

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	WS.4230.2.2021
Tytuł:	<p>Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych:</p> <ul style="list-style-type: none">• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 135 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151219;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 90 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151158;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 45 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151196;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 225 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151189;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 100 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151172;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 25 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151165;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 90 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151202;• EXUFIBER AG+, Emplastry antimicrobiotica, opatrunek specjalistyczny, 600 cm², 1 sztuka, kod GTIN: 7323190151226 <p>we wskazaniu: terapia ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji, ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii</p>

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 przelać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty 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 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

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 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

wraz z Deklaracją Konflikty 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 konfliktu 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:

Aleksandra Jakubiak

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

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 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 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

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić


w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

- ┌ posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.
- ┌ prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi 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.


.....
.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

10.12.2021 

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

10.12.2021 

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Uwaga ogólna do całości Analizy Weryfikacyjnej</p>	<p>Z uwagi na fakt, że na stronach Biuletynu Informacji Publicznej (BIP) opublikowano wersje raportu HTA, w których ukryto dane ekonomiczne wykazujące wysoką kosztową efektywność analizowanego opatrunku i oszczędności dla Płatnika (NFZ) i pacjenta, a ujawniono dane, których wnioskodawca planował nie upubliczniać, prosimy o opublikowanie całości niniejszego dokumentu.</p> <p>Jednocześnie pragniemy zaznaczyć, że czas na zgłaszanie uwag do analizy Weryfikacyjnej mija 10 grudnia br. o godz. 24.00. Posiedzenie Rady zaplanowano na poniedziałek 13 grudnia, co wskazuje na brak czasu na rzetelną analizę przesłanych uwag od Wnioskodawcy oraz ewentualnych uwag od innych podmiotów. Z tego też powodu bardzo prosimy o dogłębną analizę przesłanych komentarzy, gdyż Analiza Weryfikacyjna zawiera liczne błędne interpretacje danych oraz nie uwzględnia bardzo dużej części istotnych faktów i badań RWD.</p>
<p>Rozdz. 3.6 str. 100-102</p> <p>Rozdz. 4.1 str. 103</p> <p>Rozdz. 4.1 str. 111</p> <p>Rozdz. 4.3 str. 130;</p> <p>Rozdz. 9 str. 150-151</p> <p>Rozdz. 10 str. 156</p> <p>Rozdz. 11 str. 161</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Wybór komparatora przeprowadzony według kryteriów opisanych w analizie problemu decyzyjnego (APD) budzi wątpliwości. Dla prawidłowości przeprowadzenia procesu oceny technologii medycznej, kluczowe jest uwzględnienie wszystkich refundowanych technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Wnioskodawca ograniczył wybór komparatora do jednej interwencji opcjonalnej”.</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Analitycy Agencji twierdzą, iż przyjęcie przez Wnioskodawcę w analizach tylko jednego komparatora za właściwy dla ocenianej interwencji (Aquacel Ag Extra), stanowi zbyt daleko idące ograniczenie. Niemniej jednak w przedłożonym przez analityków Agencji uzasadnieniu wskazują na <i>zasadność ograniczenia liczby komparatorów uwzględnionych w analizie do najbardziej zbliżonych pod względem funkcjonalności, właściwości, wskazań do zastosowania oraz materiału wykonania stosowanych technologii</i>, wskazując tym samym opatrunek Aquacel Ag+ Extra, jako ten, który z najwyższym prawdopodobieństwem, byłby zastępowany przez wnioskowaną technologię w przypadku jej refundacji. W związku z tym, w dniu 01.12.2021 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwania pod kątem nowego komparatora, wskazując, iż nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy.</p> <p>Biorąc powyższe pod uwagę oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom analityków Agencji, w ramach uzupełnienia niezgodności analiz względem minimalnych wymagań oraz fakt, iż opatrunek Aquacel Ag Extra od listopada 2021 nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce przyjęto, iż opatrunek Aquacel Ag+ Extra jest właściwym komparatorem dla ocenianej interwencji. Ze względu na niemożność przeprowadzenia porównania efektywności klinicznej z powodu braku badań spełniających kryteria włączenia do analizy, niniejszy komparator Aquacel Ag+ Extra został uwzględniony w ramach kalkulacji w Analizie Wpływu na Budżet (AWB).</p> <p>APD i AKL pozostają w mocy gdyż zarówno Aquacel Ag Extra, jak i Aquacel Ag+ Extra są wykonane w tej samej technologii Hydrofiber, odnośnie której zostało zaprezentowane badanie RCT.</p>
<p>Rozdz. 4.1 str. 111-112</p> <p>Rozdz. 4.2 str. 114, 118</p> <p>Rozdz. 4.3 str. 130-131</p> <p>Rozdz. 9 str. 150</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Dostępne dowody nie umożliwiły przeprowadzenia porównania bezpośredniego, ani pośredniego analizowanej interwencji z wybranym komparatorem.”</i></p> <p><i>„Podsumowując w AKL wnioskodawcy brak badań umożliwiających bezpośrednio lub pośrednio porównanie ocenianej interwencji względem opcji alternatywnej, co w konsekwencji przekreśliło możliwość wyciągnięcia wniosków dotyczących większej wartości klinicznej ocenianej technologii”.</i></p>

