

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTM:	
Numer:	BIP – 036, analiza AOTM-OT-4350-11/2012
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Etruzil (letrozol) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTM po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Iwona Gradowska-Olszewska

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

Posiedzenie Rady Przejrzystości 19/2012, które odbędzie się 13 sierpnia 2012 roku

Czego dotyczy DKI:

- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości – członka Rady Przejrzystości w dniu,~~
- ~~Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:...~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości eksperta z dziedziny medycyny, której dotyczą omawiane na posiedzeniu wnioski lub informacje w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości innej osoby zaproszonej przez przewodniczącego Rady, w dniu,~~
- ~~Udział w posiedzeniu Rady Przejrzystości osoby przygotowującej opinie w trakcie procesu analitycznego, dotyczące prowadzonych przez Agencję ocen technologii medycznych lub świadczeń opieki zdrowotnej, w dniu,~~
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej,**

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 9 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

UWAGA!

Część A należy wypełnić w przypadku występowania konfliktu interesów.

Część B należy wypełnić w przypadku braku konfliktu interesów.

Część A

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

Stosunku pracy

Umowy o świadczenie usług zarządczych

Umowy zlecenia

Umowy o dzieło

Innej umowy o podobnym charakterze

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

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

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

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

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

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

⁴ niepotrzebne skreślić

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

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

Część B

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

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI 07.08.2012 

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>tabela 10; str. 23: „nie uwzględniono leczenia sekwencyjnego, które mimo iż nie występuje jako wskazanie rejestracyjne, to może się zdarzyć w praktyce klinicznej, np. z powodu przerwania terapii”</p>	<p>W ramach przeprowadzonego przeglądu analizowano zastosowanie letrozolu zgodnie z wskazaniami rejestracyjnymi. W analizie problemu decyzyjnego (APD) podkreślono, że rozważano porównanie letrozolu z wybranymi preparatami (potencjalnymi komparatorami) w przedłużonym leczeniu uzupełniającym pierwszego rzutu raka piersi (leczenie sekwencyjne), jednak w przypadku innych leków stosowanych jako kontynuacja leczenia uzupełniającego po wcześniejszej terapii adjuwantowej tamoksyfenem - anastrozolu oraz eksemestanu ich zastosowanie obejmuje leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi kobiet po menopauzie z obecnością hormonów estrogenowych po 2-3 latach początkowego leczenia uzupełniającego tamoksyfenem (tzw. sekwencja wczesna). W przypadku letrozolu wskazaniem rejestracyjnym jest tzw. sekwencja późna. W związku z różnicami w okresie początkowego podawania tamoksyfenu (5 lat w przypadku letrozolu vs 2-3 lata w przypadku anastrozolu i eksemestanu) zrezygnowano z możliwości przeprowadzenia porównania pomiędzy tymi interwencjami i nie uwzględniono sekwencji wczesnej w analizie. Jednakże przeprowadzono porównanie letrozolu względem placebo we wskazaniu obejmującym przedłużone leczenie uzupełniające pierwszego rzutu, hormonozależnego raka piersi w wczesnym stadium zaawansowania u kobiet po menopauzie, które otrzymywały wcześniej standardową terapię uzupełniającą tamoksyfenem przez 5 lat (tzw. sekwencja późna).</p>
<p>tabela 10; str. 24: „nie jest jasne jak w praktyce stosowane są dwa ostatnie kryteria, czy w przypadku nieodnalezienia badań z randomizacją, które ocenione zostaną na mniej niż dwa punkty w skali Jadad, włączone zostaną badania o niższej wiarygodności np. bez grupy kontrolnej”</p>	<p>W przypadku braku identyfikacji randomizowanych badań klinicznych, które mogą zostać ocenione na co najmniej 2 punkty w skali Jadad do analizy włączone zostają badania o niższej wartości dowodowej (poniżej 2 punktów w skali Jadad) lub np. badania nierandomizowane z grupą kontrolną lub badania o niższej wiarygodności.</p>
<p>tabela 10; str. 24: „nie uwzględniono kryteriów włączenia/ wykluczenia dotyczących innych ograniczeń metodologicznych badań, w tym nie podano informacji o sposobie postępowania z badaniami, w których zastosowano grupy krzyżowe (przyczyna wykluczenia badania ALIQUOT); „nie podano informacji o okresie obserwacji, jaki musi być zastosowany w badaniach, aby zostały one uwzględnione w analizie (przyczyna wykluczenia badania ALIQUOT)”</p>	<p>Wspominane badanie o akronimie ALIQUOT zostało ostatecznie omówione w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.</p>
<p>akapit 2, str. 29: „w opinii Agencji badania o akronimach BIG 1-98 oraz NCIC CTG MA 17 nie zostały właściwie ocenione”</p>	<p>Zarówno analitycy Agencji jak i analitycy, którzy opracowali analizę Wnioskodawcy są zgodni, że oba badania (o akronimach BIG 1-98 oraz NCIC CTG MA.17) powinny dostać po jednym punkcie w skali Jadad za: zastosowanie randomizacji, podwójne zamaskowanie prób oraz podanie informacji o utracie pacjentów z badań. Dodatkowo w przypadku badania o akronimie BIG 1-98 powinien zostać przyznany 1 punkt za prawidłową metodę zamaskowania próby. W przypadku opisu metod randomizacji analitycy, którzy opracowali analizę Wnioskodawcy zastosowali konserwatywne podejście uznając, że metodą zapewniającą poprawność randomizacji, a tym samym metodą prawidłową jest randomizacja prosta (która zapewnia całkowitą losowość każdego przydziału i takie same szanse kolejnych pacjentów na dostanie się do jednej z grup badanych; ponadto w najwyższym stopniu chroni ona przed błędem systematycznym związanym z nierównomiernym rozkładem znanych i nieznanymi czynnikami rokowniczymi).</p>
<p>wiersz 11. tabeli 37.; str. 59: „nie przedstawiono metodologii oszacowania populacji w wariancie wg Podmiotu odpowiedzialnego”</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny określił liczbę opakowań leku Etruzil sprzedanych w sytuacji pozytywnego rozpatrzenia wniosku refundacyjnego na podstawie założenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Średnich miesięcznych danych sprzedażowych IMS dla inhibitorów aromatoazy od momentu uzyskania refundacji we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii 2. Udziału Eruzilu w średniej miesięcznej sprzedaży w/w inhibitorów aromatazy, 3. Znaczenie większy wzrost udziału anastrozoli w leczeniu wczesnego raka piersi w I rzucie hormonoterapii w perspektywie 2 lat w związku z wcześniejszym uzyskaniem refundacji (od stycznia 2012) w tym wskazaniu i tym samym ugruntowanej wiedzy wśród lekarzy na temat możliwości leczenia pacjentek tymi produktami w nowym wskazaniu. <p>Metodologia oszacowania populacji w wariancie wg Podmiotu odpowiedzialnego i metodologia oszacowania populacji w wariancie rynkowym były tożsame o czym świadczą takie same wejściowe parametry do obliczeń (liczba opakowań leku sprzedanych w danym okresie) oraz formuły z zakresu komórek P41:R44 arkusza „Wyniki analizy rynku” skoroszytu zawierającego model decyzyjny.</p> <p>Opis metodologii wariantu rynkowego odnoszący się również do wariantu wg Podmiotu odpowiedzialnego znajduje się na stronie 43. analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.</p> <p>W ramach analizy wnioskodawcy przy przedstawieniu wyników wariantu wg Podmiotu odpowiedzialnego nie podano informacji bezpośrednio świadczącej o tożsamości metodologicznej obydwu wariantów. Jednak nawet przy braku takiej informacji kwalifikacja wspomnianego przeoczenia do grona „błędów w podejściu analitycznym” wydaje się</p>

