

AGENCJA OCENY TECHNOLOGII
MEDYCZNYCH
Sekretariat

2012-08-08

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

znak sprawy
lp. z kontr.wpl
ilość załączników
podpis

3940

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 Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

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

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

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

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Przemysław Holko

Dotyczy wniosku/ów będącego/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: o objęcie refundacją leku Etruzil (letrozol) we wskazaniu: wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

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,**
- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczniętym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu.~~

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/meja 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.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.;

autor analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet

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 DK1 7 sierpnia 2012 roku; Przemysław Holko

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

⁴ niepotrzebne skreślić

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-~~

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTM

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
wiersz 11. tabeli 30.; str. 48 i 2. akapit rozdziału 4.4; str. 49	<p><u>Dotyczy:</u> „Nie wykazano poprawy jakości życia u pacjentów, przy ocenie letrozolu w porównaniu z placebo. Letrozol raczej pogarszał wskaźniki jakości życia niż je poprawiał. Brak danych odnośnie jakości życia w analizie klinicznej dla porównania letrozol vs tamoksyfen” „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).”</p> <p><u>Treść uwagi:</u> Ocenę jakości życia pacjentek stosujących letrozol lub placebo w ramach badania MA.17 oparto na podstawie badania kwestionariuszowego (SF-36 i MENQOL) przeprowadzonego wśród około 70% wszystkich włączonych pacjentek (u około 1,8 tys pacjentek w każdej grupie przeprowadzono co najmniej jeden pomiar jakości życia; <i>J Clin Oncol</i> 23: 6931-6940). Analizę przeżycia przeprowadzono z uwzględnieniem 61 nawrotów w grupie letrozolu i 106 nawrotów w grupie placebo (<i>N Engl J Med</i> 2003;349:1793-802). Oznacza to, że ocena jakości życia wśród pacjentek z nawrotem choroby w wywiadzie dotyczyła maksymalnie 6% wszystkich pacjentek poddanych ocenie jakości życia. Nie jest jednak pewne czy i przez jaki okres pacjentki z nawrotem choroby w wywiadzie uczestniczyły w ocenie jakości życia. Trudno oczekiwać, żeby zmiana jakości życia wśród tych pacjentek była na tyle duża, żeby istotnie wpłynąć na średnią wartość w horyzoncie obserwacji badania klinicznego i wykazać korzystny wpływ letrozolu na jakość życia poprzez redukcję częstości wystąpienia nawrotu choroby. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przeglądzie NICE przy ocenie jakości życia na podstawie wyników badania MA.17 wielkość próby była odpowiednia wyłącznie przy estymacji dotyczących kobiet bez nawrotu choroby nowotworowej (<i>Health Technol Assess.</i> 2007;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134). Sugerowane w AWA podejście analityczne zakładałoby m.in. taką samą jakość życia pacjentek bez nawrotu choroby oraz pacjentek z nawrotem odległym, co pomimo braku jednoznacznych dowodów nie znajduje odzwierciedlenie w żadnej opublikowanej analizie ekonomicznej (por. rozdział 6.2. analizy ekonomicznej wnioskodawcy). Na uwagę zasługuje, że wskazane założenie mimo pozornych kontrowersji nie wpływa istotnie na wyniki, które nie odbiegają istotnie od wyników badania klinicznego MA.17. Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości w horyzoncie 10 lat od punktu początkowego analizy (5 lat stosowania tamoksyfenu + 5 lat stosowania letrozolu lub placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym; maksymalny okres stosowania porównywanych interwencji; zbliżony do zgodnego z protokołem okresu obserwacji badania MA.17) różnica w liczbie QALY pomiędzy schematem II a schematem I (zastosowanie letrozolu w miejsce placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym) wyniosła 0,04, czyli około 15% liczby zyskanych QALY w horyzoncie trwania życia. Dla podanych warunków różnica w latach życia wyniosła 0,03. Oznacza to, że komponent QALY związany z jakością życia pacjentek z analizowanej populacji ma niewielki wpływ na wnioskowanie w tym okresie, a korzystny trend przeżycia ogólnego pomimo braku spełnienia kryterium istotności statystycznej był obserwowany zarówno w badaniu MA.17 jak i badaniu BIG 1-98 (por. referencje [49], [51] z analizy ekonomicznej wnioskodawcy). W ramach AWA nie podważono zasadności przyjętych użyteczności stanów zdrowia oraz założeń dotyczących przeżywalności pacjentek z analizowanej populacji. W analizie ekonomicznej wnioskodawcy nie zakładano odrębnej jakości życia pacjentek poddawanych przedłużonemu leczeniu uzupełniającemu z wykorzystaniem letrozolu i pacjentek na placebo, zgodnie z przedstawionymi wynikami MA.17. Uwzględniono natomiast wpływ wystąpienia niektórych działań niepożądanych na</p>