<p>Rozdz. 11 str. 161</p>	<p>Uwagi do komentarza:</p> <p>W ramach opracowanego dossier refundacyjnego dla opatrunku Exufiber Ag+ całościowo przedstawiono dostępny materiał dowodowy dla wnioskowanej interwencji. W trakcie prac nad raportem HTA, starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności, mając jednocześnie na względzie, że wnioskowaną technologię stanowi wyrób medyczny.</p> <p>Wyniki randomizowanego badania klinicznego (NCT 02921750), porównującego technologie w których wykonano analizowane opatrunki (Hydrolock vs Hydrofiber) zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy <i>non-inferiority</i>. Niemniej jednak należy podkreślić, iż wśród pacjentów leczonych Exufiber Hydrolock obserwowano korzystniejsze względem Aquacel Hydrofiber wyniki w zakresie zmiany powierzchni rany po zakończeniu leczenia względem wartości wyjściowej, poziomu bólu odczuwanego przez pacjentów podczas oczyszczenia rany oraz usuwania opatrunku. Ponadto, klinicyści uczestniczący w badaniu RCT istotnie statystycznie lepiej postrzegali opatrunek Hydrolock względem Hydrofiber pod względem wszystkich ocenianych cech, w tym pod kątem łatwości usunięcia z rany oraz zdolności absorpcji i retencji wysięku. <i>Analitycy Agencji wskazują, iż wymienione powyższej punkty końcowe dla których wykazano istotność statystyczną nie stanowią dowodu wysokiej wiarygodności</i>. Niemniej jednak uzyskane wyniki pozwalają na wskazanie kierunku efektu oraz przewagi ocenianej interwencji nad komparatorem w kluczowych obszarach, szczególnie istotnych z punktu widzenia wnioskowanego wskazania oraz skutecznej terapii pacjentów z przewlekłymi ranami głębokimi i cechami infekcji.</p> <p>Dodatkowo, wyniki badania <i>in vivo</i> (Davis 2019) wskazują na istotnie statystycznie lepsze działanie przeciwbiofilmowe w zakresie <i>P. aeruginosa</i> w przypadku opatrunku Exufiber Ag+, względem opatrunku Aquacel Ag+ Extra, który oprócz srebra posiada w swoim składzie dodatkowe substancje przeciwbakteryjne ($p < 0,05$), co jest zaletą analizowanego opatrunku w kontekście rozpatrywanego problemu zdrowotnego.</p> <p>Ponadto, potwierdzeniem skuteczności opatrunku Exufiber Ag+ w docelowej populacji pacjentów są wyniki pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, tj. badania obserwacyjnego oraz szerokiego opisu przypadków, w tym przypadków pochodzących z polskiej praktyki klinicznej. Stanowiąc dowód na występowanie niezaspokojonej potrzeby medycznej (ang. <i>unmet need</i>) oraz związaną z tym potrzebę refundacji skutecznego opatrunku w docelowej populacji pacjentów.</p> <p>Wnioskowanie pochodzące z raportu HTA dla opatrunku Exufiber Ag+ jest zbieżne ze stanowiskiem ekspertów klinicznych Agencji, którzy jednoznacznie podkreślają potrzebę finansowania opatrunków Exufiber Ag+ ze środków publicznych w Polsce. Eksperti podkreślają właściwości opatrunku takie jak działanie przeciwbakteryjne, niwelowanie bólu oraz pochłanianie wysięku z owrzodzenia, co jest szczególnie istotne w kontekście wnioskowanego wskazania tj. w leczeniu ran przewlekłych z równoczesnym ubytkiem tkankowym (tj. rany głębokie) z cechami infekcji ze średnim i dużym wysiękiem o różnej etiologii.</p>
<p>Rozdział 4.2.1.1 Str. 117</p>	<p>W tabeli 28 Analizy Weryfikacyjnej zamieszczono błędne sformułowanie w pierwszej komórce trzeciego wiersza tej tabeli.</p> <p>Oceniany punkt końcowy opisano jako „Konieczność zmiany opatrunku w ciągu 7 dni”, natomiast poprawny zapis to „Częstotliwość zmian opatrunku pomiędzy wizytami (zmiany opatrunku/7 dni)”</p>
<p>Rozdział 5. Str. 133</p>	<p>Uwagi z Analizy Weryfikacyjnej</p> <p>1. Ze względu na brak dowodów na wyższą kliniczną ocenianą interwencję nad wybranym komparatorem oraz niepoprawną metodologię badania, na którym oparto AE, dokonano niewłaściwego wyboru techniki analitycznej. (...)</p> <p>Badanie Lev-Tov 2019, na którym oparto analizę ekonomiczną jest nierandomizowanym badaniem nieporównawczym, analizującym pojedyncze ramiona. W badaniu tym nie</p>

