstości niewyjaśnionej hipoglikemii w grupach pacjentów wyróżnionych ze względu na krotność stosowania igieł. Tym</p>

	<p>samym nie jest możliwe przeprowadzenie proponowanej w AWA syntezy danych, a wyniki publikacji Blanco 2013 stanowią najlepsze dostępne, bezpośrednie potwierdzenie zależności pomiędzy wielokrotnym stosowaniem igieł a częstością niewyjaśnionej hipoglikemii, dlatego zostały zaprezentowane w analizie podstawowej (zarówno w części klinicznej, jak również w części ekonomicznej).</p> <p>Ponadto, mając na względzie obserwacyjny charakter badania Blanco 2013, zależność pomiędzy wielokrotnym wykorzystaniem igieł a częstością niewyjaśnionej hipoglikemii potwierdzono również w sposób pośredni w następujący sposób:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Zgodnie z dostępną wiedzą, wielokrotne wykorzystanie igieł jest powszechnie uznanym, niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia lipohipertrofii, na co wskazują informacje zawarte w wytycznych praktyki klinicznej [5] oraz przeprowadzony w ramach Analizy Klinicznej przegląd systematyczny z meta-analizą. 2) Wstrzykiwanie insuliny w obszary objęte lipohipertrofią związane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii na co również zwracają uwagę klinicyści w opracowanych wytycznych praktyki klinicznej [5] oraz co potwierdzono w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego w Analizie Klinicznej. <p>Należy jednak zauważyć, iż oszacowany powyżej efekt odnosi się do lipohipertrofii wywołanej nie tylko wskutek wielokrotnego wykorzystania igieł, ale również innych czynników ryzyka, jak np. brak rotacji miejsca iniekcji. Ponadto, jak każda analiza pośrednia, również powyższe rozważania, obarczone są większą niepewnością niż wnioskowanie bezpośrednie. Z tego też względu w analizie głównej uwzględniono wyniki badania Blanco 2013, natomiast dane uzyskane z meta-analiz (ze względu na ich pośredni charakter) uwzględniono w ramach analiz wrażliwości (zarówno przy wnioskowaniu o efektywności klinicznej jak i kosztowej).</p>
<p>Rozdz. 4.4, str. 62–63; Rozdz. 12 Str. 139- 140</p>	<p>Dotyczy: Dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków wobec wyników metaanaliz – użycie ryzyka względnego (RR) zamiast ilorazu szans (OR)</p> <p>Odpowiedź: W Analizie Weryfikacyjnej wskazano, że z uwagi na przekrojowy charakter badań niezasadne było obliczanie ryzyka względnego (RR, risk ratio) zarówno dla wyników z pojedynczych badań (np. Blanco 2013), jak i w meta-analizach. Zgodnie z opinią agencji, w przypadku badań przekrojowych należało obliczać iloraz szans (OR, odds ratio), gdyż „(...) wartości RR nie da się uzyskać dla tego typu badań, ponieważ nie mamy informacji na temat zapadalności, a jedyną sytuacją w której możliwe jest przeliczenie OR na RR są choroby rzadkie.” Należy jednak zauważyć, iż powyższe stwierdzenie jest prawdziwe wyłącznie dla badań kliniczno-kontrolnych (case-control), a nie</p>

dotyczy przekrojowych (cross-sectional). W przypadku badań przekrojowych, z zasady oblicza się parametry związane z rozpowszechnieniem danego zjawiska w momencie przeprowadzenia badania, tj. tzw. prevalence ratio (PR) oraz prevalence odds ratio (POR), przy czym pod względem matematycznym wskaźnik POR odpowiada ilorazowi szans (OR), a wskaźnik PR odpowiada ryzyku względnemu (RR) (Rysunek 1 **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) [6].

Warto też podkreślić, że parametry POR i PR nie są powszechnie znane i rozpoznawalne, dlatego wielu autorów prac naukowych, w tym również tych publikowanych w czasopismach recenzowanych, stosuje powszechnie znane wskaźniki tj. RR i OR, mając na uwadze, że sposób ich obliczania jest taki sam. Co więcej, w większości programów do meta-analiz nie są dostępne funkcjonalności umożliwiające wyznaczenie wskaźników typowych dla badań przekrojowych, dlatego autorzy meta-analiz zazwyczaj korzystają z ogólnie dostępnych metod statystycznych dla szacowania RR lub OR (np. Hessou 2019 [7], Zabaleta-del-Olmo 2016 [8]). Takie postępowanie przyjęto również w ramach przedłożonej Analizy Klinicznej, w której obliczono wartości RR, pod względem liczbowym odpowiadające wskaźnikowi PR.

Rysunek 1. Porównanie zasadności obliczania parametrów RR i OR w zależności od typu badania [6]

	Relative Risk	Odds Ratio
Definition	Risk of outcome in those individuals with exposure (equals number of individuals with outcome and exposure, divided by the <i>total</i> number of individuals with the exposure), divided by risk of outcome in those individuals without exposure (equals number of individuals with outcome but not exposure, divided by the <i>total</i> number of individuals without the exposure)	Odds of outcome in those individuals with exposure (equals number of individuals with outcome and exposure, divided by the number of individuals with the exposure but <i>without</i> the outcome) divided by odds of outcome in those individuals without exposure (equals number of individuals with outcome but not exposure, divided by the number of individuals <i>without</i> the outcome or the exposure) Can also be used to compare the odds of having exposure in those individuals with and without a particular outcome
Type of regression required	Binomial regression or Poisson regression, with robust standard errors	Logistic regression
Cautions	Should not be used in case-control studies	Approximates relative risk for rare outcomes but otherwise overestimates the risk Odds ratios should be interpreted in terms of odds not as risks or probabilities
Study design applicable?		
Prospective cohort	Yes	Yes
Randomized Clinical Trial	Yes	Yes
Case-control	No	Yes
Retrospective cohort	Yes	Yes
Cross-sectional	Yes, as prevalence ratio	Yes, as prevalence odds ratio

Decyzja o wyborze analizowanego parametru (RR/PR czy OR/POR) ma charakter arbitralny, przy czym zgodnie z opinią niektórych ekspertów z zakresu biostatystyki, w przypadku badań przekrojowych preferowane jest obliczanie PR względem POR [6, 9, 10]. W szczególności PR lepiej sprawdza się w przypadku analiz prowadzonych w celach opisowych oraz w kontekście

badań etiologicznych, gdyż jest to parametr konserwatywny, łatwiej interpretowalny i bardziej spójny dla oszacowywania prawdziwego efektu niż POR. Z kolei użycie POR może prowadzić do przeszacowań lub niedoszacowań prawdziwego efektu, jednak przyjmuje się, że parametr ten jest bardziej odpowiedni, jeżeli planowane są dalsze analizy statystyczne, takie jak regresja logistyczna lub proporcjonalnego hazardu Coxa oraz dla danych o rozkładzie binominalnym [10]. Wobec powyższych informacji, na potrzeby niniejszej analizy klinicznej bardziej zasadnym wydaje się obliczanie parametru PR zamiast POR.

