

Kraków, 7 grudnia 2011

Szanowny Pan

Adam Fronczak

Podsekretarz Stanu

Ministerstwo Zdrowia

ul. Miodowa 15

00-952 Warszawa

Szanowny Panie Ministrze

W nawiązaniu do publikacji Projektu Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 28.11.2011 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją, Stowarzyszenie Central and Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care (CEESTAHC) jako podmiot od wielu lat aktywnie zaangażowany w promocję Evidence Based Health Care oraz wykorzystaniu najlepszych dowodów naukowych i zasad Health Technology Assessment przy podejmowaniu decyzji w systemie ochrony zdrowia niniejszym przedkłada uwagi wypracowane przez członków naszego Stowarzyszenia – praktyków EBM i HTA do przedmiotowego rozporządzenia, które – mamy nadzieję - wspomogą przygotowanie ostatecznych treści przedmiotowego aktu prawnego.

W pierwszej kolejności chcielibyśmy złożyć wyrazy uznania i podkreślić, że niezmiernie ważnym dla obszaru promocji Evidence Based Health Care jest wpisanie zasad przeprowadzania oceny, metodyki i jakości dowodów naukowych,

na podstawie których podejmowane są decyzje cenowe i refundacyjne, do aktu prawnego w randze rozporządzenia Ministra Zdrowia.

Uwagi, które przygotowaliśmy zostały podzielone na 2 grupy: uwagi istotne dla realizacji wymogów rozporządzenia i dla czystości metodycznej analiz, oraz uwagi mniej istotne dotyczące zapisów, które budzą wątpliwości interpretacyjne i mogą być odmiennie przez różne osoby i instytucje interpretowane.

Pragniemy zwrócić uwagę na fakt, iż w projekcie zostały pominięte wymogi dotyczące oceny problemu decyzyjnego i zasad obowiązujących przy doborze komparatorów. Z uwagi na fakt, iż dla dalszej oceny technologii kluczowe znaczenie ma m. in. fakt właściwego doboru komparatorów, zwracamy się z prośbą o rozważenie włączenia do projektu również wymagań dotyczących oceny problemu decyzyjnego.

Pozostałe uwagi będą przedstawiane w odniesieniu do zapisów konkretnych paragrafów, ustępów i punktów.

§2 ust. 1 pkt 2. „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku”

Zapis ten wskazuje na konieczność przygotowania analiz tak, że wszystkie przeszukania baz informacji medycznej i publikacje odnalezione w trakcie tego procesu powinny być aktualne na chwilę złożenia wniosku, a wycena świadczeń gwarantowanych i konkurencyjnych produktów leczniczych zgodna ze stosownymi Zarządzeniami Prezesa NFZ oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia obowiązującymi na dzień złożenia wniosku. Biorąc pod uwagę fakt, że proces oceny technologii medycznych rozpoczyna zwykle się około pół roku przed złożeniem wniosku obejmuje szereg czynności, nie jest możliwym zaktualizowanie treści analiz o ewentualne zmiany, które wystąpią od chwili zakończenia procesu OTM do dnia złożenia wniosku. Nie można wykluczyć, że w tym czasie nie zostaną opublikowane badania, które mogą spełniać kryteria włączenia do analiz i zmiany w wycenie świadczeń gwarantowanych uwzględnionych w analizie. Jest to ograniczenie procesu, które do tej pory miało miejsce i było uznawane w procesie oceny technologii medycznych.

Przy tym zapisie sugerujemy doprecyzowanie zakresów informacji, które muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku lub wyłączenie spod tego zapisu – ograniczeń wynikających z procesu oceny technologii medycznych, lub też dopuszczenie pewnej tolerancji pomiędzy terminem złożenia wniosku a terminem przeszukiwania wskazanych źródeł. Z naszego doświadczenia wynika, że powinien to być odstęp przynajmniej 1 miesiąca dla informacji o bezpieczeństwie pochodzących z ostrzeżeń i 3 miesięcy dla systematycznego przeglądu literatury.