	<p>udowodniono wyższości klinicznej ocenianej technologii nad wybraną technologią alternatywną.</p> <p><i>Badanie Lev-Tov 2019 dotyczy niezależnej oceny efektów związanych ze stosowaniem opatrunku Exufiber Ag+ oraz opatrunku Aquacel Ag Extra, w związku z czym jego wyniki uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto, w badaniu Lev-Tov 2020 wykazano, że tempo gojenia ran przy zastosowaniu obu opatrunków jest podobne. Wielkości wyników otrzymanych dla punktów końcowych stanowiących o efektywności klinicznej obu opatrunków są porównywalne. Średnia zmiana długości rany po 4 tygodniach stosowania opatrunku Exufiber Ag+ vs Aquacel Ag Extra wyniosła -11,3 mm (SD=15,8 mm) vs -11,3 mm (SD=12,8 mm). Natomiast średnia zmiana szerokości rany dla obu opatrunków wyniosła kolejno -5,88 mm (SD=12,30 mm) vs -6,0 mm (SD=9,27 mm).</i></p> <p>Komentarz do treści uwag z Analizy Weryfikacyjnej</p> <p>Technika analityczna została wybrana całkowicie zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz. U. 2021 poz. 74), (dalej zwane Wymaganiami minimalnymi). Technika analityczna została zatem określona zgodnie z aktem prawnym bezpośrednio określającym formę analiz.</p> <p>Wymagania minimalne wskazują, że analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów. Wymagania minimalne dopuszczają przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, jedynie w przypadku „wykazania terapeutycznej równorzędności wyników zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (...)”. W analizie klinicznej nie wykazano terapeutycznej równorzędności, zatem nie odnaleziono podstaw prawnych do przeprowadzenia analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>W uwadze w Analizie weryfikacyjnej pominięty został fakt przedstawienia w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego oceniającego skuteczność technologii Hydrolock® (opatrunek Exufiber®) w porównaniu z technologią Hydrofiber® (m.in opatrunek Aquacel Extra). W analizie klinicznej wykazano przewagę technologii Hydrolock® (opatrunek Exufiber®) nad technologią Hydrofiber® (m.in opatrunek Aquacel Extra), wykazaną w ramach randomizowanego badania klinicznego (ocena dotyczyła cech opatrunków: m. in. łatwości usunięcia z rany, zdolności absorpcji wysięku, zdolności retencji wysięku).</p> <p>W analizie klinicznej przeprowadzono również ocenę skuteczności w oparciu o ocenę efektów stosowania poszczególnych technologii w oparciu o porównanie z wartościami wyjściowymi, co pozwoliło stwierdzić, że efekty zdrowotne (np. redukcja rozmiaru rany) przy stosowaniu wnioskowanej interwencji są wyższe niż w przypadku stosowania technologii opcjonalnej. Wobec powyższego nie było możliwe jednoznaczne stwierdzenie i wykazanie, że porównywane technologie są równorzędne.</p>
<p>Rozdział 5. Str. 133</p>	<p>Uwagi z Analizy Weryfikacyjnej</p> <p><i>Badanie Lev-Tov 2019 dotyczy niezależnej oceny efektów związanych ze stosowaniem opatrunku Exufiber Ag+ oraz opatrunku Aquacel Ag Extra, w związku z czym jego wyniki uniemożliwiają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Ponadto, w badaniu Lev-Tov 2020 wykazano, że tempo gojenia ran przy zastosowaniu obu opatrunków jest podobne. Wielkości wyników otrzymanych dla punktów końcowych stanowiących o efektywności klinicznej obu opatrunków są porównywalne. Średnia zmiana długości rany po 4 tygodniach stosowania opatrunku Exufiber Ag+ vs Aquacel Ag Extra wyniosła -11,3 mm (SD=15,8 mm) vs -11,3 mm (SD=12,8 mm). Natomiast średnia zmiana szerokości rany dla obu opatrunków wyniosła kolejno -5,88 mm (SD=12,30 mm) vs -6,0 mm (SD=9,27 mm).</i></p> <p>Komentarz do treści uwag z Analizy Weryfikacyjnej</p>