Tym niemniej, na potrzeby niniejszego pisma sprawdzono także czy wnioskowanie statystyczne w Analizie Klinicznej uległoby zmianie, gdyby obliczano szansę wystąpienia danego zjawiska zamiast ryzyka. W oparciu o przygotowane zestawienie (Tabela 1) widać wyraźnie, że kierunek wnioskowania statystycznego dla obydwu parametrów był spójny, przy czym wartości estymowane OR sugerują większą różnicę w efektach zdrowotnych niż wartości RR, a zatem prezentowanie parametrów RR ma charakter konserwatywny.

Podsumowując, obliczenia w ramach Analizy Klinicznej zostały przeprowadzone prawidłowo pod względem metodologicznym, a wnioskowanie na ich podstawie jest w pełni uprawnione. Tym samym, w świetle istniejących dowodów naukowych można stwierdzić, że u pacjentów stosujących igły obserwowano o 26% niższą częstość lipohipertrofii niż u pacjentów stosujących igły wielokrotnie. Z kolei u pacjentów z lipohipertrofią częstość wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii była około 2,5 razy wyższa niż u pacjentów bez lipohipertrofii.

Tabela 1. Porównanie wartości uzyskiwanych parametrów RR (PR) i OR (POR) w ramach przeprowadzonych w analizie klinicznej meta-analiz

Punkt końcowy	Analiza	RR (PR) [95% CI]	OR (POR) [95% CI]
Jednokrotne vs wielokrotne użycie igieł			
Lipohipertrofia	AG	0,74 [0,65; 0,85]	0,52 [0,39; 0,69]
	AW I	0,71 [0,60; 0,84]	0,49 [0,34; 0,72]
	AW II	0,76 [0,66; 0,88]	0,54 [0,38; 0,78]
	AW III	0,76 [0,66; 0,88]	0,54 [0,38; 0,78]
	AW IV	0,75 [0,63; 0,88]	0,51 [0,34; 0,78]
	AW V	0,74 [0,63; 0,88]	0,50 [0,33; 0,76]
	AW VI	0,69 [0,52; 0,92]	0,46 [0,25; 0,87]
Lipohipertrofia vs brak lipohipertrofii			
Hipoglikemia (objawowa)	AG	1,05 [0,61; 1,81]	1,03 [0,29; 3,59]
Niewyjaśniona hipoglikemia	AG	2,52 [1,45; 4,36]	7,59 [2,16; 26,65]
Dzienna dawka insuliny >0,7 IU/kg/dzień	AG	1,30 [1,13; 1,49]	2,71 [1,63; 4,51]

	Dzienna dawka insuliny $\leq 0,7$ IU/kg/dzień	AG	0,46 [0,19; 1,09]	0,35 [0,16; 0,75]
	Wahania poziomu glikemii	AG	3,06 [1,12; 8,34]	8,99 [4,44; 18,19]
	HbA1c $>7\%$ lub $\geq 7\%$	AG	0,35 [0,20; 0,59]	0,28 [0,16; 0,48]
	HbA1c $<7\%$ lub $\leq 7\%$	AG	1,21 [1,09; 1,35]	3,63 [2,06; 6,37]
	AG – analiza główna; AW – analiza wrażliwości			
Rozdz. 4.4, str.62-63; Rozdz. 12 Str. 139- 140	<p>Dotyczy: Dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków wobec wyników metaanalizy – zbadanie przyczyn heterogeniczności oraz dodatkowe analizy wrażliwości</p> <p>Odpowiedź: W Analizie Weryfikacyjnej wskazano, że w ramach przeprowadzonych meta-analiz należałoby przeprowadzić pogłębioną analizę wrażliwości, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) mającej na celu zbadanie przyczyn, w których RR wykazywał odmienny trend niż w większości włączonych badań, b) badań które mogły być obciążone ryzykiem błędu, c) badającej wpływ czasu trwania cukrzycy, różnicy wiekowych pacjentów/proporcji osób dorosłych w badaniach, regionu geograficznego. <p>Ad. a) analiza badań dla których RR wskazywał na odmienny trend w stosunku do większości prac Wartość parametru RR >1 obserwowano w 3 badaniach (Cunningham 2013, Gupta 2018, Shetty 2018), przy czym wyniki były nieistotne statystycznie, wskazując na brak różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Odmienny trend niż w pozostałych badaniach mógł być spowodowany bardzo małą liczebnością osób biorących udział w badaniu oraz dysproporcją liczby pacjentów pomiędzy grupami (Cunningham 2013: 47 vs 8, Gupta 2018: 17 vs 30, Shetty 2018: 3 vs 47 pacjentów). Dodatkowo badania te nie miały istotnego wpływu na wynik meta-analizy, a ogólny wynik meta-analizy nie ulega istotnej zmianie po wykluczeniu ich z kumulacji danych (RR = 0,71 [0,61; 0,81], $I^2 = 75\%$, $p < 0,01$). Należy jednak zaznaczyć, iż w trakcie prac nad analizą kliniczną nie zidentyfikowano żadnych powodów, dla których wykluczenie ww. badań z meta-analizy byłoby zasadne, a wykluczanie ich tylko z powodu odmiennych wyników byłoby błędem metodycznym i mogłoby prowadzić do przeszacowania efektu.</p> <p>Ad. b) Badania obciążone ryzykiem błędu W ramach Analizy Klinicznej przed przystąpieniem do kumulacji ilościowej, każde badanie zostało poddane wnikliwej analizie dotyczącej jego charakterystyki oraz wiarygodności. Ostatecznie, do meta-analizy włączono jedynie badania, co do których zasadność kumulacji nie budziła istotnych wątpliwości, natomiast nie meta-analizowano badań, które mogły być źródłem</p>			

błądu, w tym m.in. wyników prac Gentile 2019 i Stollo 2019, dla których zidentyfikowano rozbieżności i niespójności w zakresie prezentacji danych oraz Gentile 2020, gdzie sposób wykrywania punktu końcowego (lipohipertrofia) mógł sprzyjać przeszacowaniu efektu w porównaniu z innymi badaniami.