	<p>jakość życia (por. następna uwaga).</p> <p>Zgodnie z Wytocznymi AOTM dla przeprowadzenia ocen technologii lekowych „konieczność oceny wyników w rzeczywistej praktyce, gdy dostępne są jedynie wyniki badań eksperymentalnych” jest sytuacją, w której modelowanie jest zalecane.</p> <p>Zgodnie z powyższym w analizie wnioskodawcy ekstrapolowano wyniki badań eksperymentalnych na okres dłuższy, właściwy dla rozważanego problemu decyzyjnego z uwzględnieniem racjonalnych założeń dotyczących jakości życia pacjentek z analizowanej populacji.</p>
<p>wiersz 17. tabeli 30.; str. 49</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „w oparciu o model NICE, pominięto spadki użyteczności związane z wystąpieniem działań niepożądanych”</p> <p><u>Treść uwagi:</u> w ramach analizy wnioskodawcy (w modelu NICE również; <i>Health Technol Assess.</i> 2007;11(26):iii-iv, ix-xi, 1-134) uwzględniono wpływ wystąpienia działań niepożądanych na jakość życia pacjentek z analizowanej populacji o czym świadczą informacje zawarte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w Tabeli 3. (2 ostatnie wiersze ze strony 49 i 8 pierwszych wierszy tabeli na stronie 50) oraz na stronie 69 raportu z analizy ekonomicznej wnioskodawcy; • wiersze od 130 do 138 arkusza „Parametry” skoroszytu MS Excel zawierającego model decyzyjny. <p>Przedstawione poniżej zmiany w arkuszu „Parametry” skoroszytu zawierającego model decyzyjny potwierdzają, że przy założeniu takiej samej skuteczności klinicznej modelowano wpływ wystąpienia działań niepożądanych na jakość życia wśród pacjentów stosujących letrozol w miejsce tamoksyfenu lub placebo, przy braku wpływu na przeżycie ogólne (liczbę lat życia). Co więcej, wartości dostosowanych parametrów określających redukcję jakości życia związaną z działaniami niepożądanymi (opisanych jako utrata QALY wynikająca z wystąpienia działań niepożądanych; wykorzystano parametr addytywny w miejsce wagi użyteczności w okresie występowania działań niepożądanych) faworyzują tamoksyfen (przy takiej samej skuteczności można zaobserwować redukcję w liczbie QALY przy stosowaniu letrozolu zamiast tamoksyfenu).</p> <p>Formuły zmienianych komórek: komórka M21, formuła „=1”; M22 „=1”; M23 „=L24”; M25 „=L26”; M27 „=L33”; M28 „=L34”; M29 „=L35”; M30 „=L36”; M31 „=L37”; M32 „=L38”; M39 „=L43”; M40 „=L44”; M41 „=L45”; M42 „=L46”</p> <p>Obserwowane zmiany w liczbie QALY (przy braku różnicy w LY) są niwelowane w sytuacji wyzerowania wpływu działań niepożądanych na jakość życia (parametry przedstawione w wierszach 130:138 arkusza „Parametry”).</p>
<p>3 akapit rozdziału 4.4; str. 49</p>	<p><u>Dotyczy:</u> „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. Tamoksyfen (5 lat) + Letrozol (5 lat) oraz III. Letrozol (5 lat) + Placebo (5 lat).”</p> <p><u>Treść uwagi:</u> Zgodnie z opisem w analizie ekonomicznej wnioskodawcy (str. 29 – 30) bezpośrednio porównywano substancje czynne w danym wskazaniu, czyli np. przy porównaniu letrozolu z tamoksyfenem w leczeniu uzupełniającym porównano wyniki schematów: III (letrozol 5 lat + placebo 5 lat) oraz I (tamoksyfen 5 lat + placebo 5 lat); analogicznie przy porównaniu letrozolu z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym porównano wyniki schematów: II (tamoksyfen 5 lat + letrozol 5 lat) oraz I (tamoksyfen 5 lat + placebo 5 lat).</p> <p>Porównanie schematu II ze schematem III nie jest właściwe w rozumieniu §3 pkt 5. Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (Dz. U. z 2012 r., poz. 388). Tym samym nie zostało uwzględnione w analizie ekonomicznej wnioskodawcy za wyjątkiem krzywych akceptowalności kosztów-efektywności (CEAC) i analizy wartości uzyskanych informacji gdzie przedstawiono wartość monetarną wszystkich schematów. Jednak również i w tym przypadku wnioskowanie oparto na porównaniach: letrozolu z tamoksyfenem lub anastrozolem w leczeniu uzupełniającym lub letrozolu z placebo w przedłużonym leczeniu uzupełniającym (por. tabelę 35. i tabelę 37. analizy ekonomicznej wnioskodawcy).</p> <p>Pomimo, iż w ostatnich latach analiza inkrementalna (w rozumieniu analizy której punktem końcowych są inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności, ICERs) stała się opcją z wyboru, zgodnie ze standardami postępowania przy ocenie technologii medycznych poprawną opcją analityczną jest analiza inkrementalna wyłącznie w odniesieniu do wzajemnie wykluczających się interwencji.</p> <p>Brak klasyfikacji interwencji jako „wzajemnie wykluczających się” przez wielu ekspertów stanowi kryterium wykluczenia z analizy inkrementalnej (Phillips C. What is cost effectiveness? <i>Hayward Medical Communications</i>, February 2009, NPR09/1097).</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁵

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-

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

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
-	-

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

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