	<p>Wymagania minimalne oraz Wytyczne oceny technologii medycznych (dla wyrobów medycznych, jak również dla technologii lekowych) nie stwierdzają, że sam fakt braku randomizowanych badań klinicznych pociąga za sobą konieczność odstąpienia od przeprowadzenia analizy kosztów użyteczności. Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (dla wyrobów medycznych), wyboru metody analitycznej dokonuje się w zależności od rodzaju korzyści związanych z ocenianą technologią (rodzaju wyników i jednostek pomiaru tych wyników), jak również od dostępnych danych oraz zasadności i możliwości dokonywania precyzyjnych oszacowań.</p> <p>Autorzy raportu oceny technologii medycznych stwierdzili, że w związku z wymaganiami ustawowymi (Wymagania minimalne) oraz dostępnymi danymi (istotne różnice w redukcji zmian powierzchni rany dla porównywanych interwencji) analiza kosztów użyteczności jest odpowiednią techniką analityczną.</p> <p>Zacytowana powyżej argumentacja z Analizy Weryfikacyjnej nie odnosi się do punktów końcowych ujętych w analizie ekonomicznej. Uwaga w Analizie Weryfikacyjnej odnosi się do zmiany średniej szerokości rany oraz zmiany średniej maksymalnej długości rany, podczas gdy w analizie ekonomicznej uwzględniono zmianę w powierzchni rany. Autorzy analizy ekonomicznej uznali, że różnice w zmianach powierzchni ran (mediana zmiany równa -212,1 mm² dla porównania interwencja i -69,9 mm² dla komparatora) są na tyle znaczące, że nie jest wykluczone przeprowadzenie analizy kosztów użyteczności. W treści uwagi z Analizy Weryfikacyjnej nie podano powodu, dla którego przedyskutowano jedynie zmiany średniej szerokości rany oraz zmiany średniej maksymalnej długości rany, i <u>jednocześnie nie odniesiono się w ogóle do oceny zmiany powierzchni rany. Takie podejście z Analizy weryfikacyjnej jest niezrozumiałe i nie odnosi się do danych wejściowych do analizy ekonomicznej.</u></p> <p>Ponadto, nie jest prawdziwe – przytoczone w cytowanym fragmencie Analizy Weryfikacyjnej – stwierdzenie, że „w badaniu Lev-Tov 2020 wykazano, że tempo gojenia ran przy zastosowaniu obu opatrunków jest podobne”. W analizie klinicznej wskazano, że wnioskowana interwencja cechuje się wyższą skutecznością w tempie gojenia ran (m.in. punkty końcowe: zmniejszenie ilości wysięku, odsetek pacjentów z zaczerwieniem/podrażnieniem pod opatrunkiem pierwotnym, odsetek pacjentów, u których po 4-tygodniowym leczeniu rany odnotowano poprawę stanu rany).</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że w Analizie Weryfikacyjnej wyrażone zostało, że w związku z faktem, że badanie Lev-Tov 2020 nie było randomizowanym badaniem klinicznym, nie można wnioskować o wyższości którejkolwiek technologii („Badanie Lev-Tov 2019, na którym oparto analizę ekonomiczną jest nierandomizowanym badaniem nieporównawczym, analizującym pojedyncze ramiona. W badaniu tym nie udowodniono wyższości klinicznej ocenianej technologii nad wybraną technologią alternatywną.”). Jednocześnie w Analizie Weryfikacyjnej przyjmuje się, że to samo badanie Lev-Tov 2020 może stanowić podstawę do wnioskowania o „podobnej skuteczności” w oparciu o analizę wybranych punktów końcowych (w ocenie których stwierdza się podobną skuteczność interwencji i komparatora). Jednocześnie wg analityków Agencji Analiza Weryfikacyjna nie zwraca uwagi na punkty końcowe, dla których stwierdzić można różnice pomiędzy interwencją i komparatorem. Powyższe różnice w podejściu świadczą o braku konsekwencji i nie pozwalają przekazać i zinterpretować pełni informacji o wynikach badania Lev-Tov 2020, gdyż Analiza weryfikacyjna skupia się jedynie na wykazaniu braku różnic.</p>
<p>Rozdział 5. Str. 133</p>	<p>Uwagi z Analizy Weryfikacyjnej <i>Uzasadnienie wyboru analizy użyteczności kosztów wnioskodawca opiera również o wyniki badania RCT, które nie zostało uwzględnione w AE, a które stanowi dodatkową analizę dla porównania technologii Hydrolock, w której opracowano oceniany opatrunek, z technologią Hydrofiber. Zaobserwowane różnice wyników omawianego badania w zakresie redukcji powierzchni rany nie mają znaczenia klinicznego i nie wykazują istotności statystycznej. Można więc uznać, iż skuteczność ocenianej technologii, jest porównywalna do skuteczności opatrunków wykonanych w technologii Hydrofiber.</i></p> <p>Komentarz do treści uwagi z Analizy Weryfikacyjnej</p>