Ad c)

Ocena wpływu heterogeniczności w zakresie populacji (typ cukrzycy, czas trwania cukrzycy, czas leczenia insulinę, region geograficzny itd.)

W trakcie kumulacji wyników autorzy meta-analizy mieli pełną świadomość heterogeniczności badań w zakresie różnic populacyjnych i środowiskowych, dlatego podejmowali próby zbadania ich wpływu na końcowe wyniki.

Odpowiednie analizy wrażliwości przeprowadzono względem czynników związanych z interwencją (tj. definicja jednokrotnego użycia igły, odsetek pacjentów stosujących wstrzykiwacze), uzyskując we wszystkich testowanych wariantach spójne wyniki prowadzące do jednoznacznych wniosków, że jednokrotne stosowanie igieł do wstrzykiwaczy związane jest z mniejszą częstością lipohipertrofii. Przychylając się do sugestii wyrażonej w AWA przeprowadzono również dodatkową analizę wrażliwości w odniesieniu do regionu geograficznego, a wynik uzyskany w meta-analizie badań europejskich również potwierdza, że jednokrotne stosowanie igieł było związane z mniejszą częstością występowania lipohipertrofii (RR = 0,83 [0,79; 0,88], I²=0%, p = 0,447]). Wprawdzie wyniki badań były spójne (I²=0%), aczkolwiek może to być również spowodowane zdecydowanie mniejszą liczbą włączonych badań (przy mniejszej liczbie badań łatwiej o uzyskanie wyniku homogenego).

Analiza wrażliwości w zakresie pozostałych zmiennych była również rozważana na etapie Analizy Klinicznej, przy czym napotkano na szereg trudności metodycznych uniemożliwiających wiarygodne zbadanie ich wpływu na końcowe rezultaty. W większości badań populacje były różnorodne pod względem czasu trwania i typu cukrzycy oraz czasu leczenia insuliną, a wyniki przedstawiano łącznie dla całych populacji, bez prezentowania danych w podgrupach. Dlatego nie było możliwe zdefiniowanie w miarę jednorodnych podgrup w zakresie wybranych cech populacyjnych. Ponadto, w przypadku zmiennych ciągłych (np. czas trwania cukrzycy/insulinoterapii) obserwowano również różnorodność w zakresie sposobu raportowania danych (średnie vs mediany). Tym samym przeprowadzenie analiz wrażliwości pod kątem jednego czynnika (np. typu cukrzycy), przy równoczesnej obecności tak dużej liczby innych zmiennych, niemożliwych do kontrolowania, nie eliminowałoby heterogeniczności, a co więcej uzyskane w ten sposób wyniki mogłyby prowadzić do identyfikacji przypadkowych zależności i wyciągania błędnych wniosków.

	<p>Należy również zauważyć, że w przeprowadzonych meta-analizach, w przypadku zidentyfikowania heterogeniczności użyto prawidłowej metody ważenia danych (model losowy). Model ten zakłada, że prawdziwy efekt interwencji różni się pomiędzy poszczególnymi subpopulacjami (a zatem może być nieco odmienny np. u pacjentów o różnej długości insulinoterapii), a efekt sumaryczny jest estymatorem uśrednionych wyników pomiędzy różnymi populacjami (a zatem odzwierciedla uśredniony efekt u wszystkich pacjentów z cukrzycą). Ponadto w kontekście analizowanego problemu zdrowotnego dogłębne badanie przyczyn heterogeniczności w odniesieniu do rozkładu cech populacji w badaniach wydaje się nie mieć istotnego znaczenia, nie prowadzi bowiem do pozyskania nowych informacji. Proponowany przez Wnioskodawcę zakres refundacji igieł obejmuje wszystkich pacjentów z cukrzycą korzystających aktualnie ze wstrzykiwaczy, a zatem meta-analiza obejmująca wszystkie włączone prace niezależnie od występowania różnic pomiędzy badaniami najlepiej odpowiada populacji docelowej.</p> <p>Przeprowadzenie wielu analiz wrażliwości mogłoby hipotetycznie prowadzić do identyfikacji podgrup, dla których nie uzyskano by wyników istotnych statystycznie. Pomimo że przyczynami braku istotności wyników najpewniej byłaby mała liczebność próby (wnioskowanie na pojedynczych badaniach), sytuacja ta mogłaby prowadzić do rozważań nt. potencjalnego ograniczenia wnioskowanej populacji (np. do danego typu cukrzycy lub kategorii wiekowej), co w przypadku analizowanego problemu zdrowotnego byłoby wysoce nieetyczne i niezgodne z Konstytucją, gwarantującą równy dostęp obywateli do świadczeń opieki zdrowotnej.</p>
<p>Rozdz. 5.1.1 str. 69; tabela 48 str. 80; tabela 70 str. 96</p>	<p>Dotyczy: „Uwaga do populacji docelowej: (...) W AE autorzy pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 (...) Zdaniem analityków AOTMiT pominięcie w dalszych rozważaniach analogów GLP-1 jest uproszczeniem analizy” (str. 69 i analogiczne uwagi w innych częściach AWA)</p> <p>Odpowiedź: Przyjęcie takiego uproszczenia zostało uzasadnione marginalnym udziałem pacjentów stosujących analogi GLP-1 wśród pacjentów, którzy będą potencjalnie stosować igły BD Micro-Fine Plus. Dostępne refundowane opakowania leków z tej grupy zawierają wystarczającą liczbę igieł, natomiast nier refundowana sprzedaż ze względu na wysoki koszt miesięcznej terapii dotyczy nielicznej grupy pacjentów.</p> <p>Podejście takie jest uzasadnione również w świetle dostępnych danych klinicznych – brak jest dowodów klinicznych dla podgrupy pacjentów stosujących analogi GLP-1.</p> <p>Jednocześnie podkreślić należy, że powikłania związane z wielokrotnym stosowaniem igieł są związane z właściwościami fizycznymi igieł, nie zaś z rodzajem wstrzykiwanej substancji.</p>
<p>Rozdz.</p>	<p>Dotyczy: „Uwaga do hipoglikemii w analizie wnioskodawcy – W analizie</p>

5.1.2, str.
72,

klinicznej wnioskodawcy podjęto analizę wpływu wielokrotnego stosowania igieł na występowanie hipoglikemii...”