	nieuzasadniona. Zgodnie z wnioskami przedstawionymi w analizie wpływu na budżet w ramach oszacowania wg Podmiotu odpowiedzialnego założono, że inne produkty lecznicze zawierające letrozol będą również objęte refundacją we wnioskowanym wskazaniu.
2. akapit rozdziału 4.4; str. 49: <i>„Ze względu na opisany powyżej sposób modelowania oraz przyjęte założenia, model wykazuje różnice w jakości życia pacjentów stosujących różne schematy leczenia. Wynik taki nie odpowiada wynikom z badań klinicznych (brak danych lub dane wskazujące efekt przeciwny).”</i>	W badaniu MA.17 nie przeprowadzono oceny wpływu nawrotu choroby na jakość życia pacjentek z analizowanej populacji. W publikacji opisującej wyniki oceny jakości życia ([56] w analizie ekonomicznej), ze względu na niską liczbę pacjentek z nawrotem nie został on nawet uwzględniony jako predyktor jakości życia wśród tych pacjentek. Potencjalny brak uwzględnienia pacjentek z nawrotem choroby skutkuje nie możliwością przełożenia wyników badania klinicznego w zakresie oceny jakości życia na zmiany obserwowane w praktyce, szczególnie w dłuższym horyzoncie niż 36 miesięczny przedstawiany w badaniu MA.17.
wiersz 17. tabeli 30.; str. 49: <i>„w oparciu o model NICE, pominięto spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych”</i>	Zarówno w modelu NICE (<i>Health Technol Assess.</i> 2007;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134) jak i analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono wpływ działań niepożądanych na jakość życia, pod postacią parametrów opisanych jako utrata QALY wynikająca z wystąpienia działań niepożądanych (wykorzystano parametr addytywny w miejsce wagi użyteczności w okresie występowania działań niepożądanych). Mowa o tym w Tabeli 3. (strony: 49 - 50) oraz na stronie 69 raportu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.
3 akapit rozdziału 4.4; str. 49: <i>„Ograniczeniem przedstawionego modelu jest wybór komparatorów. Komparatorami nie są różne substancje lecznicze (np. tamoksifen vs letrozol) ale schematy leczenia. Wynika to z zarejestrowanych wskazań poszczególnych substancji leczniczych. Ograniczenie to jest o tyle istotne, iż poszczególne schematy leczenia wzajemnie się wykluczają. Niemożliwe jest np. stosowanie u jednego pacjenta jednocześnie schematów: II. Tarnoksyfen (5 lat) + Letrozol (5 lat) oraz III. Letrozol (5 lat) + Placebo (5 lat).”</i>	Na stronach 29-30 analizy ekonomicznej wnioskodawcy przedstawiono wyjaśnienie uwzględnionych schematów leczenia. Wynika z tych informacji iż w poszczególnych wskazaniach porównywano substancje czynne. Wskazanych schematów (II. Tarnoksyfen (5 lat) + Letrozol (5 lat) oraz III. Letrozol (5 lat) + Placebo (5 lat).) nie porównywano zgodnie z tym opisem oraz zgodnie z przedstawianymi wynikami.

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Nie dotyczy

* 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
	Nie dotyczy

* 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

⁵ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
	Nie dotyczy

* 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
	Nie dotyczy

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