	<p>Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania Lev-Tov 2020, w którym różnice w redukcji powierzchni rany przedstawiono dla przyjętego komparatora. W rzeczonym badaniu RCT komparatorem była technologia, a nie konkretny komparator, zatem badanie RCT nie powinno stanowić podstawy w wyborze techniki analitycznej.</p>
<p>Rozdział 5. Str. 133</p>	<p>Uwagi z Analizy Weryfikacyjnej <i>O zbliżonej skuteczności opatrunku Exufiber Ag+ w stosunku do innych opatrunków stosowanych w leczeniu ran przewlekłych świadczą również założenia przyjęte w analizie kosztów stosowania opatrunku Exufiber Ag+ w warunkach polskich (Krasowski 2020), która przedstawia porównanie kosztów wyleczenia owrzodzeń żylnych łydki, w oparciu o praktykę kliniczną autora (analiza ekonomiczna wnioskodawcy, str. 47, tab. 1617).</i></p> <p>Komentarz do treści uwagi z Analizy Weryfikacyjnej Nie jest prawdą, że analiza Krasowski 2020 może stanowić podstawę do wnioskowania o zbliżonej skuteczności. W ramach analizy Krasowski 2020 nie przyjęto założenia o podobnej skuteczności Exufiber Ag+ w stosunku do innych opatrunków. W analizie Krasowski 2020 przeprowadzono oszacowanie kosztów stosowania pewnych grup opatrunków bez zakładania, że opatrunki w ramach poszczególnych grup są podobnie skuteczne.</p>
<p>Rozdział 5. Str. 134</p>	<p>Uwagi z Analizy Weryfikacyjnej <i>Dodatkowo, oparte na badaniu Lev-Tov 2019 i przyjęte w AE wnioskodawcy założenia dotyczące średniej częstotliwości zmiany opatrunku są błędne, gdyż wyniki badania nie dostarczają dowodów na występujące różnice w częstości zmian opatrunków. Zgodnie z wynikami badania, mediana częstotliwości zmiany opatrunku w grupie 76 pacjentów stosujących produkt Exufiber Ag+ wyniosła 0,84 (min 0; max 8,81), a średnia – 1,36 (SD: 1,77). Na podstawie wyniku mediany częstotliwości zmiany opatrunku wnioskować można, iż połowa pacjentów leczonych ocenianym produktem nie zmieniała opatrunku przez okres dłuższy niż 7 dni, a wartość minimalna zakresu wartości równa 0 wskazuje, że w badaniu pojawiły się również przypadki pacjentów (lub jeden przypadek), którzy nie zmienili opatrunku przez cały okres trwania badania, tj. 28 dni, co jest niezgodne z założeniami umieszczonymi w protokole badania oraz informacjami dotyczącymi