Odpowiedź: W odpowiedzi na uwagi dot. wymagań minimalnych zaprezentowano obszerne uzasadnienie przyjętej metodyki, tj. braku uwzględnienia powikłań takich jak ból (krótkotrwały charakter, zdarzenie nie generujące kosztów) i zakażenia (brak dowodów klinicznych na zwiększoną częstość zakażeń u pacjentów stosujących igły wielokrotnie). Ponadto wskazano, że **najlepiej udokumentowanym powikłaniem związanym z wielokrotnym użyciem igieł jest lipohipertrofia**, przy czym sama lipohipertrofia nie wymaga specjalnego postępowania terapeutycznego, natomiast **dalsze podawanie insuliny w miejsca objęte lipohipertrofią ma istotny wpływ na kontrolę glikemii**, z uwagi na zaburzone wchłanianie insuliny w tych obszarach, co raportowano wielokrotnie w licznych publikacjach naukowych, a ostatecznie potwierdzono również w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego w analizie klinicznej. Wobec tego realne koszty lipohipertrofii będą obejmowały tylko i wyłącznie powikłania związane z suboptymalną kontrolą glikemii. **Wykazana na podstawie badania Blanco 2013 różnica w występowaniu epizodów hipoglikemii pomiędzy pacjentami wielokrotnie i jednokrotnie stosującymi igły jest efektem podawania insuliny w objęte lipohipertrofią zmiany, powstałe na skutek wielokrotnego użycia igieł.** Dodatkowo należy wskazać, iż definicja punktu końcowego w badaniu Blanco 2013 odnosiła się do epizodów tzw. niewyjaśnionej hipoglikemii, tj. „wystąpienia epizodu hipoglikemii, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego, takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności”. Tym samym wpływ innych czynników dla ryzyka hipoglikemii został już wykluczony, wobec czego nie zachodzi konieczność uwzględniania dodatkowych czynników w analizie ekonomicznej.

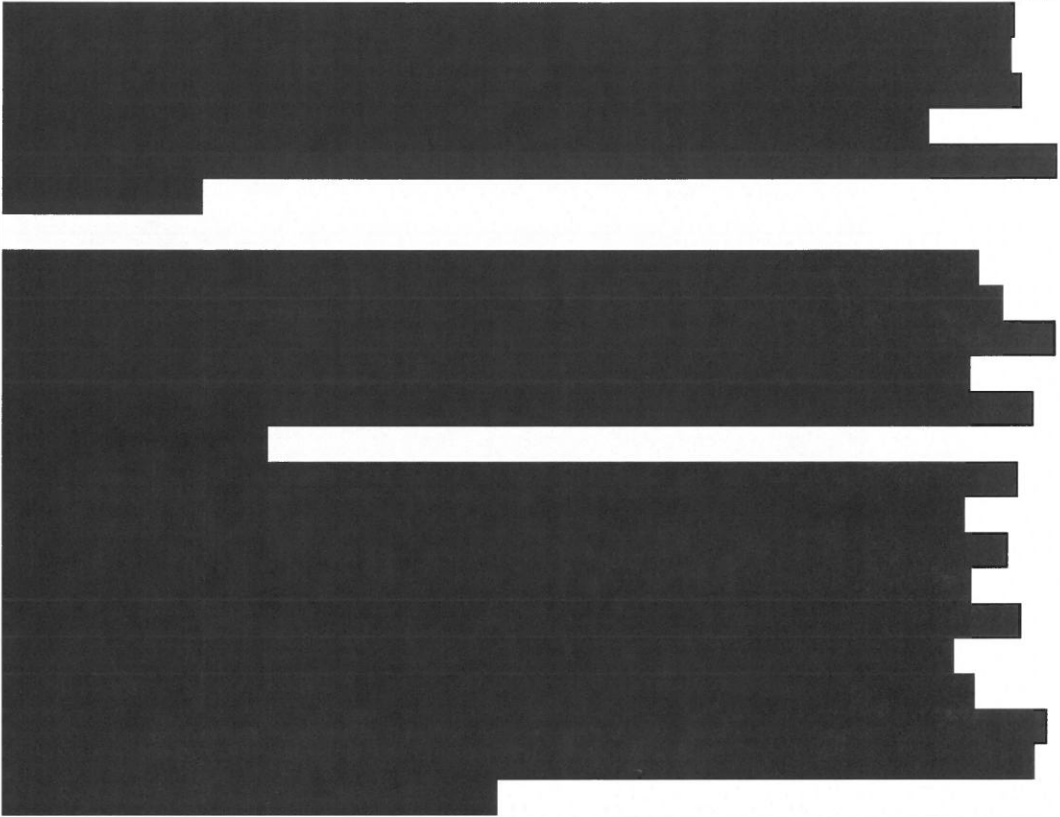
W konsekwencji jedynym istotnym z perspektywy kosztowej powikłaniem związanym z wielokrotnym użyciem igieł są epizody niewyjaśnionej hipoglikemii, co zostało uwzględnione w przedłożonej analizie ekonomicznej.