§3. Przegląd, o którym mowa w ust. 1 pkt 3, zawiera w szczególności:...
pkt 2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4

Wydaje się, że wyrażenie „wskazanie wszystkich badań” jest mało precyzyjne i nasuwa możliwość nie uwzględnienia, czy też pominięcia w analizie badań, które spełniają kryteria i powinny być włączone, gdyż wymaga się wyłącznie wskazania tych badań, a nie ich włączenia do analizy.

Proponujemy zmianę zapisu na: „uwzględnienie w analizie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4” „lub opcjonalnie „włączenie do analizy wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4”.

§4 ust. 3 pkt. 4 opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia w postaci diagramu;

Pragniemy zwrócić uwagę na fakt, iż obecnie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych w Polsce i na świecie nie wymagają opisu przyczyn wykluczenia na każdym z etapów selekcji, a jedynie na etapie analizy pełnych tekstów.

Proponujemy uściślenie zapisu i wyłączenie spod niego wymogu przedstawiania przyczyn wykluczenia na etapie selekcji abstraktów. Można tutaj rozważyć uściślenie treści paragrafu poprzez dodanie zapisu o postępowaniu zgodnym z diagramem PRISMA lub QUORUM, lub też wyraźne dopisanie, iż przyczyny wykluczenia powinny być podawane tylko na etapie selekcji pełnych tekstów.

§4 ust. 3 pkt. 7 informacje na temat bezpieczeństwa skierowane dla osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron

internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków oraz agencji rejestracyjnych Stanów Zjednoczonych Ameryki

Powyższy zapis sugeruje wątpliwości analogiczne jak w §2 ust. 1 pkt 2 omówionym na wstępie, a dotyczących aktualności danych i analiz w dniu złożenia wniosku. Przy tym zapisie, również proponujemy pozostawienie pewnej tolerancji pomiędzy terminem złożenia wniosku a terminem przeszukiwania wskazanych baz. Z naszego doświadczenia wynika, że powinien to być odstęp przynajmniej 1 miesiąca.

§4 ust. 3 pkt 8 Dane na temat bezpieczeństwa pochodzące z badań pierwotnych i wtórnych, nie ujęte w zestawieniu, o którym mowa w pkt 6, o ile zmieniają znany profil bezpieczeństwa rozpatrywanej technologii medycznej, w tym interakcje z innymi technologiami medycznymi.

Konsekwencją powyższego zapisu jest *de facto* konieczność wykonywanie pełnego przeglądu wszystkich badań dla bezpieczeństwa przy ocenie każdej technologii, aby poznać i ocenić, czy dane te zmieniają, czy nie zmieniają znanego profilu bezpieczeństwa. Zapis wskazuje również na konieczność wykonania przeglądu – niekoniecznie systematycznego dla oceny bezpieczeństwa technologii będącej przedmiotem wniosku.

Zagrożeniem powyższego zapisu jest możliwość umieszczenia w analizie badań dotyczących bezpieczeństwa, które nie będą spełniać kryteriów włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej i będą uwzględniać przede wszystkim wyniki przemawiające na korzyść ocenianej technologii.

Z uwagi na fakt, że proces monitorowania bezpieczeństwa interwencji jest prowadzony bardzo skrupulatnie przez organy rejestracyjne, sugerujemy rezygnację z tego zapisu, i pozostanie przy tym, że podstawowym źródłem informacji na temat bezpieczeństwa, oprócz wyników badań z randomizacją, będą raporty i ostrzeżenia publikowane przez EMA, FDA i URPLiWM.

§4 ust. 4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby,

odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu

Pragniemy zwrócić uwagę na fakt, iż nawet w chorobach gdzie nie ma skutecznej i swoistej terapii pacjenci nie są pozostawieni bez leczenia i otrzymują opiekę, lub leczenie objawowe etc.

Proponujemy zastąpić określenie „naturalny przebieg choroby” wyrażeniem „najlepsze dostępne postępowanie”.

Pkt 5 lit e. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane.

Zapis ten jest niejednoznaczny, sugeruje bowiem, że konieczne jest opisanie wszystkich procedur, którym poddawani są pacjenci w badaniach klinicznych.