sposobu stosowania wyrobu medycznego Exufiber Ag+ zawartymi w IFU. Wartość maksymalna natomiast, wskazuje, iż w badaniu byli również pacjenci (lub pacjent), którzy zmieniali opatrunek częściej niż raz na dobę. Zgodnie z wynikami dla komparatora nie pojawiły się takie przypadki. W związku z powyższym, uznano, że przedstawione w AE dane dotyczące częstości zmiany opatrunku są niewiarygodne i nie mogą stanowić oparcia dla założeń AE, w której stanowią główny nośnik redukcji kosztów.</i></p> <p>Komentarz do treści uwagi z Analizy Weryfikacyjnej Nie jest prawdziwe stwierdzenie postawione w Analizie weryfikacyjnej, że dane dotyczące częstości zmiany opatrunku są niewiarygodne i nie mogą stanowić oparcia dla założeń AE. <u>W Analizie weryfikacyjnej przedstawiono błędną analizę punktów końcowych z pominięciem analizy pełnych danych dostępnych w badaniu Lev-Tov 2019.</u> W ramieniu pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję częstotliwość zmian opatrunków była następująca: średnia 1.36 (SD=1.77), mediana 0.84 (minimum 0; maksimum 8.81). (Tabela A 15, str. 80 z Lev-Tov 2019). W ramieniu pacjentów stosujących komparator częstotliwość zmian opatrunków była następująca: średnia 3.56 (SD=1.56), mediana 3.63 (minimum 0.90; maksimum 6.00) (Tabela C 11, str. 81 z Lev-Tov 2019). Nie jest prawdą, że w badaniu byli pacjenci, którzy „nie zmienili opatrunku przez cały okres trwania badania, tj. 28 dni”. <u>Wniosek o pacjencie, który nie zmieniał opatrunku przez 28 dni jest błędny</u> i najprawdopodobniej wynika z błędnej interpretacji danych towarzyszących medianie; prawdopodobnie w Analizie weryfikacyjnej przyjęto, że minimum obliczono jako minimalną liczbę zmian opatrunków w ciągu 28 dni podzieloną przez 4, co jest błędnymi kalkulacjami. Wartość zero może wynikać z faktu, że pacjent przerwał leczenie (z różnych przyczyn) przed pierwszą zmianą opatrunku albo z faktu, że opatrunek był zmieniany co 8 dni. Natomiast wartość 8,81 zmian/7 dni mogła wynikać z faktu, że na początku leczenia dany pacjent wymagał intensywnego leczenia i nie oznacza, że w każdym tygodniu na tego pacjenta przypadło 8,81 zmian opatrunku. Protokół badania nie zabraniał zmiany opatrunku rzadziej niż 7 dni, co jest zgodne wytycznymi i zaleceniami dotyczącymi</p>