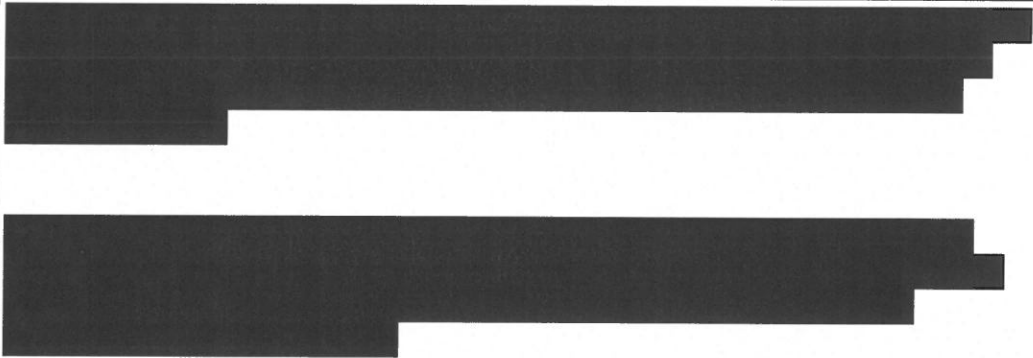
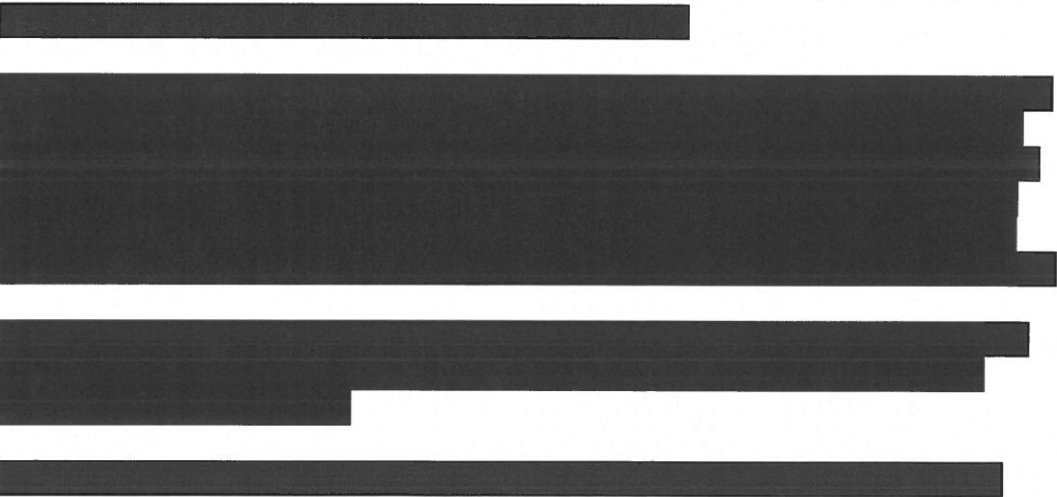
Analizując opinie ekspertów przedstawione w rozdz. 8 AWA, należy zaznaczyć, że w przypadku pytania wprost o powikłania związane z wielokrotnym stosowaniem igieł, faktycznie hipoglikemie zostały wymienione przez 2 z 6 ekspertów. Biorąc jednak pod uwagę, że hipoglikemie stanowią powikłanie lipohipertrofii, a zatem nie są bezpośrednią konsekwencją wielokrotnego stosowania igieł (są powikłaniem pośrednim) nie jest zaskakujące, że większość ekspertów pytana o powikłania wielokrotnego stosowania igieł wymienili w pierwszej kolejności lipohipertrofię. Jednocześnie, z całościowej analizy odpowiedzi poszczególnych ekspertów (w szczególności stanowisk zaprezentowanych w tabeli 89 i tabeli 92 w AWA) wynika, że **5 ekspertów wskazało, że wielokrotne stosowanie igieł przekłada się na występowanie epizodów hipoglikemii**, co również zostało wskazane w podsumowaniu opinii ekspertów przygotowanym przez Agencję (AWA, str. 127): „Wszyscy eksperci są zgodni co do potrzeby finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych ze środków publicznych. Uzasadniają, iż użycie jednorazowych igieł jest

	<p><i>bezbolesnym sposobem iniekcji podskórnej. Wielokrotne użycie tej samej igły może doprowadzić do wystąpienia powikłań skórnych, takich jak lipohipertrofia, która z kolei prowadzi do obniżenia skuteczności przyjmowanego leczenia, epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii, wahań poziomu cukru we krwi.</i></p> <p>Podsumowując, zarówno dostępne dowody kliniczne jak i opinie ekspertów wskazują, że wielokrotne stosowanie igieł przekłada się na wzrost liczby epizodów hipoglikemii, zatem uwzględnienie tego powikłania w analizie ekonomicznej jest uzasadnione.</p>
<p>Rozdz. 5.1.2, str. 73</p>	<p>Dotyczy: „Uwaga do badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków”</p> <p>Odpowiedź: Firma Becton Dickinson Polska sp. z o. o. nie posiada informacji o metodyce badania, gdyż nie była jego sponsorem.</p>
<p>Uwaga do tabeli 38, str. 74</p>	<p>Dotyczy: „Uwaga do oszacowania miesięcznego zużycia igieł – w tabeli Miesięczne zużycie igieł (powyżej) w kolumnie 3 pn „średnia krotność” przedstawiono wartości określone jako średnie krotności wykorzystania igły (...) W związku z powyższym wątpliwości budzi przyjęta metodyka obliczenia średniej krotności w przyjętym przedziale oraz wyliczona średnia krotność stosowania jednej igły oszacowana na 9,9 raza.”</p> <p>Odpowiedź: Brak jest dostatecznie szczegółowych danych pozwalających na precyzyjne obliczenie średniej wartości krotności stosowania igieł w poszczególnych przedziałach. Z tego względu w analizie zastosowano uproszczenie polegające na przyjęciu jako średniej wartości w poszczególnych przedziałach środków tych przedziałów.</p>
<p>Rozdz. 5.1.2 str. 75</p>	<p>Dotyczy: „Uwaga do kosztów leczenia hipoglikemii: Nawet jeśli utrzymujemy związek wielokrotnego stosowania igieł z incydentami hipoglikemii, w świetle przedstawionego materiału dowodowego brak jest przekonującego dowodu, że wielokrotne stosowanie igieł prowadzi do ciężkich epizodów hipoglikemii”</p> <p>Odpowiedź: Rozpatrując kwestię ciężkości epizodów hipoglikemii należy mieć na uwadze specyfikę tego punktu końcowego. Wystąpienie hipoglikemii związane jest z obniżeniem się poziomu glikemii. W zależności od skali obniżenia epizod jest określany jako łagodny lub ciężki. Naturalnym jest zatem, że w ujęciu populacyjnym występowanie hipoglikemii u części pacjentów będzie związane z niewielkim obniżeniem glikemii (epizod łagodny), a u innych ze znacznym obniżeniem (epizod ciężki).</p> <p>Ponadto, z punktu widzenia dostępnych dowodów naukowych należy podkreślić, że w większości badań włączonych do analizy klinicznej nie raportowano wyników dotyczących hipoglikemii z podziałem na epizody łagodne i ciężkie, co nie pozwala jednak wnioskować, że wszystkie epizody miały charakter łagodny. Dodatkowo, podkreślić należy, że wykazanie istotnej statystycznie różnicy w występowaniu epizodów ciężkiej hipoglikemii wymaga przeprowadzenia badania na odpowiednio licznej próbie pacjentów – ze względu na znacznie rzadszą częstość epizodów ciężkich w porównaniu do</p>