Z uwagi na fakt, iż pacjenci w badaniach poddawani są często wielu różnym procedurom, których znaczenie dla oceny danej technologii nie jest istotne, proponujemy modyfikację niniejszego zapisu: „charakterystyki procedur istotnych z punktu widzenia oceny danej technologii”.

Pkt 5 lit f” wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu”

Powyższy paragraf wskazuje na obowiązek wylistowania wszystkich parametrów, które były uwzględniane w badaniu. Z uwagi na fakt, iż obecnie wytyczne (polskie i międzynarodowe) nie wskazują takiego obowiązku, a jedynie obligują do opisanie tylko i wyłącznie punktów końcowych, które spełniają kryteria włączenia do analizy i są istotne z punktu widzenia oceny danej technologii.

W powyższym zapisie proponujemy zatem następującą modyfikację: „wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu, istotnych z punktu widzenia oceny danej technologii”.

Pkt 6: zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit c w postaci tabelarycznej

Wydaje się, że proponowany zapis pozwala na pominięcie kumulacji jakościowej i ilościowej – kluczowych elementów analizy klinicznej wymaganych w Wytycznych OTM. Z punktu widzenia użyteczności dokumentu właściwa synteza jest niezbędna.

Proponujemy następujące brzmienie treści: Pkt 6: „zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit c w postaci tabelarycznej oraz przedstawienie wyników kumulacji jakościowej i – jeśli to możliwe – ilościowej”.

§5 ust. 2 określający zawartość analizy ekonomicznej ogranicza przygotowanie analizy tylko i wyłącznie z wykorzystaniem techniki kosztów efektywności lub kosztów użyteczności.

Zapis ten w proponowanej treści uniemożliwia przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów, w przypadku której nie wyznacza się kosztów uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością, a jedynie porównuje koszty stosowania technologii medycznych (bez implementacji danych dotyczących efektywności interwencji jako nieróżnicujących analizowanych technologii). Podstawą wyboru tej techniki analitycznej jest brak różnic między technologiami. Proponujemy modyfikację zapisu, który wskazywałby, że w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych każdej z technologii, analiza zawiera oszacowanie wyłącznie inkrementalnych/różniących kosztów rocznych lub całkowitych terapii wynikających z zastąpienia technologii opcjonalnych (w tym technologii refundowanych) technologią wnioskowaną.

§5 ust. 4 dot. wyników analizy ekonomicznej w przypadku braku randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość leku nad technologiami medycznymi (...) dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu (...)

1. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię wyrażonych jako liczba lat życia

skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia

2. Oszacowanie ilorazu kosztu stosowania i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych

Pragniemy zwrócić uwagę na fakt, iż zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych: „analizę kosztów-użyteczności powinno się stosować, gdy zależna od zdrowia jakość życia jest jednym z istotnych wyników analizowanych technologii (programów zdrowotnych); porównywane technologie dają bardzo różnorodne wyniki zdrowotne i konieczne jest znalezienie dla nich wspólnego mianownika, umożliwiającego porównanie.” Wytyczne nie zalecają zatem przeprowadzania analiz kosztów-użyteczności w każdym przypadku w jakim jest to możliwe. W szczególności w przypadku interwencji nie wpływających istotnie na jakość życia wyznaczanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest bezcelowe, mimo iż może być możliwe.

Proponujemy zatem rozważenie wprowadzenia zmiany w pkt 1 i 2: „w przypadku braku możliwości lub uzasadnionego odstąpienia od wyznaczenia tej liczby”

Jednocześnie chcielibyśmy zwrócić uwagę na zapis punktu 2, w którym zamiast obecnego zapisu: „pacjentów stosujących wnioskowaną technologię” wydaje się, że powinno być „pacjentów stosujących technologię wnioskowaną oraz technologie opcjonalne”

§5 ust. 2 pkt 7 dokument elektroniczny, umożliwiający odtworzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1-4, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii.

oraz zapis

§7 ust. 1 pkt 5 dokument elektroniczny, umożliwiający odtworzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 2, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami.