leczenia ran. Zalecenia zmiany opatrunków specjalistycznych wskazują, że opatrunki takie należy zmieniać i dopasowywać tak często jak to konieczne i tak rzadko jak to tylko możliwe, tj. nie należy zmieniać opatrunku bez takiej konieczności i potrzeby, a zmiana opatrunku powinna wynikać z przeprowadzonej przez lekarza lub personel medyczny bieżącej oceny stanu rany i opatrunku, a nie z przyjętych odgórnie sztywnych reguł. Należy zauważyć, że w badaniu *Lev-Tov 2019* brak konieczności zmiany opatrunku przez okres 7 dni lub dłużej miał miejsce u 52% pacjentów leczonych badanym produktem, podczas gdy w grupie pacjentów leczonych komparatorem takich pacjentów nie było. **Powyższe dane świadczą o różnicach w częstotliwości zmian opatrunków pomiędzy opatrunkiem Exufiber Ag+ i komparatorem.**

Wobec powyższego wnioski z Analizy Weryfikacyjnej nie są poprawne, gdyż częstotliwość zmian opatrunków różni się pomiędzy Exufiber Ag+ i komparatorem. Zasadne jest zatem uwzględnienie częstości zmian opatrunków jako istotnego elementu kosztów stosowania opatrunków.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające różnice w częstości zmiany opatrunków. Wyniki wskazują, że wprowadzenie refundacji opatrunku Exufiber Ag+ jest kosztowo-efektywne oraz redukuje koszty Płatnika (NFZ) i pacjenta.

Tabela 1. Wyniki analizy ekonomicznej.

Parametr wyniku	Exufiber® Ag+	Aquacel Ag Extra	Różnica
Liczba wizyt			
Liczba wizyt / 4 tygodnie	5,44	14,24	-8,8
Wyniki zdrowotne			
QALY	0,0376 QALY	0,0367 QALY	0,00087 QALY
Perspektywa NFZ			
Łączny koszt (opatrunki + opatrunki mocujące + wizyty ambulatoryjne)	423,23 zł	890,91 zł	-467,69 zł
Współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]			-538 916 zł
Perspektywa NFZ+pacjent			
Łączny koszt (opatrunki + opatrunki mocujące + wizyty ambulatoryjne)	565,10 zł	1 110,82 zł	-545,71 zł
Współczynnik koszty-użyteczność ICUR [PLN/QALY]			-628 823 zł
Wnioski końcowe z analizy ekonomicznej			
Wnioski z analizy ekonomicznej	<i>Exufiber® Ag+ jest interwencją dominującą, tj. stosowanie Exufiber® Ag+ generuje wyższe wyniki zdrowotne (QALY) oraz mniejsze koszty.</i>		

Tabela 2. Wyniki analizy wpływu na budżet.