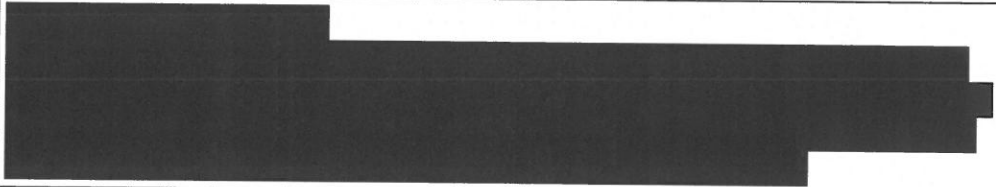

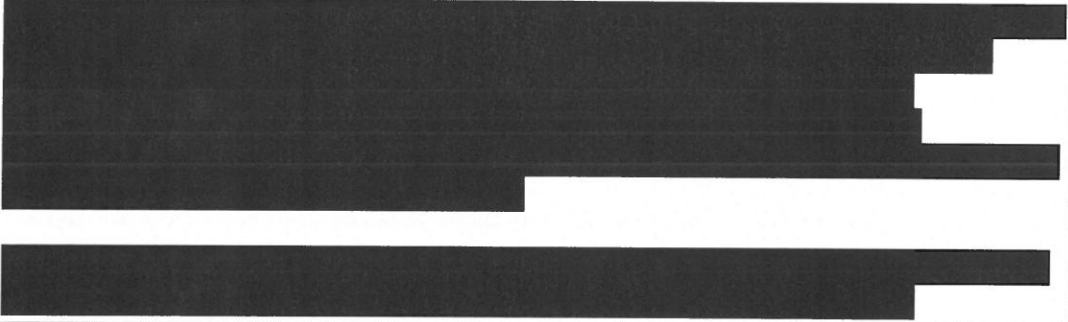
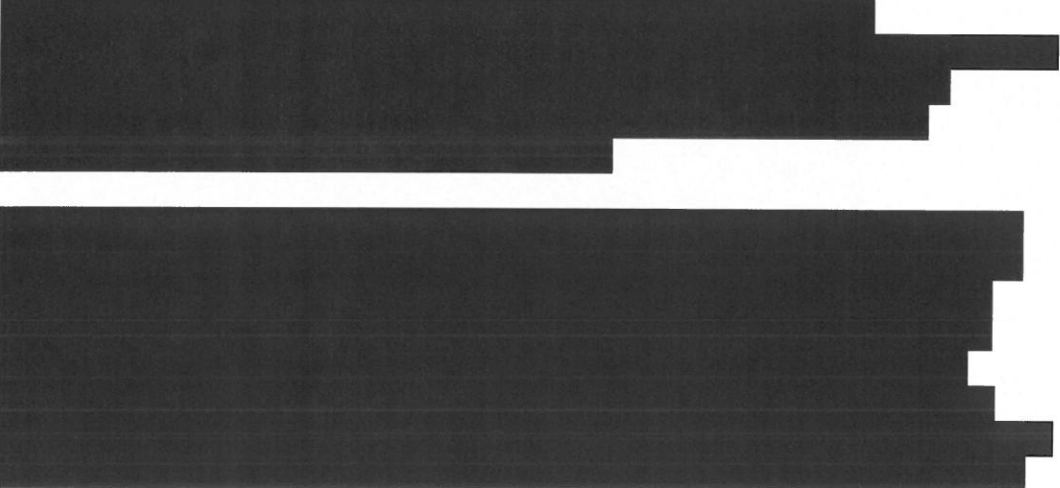
	<p>łagodnych.</p> <p>Jednocześnie, w jednym badaniu włączonym do analizy klinicznej (Pozzuoli 2018) raportowano dane dotyczące częstości występowania ciężkich hipoglikemii i wykazano, że występowanie lipohipertrofii przekłada się na istotnie wyższą częstość występowania ciężkich epizodów hipoglikemii. W konsekwencji, biorąc pod uwagę, udowodnione istotnie wyższe ryzyko występowania lipohipertrofii w przypadku wielokrotnego stosowania igieł, można wnioskować, że zmiana zachowania polegająca na redukcji krotności stosowania igieł zmniejszy liczbę epizodów hipoglikemii ogółem, a więc zarówno łagodnych jak i ciężkich (nie ma bowiem podstaw, aby przyjmować, że poprawa w tym zakresie będzie ograniczona selektywnie tylko do jednego rodzaju epizodu).</p>
<p>tabela 48 str. 81</p>	<p>Dotyczy: „Zgodnie z przyjętą analizą kosztów użyteczności (CUA) zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy w horyzoncie dożywotnym, co zgodne jest z Wytycznymi AOTMiT aby możliwe było porównanie wszystkich kosztów i efektów.”</p> <p>Odpowiedź: Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W analizie ekonomicznej nie uwzględniono występowania długoterminowych komplikacji cukrzycy (zawały, udary, itp.), gdyż są one determinowane przede wszystkim przez wartość parametru HbA1c, dla którego przyjęto równorzędność między porównywanymi interwencjami. W konsekwencji jedynym efektem zdrowotnym uwzględnionymi w modelu i wpływającymi na QALY jest częstość występowania hipoglikemii, dla której założono stałe różnice dla porównywanych interwencji. Ponadto w analizie ekonomicznej nie uwzględniono śmiertelności (jako czynnika nieróżnicującego porównywane interwencje). W konsekwencji różnice w QALY mierzone w skali roku są stałe w kolejnych latach. Podobnie, jedynymi kosztami uwzględnionymi w analizie są koszty igieł, koszty insuliny oraz koszty hipoglikemii, które będą stałe w kolejnych latach niezależnie od porównywanej interwencji. W konsekwencji różnice w kosztach mierzone w skali roku są, podobnie jak różnice w QALY, stałe w kolejnych latach horyzontu czasowego. W świetle powyższych spostrzeżeń stosunek inkrementalnych kosztów i QALY jest stały w kolejnych latach, a co za tym idzie wydłużanie horyzontu czasowego ma marginalny wpływ na wartość ICUR i nie zmienia wniosku z analizy. W przypadku uwzględnienia śmiertelności oszacowane różnice w kosztach i QALY zmniejszałyby się w jednakowym stopniu, proporcjonalnie według uwzględnionych prawdopodobieństw zgonu w kolejnych latach. W konsekwencji, również w przypadku uwzględnienia śmiertelności stosunek inkrementalnych kosztów i QALY byłby stały w kolejnych latach. Biorąc pod uwagę powyższe uwagi, przyjęcie dożywotnego horyzontu wpłynęłoby w minimalnym stopniu na ICUR i nie zmieniłoby wniosku z analizy. W konsekwencji uwzględniony roczny horyzont analizy jest wystarczający do oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych, a testowanie</p>