Wydaje się, że interpretacja tych punktów uniemożliwia przeprowadzenie modelowania matematycznego za pomocą symulacji Monte Carlo i modelu DES (descreet event simulation). W tego typu analizach uzyskiwany wynik jest losowy i z tego względu co do wartości nie jest powtarzalny.

Proponujemy, aby §5 ust. 2 pkt 7 doprecyzować w kwestii przeprowadzenia „kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzonych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii”.

§5 ust 5. Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. A i pkt 2-4, powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Warto nadmienić, iż zgodnie z §2 pkt 1 projektu rozporządzenia „analizy (...) są wykonywane zgodnie z metodologią przeprowadzania oceny technologii medycznych, udostępnianą przez Agencję Oceny Technologii Medycznych”. Agencja w swoich wytycznych określa wymogi w szczególności co do stóp dyskontowych.

W związku z powyższym proponujemy zmianę zapisu na następujący: „z uwzględnieniem stóp dyskontowych zalecanych przez wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych w analizie podstawowej”.

§5.7.3. Analiza wrażliwości, o której mowa w ust. 1 pkt 2, zawiera oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1-4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej, o której mowa w §5 pkt 1.

Powyższy paragraf w proponowanej treści wskazuje na możliwość wykonania albo jednokierunkowej analizy wrażliwości dla wszystkich parametrów uwzględnionych w modelu lub szerokiej wielokierunkowej analizy wrażliwości. Probabilistyczna analiza wrażliwości nie spełnia żadnego z punktów §5.7.

Proponujemy modyfikację niniejszego ustępu w poniższej treści.

Analiza wrażliwości, o której mowa w ust. 1 pkt 2, zawiera:

- 1) Określenie zakresu zmienności niepewnych parametrów wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5;
- 2) Uzasadnienie zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1;
- 3) Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1-4, uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zmienności parametrów o których mowa w pkt 1 w miejsce wartości użytych w analizie podstawowej, w formie jednokierunkowych analiz wrażliwości (przeprowadzenie obliczeń przy zmianie każdorazowo jednego parametru).

§5 ust. 8 Analiza ekonomiczna przeprowadzana jest w dwóch wariantach:

- 1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**
- 2. z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.**

Przy tym zapisie należy podkreślić, iż zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych, wspólna perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy uwzględniana była jedynie w przypadku współpłacenia za leki i obejmowała jedynie kwotę współpłacenia świadczeniobiorcy za leki. Aktualny zapis prowadzi do konieczności uwzględnienia wszystkich kosztów ponoszonych przez świadczeniobiorcę w zakresie pozostałych wydatków związanych z leczeniem i można go zinterpretować jako konieczność uwzględnienia kosztów pośrednich, które w dużej mierze ponoszone są przez świadczeniobiorcę.

Sugerujemy, aby paragraf ten (a właściwie §5 ust.8. pkt 2) został doprecyzowany w kwestii kosztów, które w perspektywie wspólnej powinny być uwzględniane.

§5 ust. 2 pkt 4 oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii

W przypadku powyższego zapisu proszę rozważyć, czy nie warto by doprecyzować, czy mowa o koszcie z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, czy perspektywy wspólnej.

Proponujemy również dookreślenie, czy osiągnięcie progu jest wyznaczane dla ceny brutto wynikającej z ocenianej ceny netto, czy dla tejże ceny netto.

§6 ust. 1 pkt 4 i 5 w obecnym brzmieniu mają identyczną treść, proponujemy zatem zmianę treści pkt 4 „w którym minister właściwy do spraw zdrowia wydaje pozytywną decyzję”. Natomiast w pkt 5 powinno być „w którym minister właściwy do spraw zdrowia wydaje negatywną decyzję”

Pragniemy ponadto zwrócić również uwagę, iż rozporządzenie w aktualnym brzmieniu budzi szereg wątpliwości interpretacyjnych. Z powyższego względu ośmielamy się przedstawić je poniżej w postaci pytań, z nadzieją, że będą inspiracją dla ponownej oceny treści rozporządzenia i pozwolą na skonstruowanie zapisów w pełni oddających idee i zamysły decydenta – ustawodawcy.