Rok horyzontu czasowego	Scenariusz istniejący (zachowanie stanu aktualnego)	Scenariusz nowy (wprowadzenie refundacji opatrunku Exufiber® Ag+)	Różnica (scenariusz nowy minus scenariusz istniejący)
Perspektywa NFZ			
Koszty łączne (opatrunki + opatrunki mocujące + wizyty ambulatoryjne) [PLN]			
2022 rok	42 062 060 zł	37 648 456 zł	-4 413 603 zł
2023 rok	42 062 060 zł	33 234 853 zł	-8 827 207 zł
Perspektywa pacjenta			
Koszty łączne (opatrunki + opatrunki mocujące + wizyty ambulatoryjne) [PLN]			
2022 rok	12 228 827 zł	11 119 233 zł	-1 109 593 zł
2023 rok	12 228 827 zł	10 009 640 zł	-2 219 187 zł

<p>Komentarze w Analizie Weryfikacyjnej stwierdzające „niepoprawną metodologię badania” (m.in. str. 112 i 133 Analizy weryfikacyjnej)</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>W analizie weryfikacyjnej stwierdzono, że „Ze względu na to, że badanie to dotyczy niezależnej oceny efektów związanych ze stosowaniem opatrunku Exufiber Ag+ oraz opatrunku Aquacel Ag Extra, nie można na jego podstawie wnioskować o wyższości klinicznej ocenianej technologii nad wybraną technologią alternatywną.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Metodologia badań klinicznych dopuszcza możliwość przeprowadzania wielu rodzajów badań klinicznych. W ocenie różnic pomiędzy interwencjami Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji niejednokrotnie już oceniała skuteczność w oparciu o badania inne niż randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną. Wyniki z badań nierandomizowanych także dostarczają danych o większej wartości klinicznej.</p> <p>W analizie klinicznej przedstawiono obszernie bardzo dużą liczbę wyników z badań klinicznych. Są to różne badania: od badań z randomizacją do badań bez grupy kontrolnej. Część z tych badań i danych dawało wyniki porównywalne dla opatrunku Exufiber Ag+ i komparatora, ale wiele wyników, jak to przedstawiono w Analizie weryfikacyjnej, wykazywało różnice dla poszczególnych opatrunków. W Analizie weryfikacyjnej Agencja przyjmuje się jednak całkowity brak różnic w skuteczności i częstości zmian opatrunków, pomimo, że różnice pojawiły się w wynikach badań. Takie podejście wydaje się być bardzo zawężające możliwość analizy skuteczności.</p> <p>Opisane przypadki zastosowań opatrunku Exufiber Ag+ w praktyce klinicznej dowodzą, że opatrunek ten często prowadzi do wyleczenia rany (np. poważnych przypadków stopy cukrzycowej, odleżyn i owrzodzeń goleni) i to w przypadkach pacjentów długo i nieskutecznie leczonych wcześniej, a stan rany systematycznie pogarszał się. Opisy przypadków są dokładne, gdyż pokazują krok po kroku jak zmieniała się rana po zastosowaniu opatrunku Exufiber Ag+. Duża liczba opisanych przypadków wskazuje, że Exufiber Ag+ wzbudza duże zainteresowanie u klinicystów. Zresztą AOTMiT zapytał ekspertów klinicznych o opatrunek Exufiber Ag+, a eksperci Ci wskazali bardzo dużo argumentów za refundacją opatrunku Exufiber Ag+. Generalnie, argumentów przeciw refundacji opatrunku Exufiber Ag+ nie zgłoszono.</p>

2. 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

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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.)

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.