	<p>dłuższych horyzontów, w tym dożywotnego, nie wnosi dodatkowej informacji.</p> <p>Podobne podejście zastosowano w innych analizach w cukrzycy ocenianych przez AOTMiT, gdy brak był różnic z zakresie HbA1c, a co za tym idzie w zakresie powikłań długoterminowych (analizy dla Tresiba i Ryzodeg).</p>
<p>Rozdz. 5.3.4., str. 83</p>	<p>Dotyczy: „1) Scenariusz podstawowy – zmiany w wartości dla efektu klinicznego tzw. Metaanaliza”</p> <p>Odpowiedź: Jak wspomniano wyżej w komentarzu do <i>uwagi do kosztów leczenia hipoglikemii</i> (Rozdz. 5.1.2 str. 75) pominięcie ciężkich hipoglikemii w analizie jest nieuzasadnione, niezgodne z charakterem tego punktu końcowego oraz sprzeczne z wynikami badań włączonych do analizy klinicznej. Nieuprawnione jest zatem traktowanie jako podstawowego wariantu z tak określonymi założeniami.</p> <p>Niemniej jednak, warto zwrócić uwagę, że [REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 5.3.4., str. 84</p>	<p>Dotyczy: „2) Scenariusz wrażliwości – zmiany w wartości dla efektu klinicznego z publikacji Blanco 2013”</p> <p>Odpowiedź: W wariantcie 2 obliczeń własnych Agencji przyjęto nieracjonalne i nieznajdujące poparcia w przedstawionych dowodach naukowych założenie o braku wpływu wielokrotnego stosowania igieł na występowanie hipoglikemii. Komentarz wskazujący na zasadność uwzględnienia takiego związku przedstawiono wyżej w odniesieniu do <i>uwagi do hipoglikemii w analizie wnioskodawcy</i> (rozdz. 5.1.2, str. 72).</p> <p>W efekcie przyjęcia takiego założenia de facto usunięto z obliczeń parametr dot. korzyści zdrowotnych sugerując w sposób nieuprawniony, że finansowanie BD Micro-Fine Plus prowadzi jedynie do zwiększenia wydatków płatnika przy braku korzyści klinicznej. Skutkiem takiego podejścia jest uzyskanie bardzo wysokich wartości ICUR, które nie odzwierciedlają faktycznej oceny efektywności kosztowej interwencji. Biorąc pod uwagę dowody kliniczne wskazujące, że występowanie hipoglikemii jest powiązane w sposób pośredni (poprzez związek z lipohipertorią) z częstością stosowania igieł, celem analizy ekonomicznej jest przeprowadzenie modelowania uwzględniającego wpływ tych zależności na koszty i efekty zdrowotne (QALY). Pominięcie efektów klinicznych prowadzi w praktyce do zmiany metodyki analizy ekonomicznej z analizy użyteczności kosztów na zwykłą analizę kosztów (w obliczeniach Agencji uwzględniono de facto jedynie koszty igieł i insuliny), a zatem szacowanie wskaźników ICUR nie ma żadnych podstaw merytorycznych i jest niezgodne z celem oceny technologii medycznych, gdzie analizuje się koszty w odniesieniu do efektów zdrowotnych.</p> <p>Nie jest zasadnym również uzasadnienie, że obliczenia Agencji „obrazują problem niskiej jakości danych wejściowych” jak również nie jest zaskoczeniem, że „model okazał się wrażliwy w stosunku do pojedynczego</p>

	<p>parametru klinicznego”. Naturalną konsekwencją zniwelowania efektu klinicznego, na którym bazuje jakikolwiek model ekonomiczny będzie wzrost wartości ICUR do poziomów abstrakcyjnych.</p>
<p>Rozdz. 5.2.2, str. 77, Rozdz. 5.4, str. 86, Rozdz. 12 str. 142</p>	
<p>Tabela 70 str. 96, rozdz. 6.3.1 str. 98</p>	<p>Dotyczy: „Ponadto z populacji docelowej wykluczono pacjentów stosujących pompy insulinowe które są refundowane z środków publicznych jedynie do 26 r.ż. Z uwagi na stosunkowo wysokie koszty ich zakupu oraz maksymalnie kilkuletni „czas życia” takiego wyrobu medycznego założenie o pominięciu tej części populacji docelowej wydaje się być jednak uproszczeniem.”</p> <p>Odpowiedź: Z populacji docelowej wykluczono pacjentów stosujących aktualnie pompy insulinowe, gdyż z oczywistych względów nie będą oni stosować jednocześnie igieł do wstrzykiwaczy.</p> <p>W konsekwencji, w ramach oszacowania liczebności populacji docelowej pominięto pacjentów stosujących pompy insulinowe w poszczególnych latach. Jednocześnie, biorąc pod uwagę metodykę szacowania liczebności populacji, w przypadku gdy pacjent w danym roku zaprzestaje stosowania pompy insulinowej na rzecz terapii z zastosowaniem wstrzykiwaczy insulinowych jest uwzględniany w populacji docelowej w kolejnym roku.</p> <p>Oszacowanie liczebność populacji przeprowadzono na podstawie danych z raportu NFZ dot. cukrzycy za lata 2013-18 obliczając dla każdego roku liczbę pacjentów, którzy w danym roku korzystali z wstrzykiwaczy insulinowych, tj. liczbę pacjentów na insulinoterapii w danym roku z wyłączeniem tych stosujących pompy insulinowe w tym roku.</p> <p>W przypadku gdy pacjent zaprzestał stosowania pompy insulinowej w danym</p>