1. Analiza kliniczna ma zawierać „wskazanie wszystkich badań” spełniających kryteria wyszukiwania. Czy analiza ma zawierać spis takich badań, czy tylko ma on być dostępny na życzenie. Czy to „wskazanie” jest wymagane oddzielnie poza wypisaniem i opisem strategii?
2. Co będzie brane pod uwagę w sytuacji, kiedy nie da się wyznaczyć QALY, a interwencja nie ma wpływu na śmiertelność? Wtedy zgodnie z metodologią nie jest naliczany ICER, a zgodnie z opisem minimalnych wymagań wyznacznikiem opłacalności jest ICER na LYG, który z uwagi na brak różnic w śmiertelności będzie bardzo wysoki i bardzo losowy.

Wydaje się, że mimo braku wpływu interwencji na śmiertelność dodatkowe efekty zdrowotne mogą być generowane i brane pod uwagę.

3. Czy analiza wrażliwości (AW) teraz ma być możliwa do przeprowadzenia dla wartości każdego z parametrów uwzględnianych w pliku obliczeniowym, czy wystarczy, że będzie uwzględniana tak, jak ma to miejsce obecnie, czyli wystarczające będzie uwzględnienie jej w Excelu z możliwością zmiany wartości?
4. Czy zawsze przy wprowadzeniu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) należy określać jaki wpływ ma przyjęte w RSS rozwiązanie finansowe na wyniki analizy ekonomicznej (AE)? W takim przypadku założenia RSS, które do tej pory tworzy się na końcu, powinny być znane na etapie tworzenia pliku obliczeniowego AE. Inaczej, każdy model trzeba byłoby wyposażyć w możliwość uwzględniania różnych założeń RSS, szczególnie w przypadku, gdy płatnik płaci za uzyskiwane efekty zdrowotne.
5. Wprowadzono konieczność przedstawiania w Analizie Ekonomicznej wyników za pomocą wskaźnika CER oraz wskaźnika ICER dla każdej z uwzględnianych interwencji. Należy także wyznaczyć cenę leku, przy której CER nie będzie wyższy od żadnego ze współczynników CER wyznaczonych dla technologii opcjonalnych. Czy w takim przypadku wynikiem analizy jest CER, czy ICER. Na podstawie wyników którego z tych współczynników wydawana jest decyzja o pozytywnej rekomendacji czy refundacji? Konsekwencją powyższego będzie wyznaczenie dwóch cen leku.
6. Zgodnie z §5 punkt 7 dotyczącym AE, jednokierunkowej analizie wrażliwości powinien zostać poddany każdy parametr z modelu. Powinno się przedstawić wyniki uzyskane przy wartościach parametrów odpowiadających końcom wyznaczonych przedziałów ufności. Czy w sytuacji kiedy nie będzie to możliwe, należy interpretować, że analiza nie będzie spełniać wymogów?
7. Czy zapis par. 5 ust. 8 wskazuje na obowiązkowe uwzględnienie dwóch perspektyw: płatnika oraz płatnika i pacjenta? Co w sytuacji, kiedy nie ma współpłacenia i kosztów ponoszonych przez pacjenta nie da się określić na

podstawie dostępnych danych? Czy wtedy brak perspektywy płatnik + pacjent jest niespełnieniem minimalnych wymagań AE? W wypadku obowiązkowych dwóch perspektyw mamy dwa wyniki w zakresie ICER i CER, czyli kolejne podwojenie wyników AE? To sprawia, że w procesie decyzyjnym dostępne są 2 różne wartości i obie są prawidłowe i zgodne z proponowaną metodyką.

Dołożyliśmy starań, aby uwagi i przedstawione propozycje zmian były rzetelne i zgodne z obowiązującymi wytycznymi. Tak, jak zaznaczyliśmy na wstępie – mamy nadzieję, że wspomogą one przygotowanie ostatecznych treści przedmiotowego aktu prawnego.

Z wyrazami szacunku,

Przemysław Ryś
Vice-Prezes
Stowarzyszenie CEESTAHC