	<p>roku, to należy oczekiwać, że w kolejnym roku nie jest on uwzględniony w raporcie NFZ jako pacjent, u którego rozliczano świadczenia związane ze stosowaniem pomp insulinowych. W konsekwencji pacjent taki jest w kolejnym roku uwzględniany w obliczeniach w BIA jako pacjent z populacji docelowej.</p> <p>Przeprowadzona prognoza na lata 2021-22 bazuje zatem na danych uwzględniających przepływ pacjentów związany z zaprzestaniem stosowania pomp insulinowych.</p>
<p>Tabela 70 str. 97, Rozdz. 6.3.1. str. 98, Rozdz. 6.3.3.3, Rozdz. 7, str. 112</p>	
<p>Rozdz. 6.3.1 str. 98</p>	<p>Dotyczy: „W wariantcie podstawowym analizy autorzy założyli, że pacjenci będą regularnie zużywać 3 igły na dobę i dotyczy to całej części populacji docelowej która jest skłonna do zmiany swojego zachowania (79,3%), dane z ankiety PTD. Założenie powyższe wydaje się być założeniem optymistycznym”</p> <p>Odpowiedź: Przyjęte założenie wynika z dostępnych danych z ankiety Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków oraz z charakteru dostępnych danych klinicznych, które raportowane były w badaniach w odniesieniu do jednokrotnego lub wielokrotnego stosowania igieł, w szczególności brak jest możliwości oszacowania wpływu częściowej zmiany zachowania pacjentów (tj. częściowej redukcji krotności wykorzystania igieł) na efekty kliniczne. W konsekwencji przyjęte założenie faktycznie jest optymistyczne, niemniej jednak przyjęcie jakiegokolwiek innego założenia miałoby charakter arbitralny. Przyjęte podejście pozwala na oszacowanie maksymalnego poziomu wydatków płatnika w związku z refundacją igieł.</p>
<p>Rozdz. 6.3.3.2</p>	

	<p>[Redacted text]</p> <table border="1" data-bbox="359 492 1404 772"> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> <tr> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> <td>[Redacted]</td> </tr> </table> <p>[Redacted text]</p>	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]																				
<p>Rozdz. 6.3.3.6, tabela 86</p>	<p>Dotyczy: Słabe strony: „Ewentualna refundacja ze środków publicznych</p> <p>[Redacted text]</p> <p>Odpowiedź: [Redacted text]</p>																					
<p>Rozdz. 6.3.3.6, tabela 86</p>	<p>Dotyczy: Słabe strony: „Wprowadzenie ww. wyrobów medycznych do systemu refundacji aptecznej spowoduje „zamrożenie cen” i usunięcie mechanizmów bezpośredniej konkurencji rynkowej.”</p> <p>Odpowiedź: [Redacted text]</p>																					
<p>Rozdz. 6.3.3.6, tabela 86</p>	<p>Dotyczy: Zagrożenia: „Ewentualna refundacja to prawdopodobnie dostęp do igieł tylko jednego producenta (dla pacjenta brak wyboru alternatywnych wyrobów medycznych w niższej cenie w ramach systemu refundacji).”</p> <p>[Redacted text]</p>																					

	
<p>Rozdz. 6.3.3.6, tabela 86</p>	<p>Dotyczy: Zagrożenia: „Możliwe nadużycia preskrypcyjne – istnieje ryzyko, iż wyroby medyczne mogłyby być przepisywane niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym”</p> <p>Odpowiedź: Jedynym alternatywnym zastosowaniem wnioskowanego wyrobu medycznego (poza wnioskowanym wskazaniem) jest wykorzystanie do wstrzykiwaczy dla hormonu wzrostu. W 2020 roku łączna liczba pacjentów leczonych w programach lekowych z zastosowaniem hormonu wzrostu wyniosła niespełna 7 tys., a zatem stanowi niewielką populację w stosunku do liczebności populacji wnioskowanej. W konsekwencji analizowane zagrożenie należy uznać za niskie.</p>
<p>Rozdz. 6.3.3.6, tabela 86</p>	<p>Dotyczy: Zagrożenia: „Zasadne jest dążenie do tego aby refundacja dotyczyła szerszej gamy produktów z grupy igieł do wstrzykiwaczy tak aby zapewnić konkurencję cenową w tym obszarze.”</p> 
<p>Rozdz. 7, str. 112</p>	
<p>Rozdz. 7, str. 113</p>	

	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Rozdz. 7, str. 113</p>	<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>
<p>Bibliografia</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen T-M, Frid A. (2002) A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. <i>Practical Diabetes International</i> 19(3):71–76. 2. Coninck CD, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet J-P, Tubiana N, Strauss K. (2010) Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. <i>Journal of Diabetes</i> 2(3):168–179. 3. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. (2016) Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 91(9):1224–1230. 4. Dagdelen S, Deyneli O, Olgun N, Siva ZO, Sargin M, Hatun S, Kulaksizoglu M, Kaya A, Gürlek CA, Hirsch LJ, Strauss KW. (2018) Turkish Insulin Injection Techniques Study: Complications of Injecting Insulin Among Turkish Patients with Diabetes, Education They Received, and the Role of Health Care Professional as Assessed by Survey Questionnaire. <i>Diabetes Ther</i> 9(4):1615–1628. 5. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. (2016) New Insulin Delivery Recommendations. <i>Mayo Clinic Proceedings</i> 91(9):1231–1255. 6. McKenzie DP, Thomas C. (2020) Relative risks and odds ratios: Simple rules on

	<p>when and how to use them. <i>Eur J Clin Invest</i> 50(8):.</p> <p>7. Hessou PHS, Glele-Ahanhanzo Y, Adekpedjou R, Ahouada C, Johnson RC, Boko M, Zomahoun HTV, Alary M. (2019) Comparison of the prevalence rates of HIV infection between men who have sex with men (MSM) and men in the general population in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Public Health</i> 19(1):1634.</p> <p>8. Zabaleta-del-Olmo E, Vlachó B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, Morros-Pedrós R, Violán C. (2016) Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: A systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Nursing Studies</i> 60:121–132.</p> <p>9. Tamhane AR, Westfall AO, Burkholder GA, Cutter GR. (2016) Prevalence odds ratio versus prevalence ratio: choice comes with consequences: Prevalence odds ratio versus prevalence ratio. <i>Statist. Med.</i> 35(30):5730–5735.</p> <p>10. Thompson ML, Myers JE, Kriebel D. (1998) Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? <i>Occupational and Environmental Medicine</i> 55(4):272–277.</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

* 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.

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

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.

