

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji  
z dnia 2 stycznia 2015 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4351.19.2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekenist (tramety nib) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem.

*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. 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 AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.*

**UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.**

**1. Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej**

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Sebastian Bojków

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

Wniosek o objęcie refundacją leków Tafinlar (dabrafenib) i Mekenist (tramety nib) we wskazaniu: Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i tramety nibem.

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- x **zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:
- x 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.

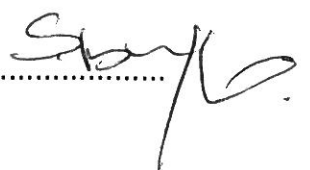
Dyrektor ds. Refundacji i Polityki Cenowej – Novartis Poland Sp. z o.o.

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1 .....

15/07/2016 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 54, 55,	<p>Dot. „<b>niedoszacowania wielkości populacji docelowej dla wnioskowanej technologii medycznej</b>”</p> <p>W AWA na podstawie danych NFZ (tab. 11, str. 21) wskazano, że populacja docelowa w analizie wpływu na budżet jest niedoszacowana i zaproponowano oszacowanie własne Agencji dotyczące wielkości populacji docelowej (443 chorych rocznie) wynikające z zsumowania liczby pacjentów leczonych w 2015 roku w programach lekowych dla wemurafenibu (421 pacjentów w ciągu roku) i dabrafenibu (22 pacjentów w ciągu roku).</p> <p>W oparciu o dane z tab. 11 na str. 21 AWA można wnioskować, że dane NFZ dotyczą liczby unikalnych numerów PESEL <b>wszystkich</b> chorych, którzy w danym roku otrzymali substancję czynną w ramach programu. Raportowana przez NFZ liczba leczonych w 2015 roku (443 pacjentów), to suma rozpoczynających terapię w 2015 roku (przez okres 12 miesięcy) oraz tych, którzy rozpoczęli terapię w 2014 roku, ale w 2015 roku ją ukończyli.</p> <p>Z powyższego wynika, że niezasadne jest interpretowanie danych NFZ w sposób wskazujący na uznanie tych pacjentów jako <b>rozpoczynających leczenie w programie lekowym</b>, a co za tym idzie przypisanie im kosztu pełnej terapii, mimo, że część raportowanych przez NFZ pacjentów kończyła leczenie (np. dostała jedną dawkę).</p> <p>Obliczenia wykonane w analizie wpływu na budżet przekazanej przez wnioskodawcę opierało się na określeniu liczby pacjentów leczonych w danym roku (na podstawie danych epidemiologicznych i opinii ekspertów) i uwzględnieniu czasu i momentu rozpoczęcia leczenia. Horyzont BIA obejmował I i II rok leczenia, a co za tym idzie wszyscy pacjenci uwzględnieni w modelu jako populacja docelowa dla I roku leczenia rozpoczynali leczenie tzn. liczba ta nie mogła obejmować pacjentów kontynuujących leczenia w poprzednim roku. Natomiast w przypadku danych NFZ roczna liczba pacjentów mogła obejmować też takie przypadki.</p> <p>Zgodnie z tab. 18 analizy wpływu na budżet średnia długość leczenia wemurafenibem w badaniu COMBI-V wyniosła 7,3 miesiąca. Wskaźnik korekty można oszacować jako: <math>12/(12 + 7,3) = 62,18\%</math></p> <p>Czyli 12 mies. wchodzenia do programu lekowego w analizowanym roku dzielone przez sumę czasu wchodzenia do programu lekowego w analizowanym roku oraz czasu przez jaki pacjenci wchodzili do terapii w roku poprzedzającym, ale kończyli w analizowanym.</p> <p>Docelowa liczba pacjentów oszacowana w AWA (443) wyniesie po korekcie <b>275</b> (<math>443 * 62,18\%</math>). Należy również mieć na uwadze, że długość leczenia 7,3 mies. stanowi medianę, więc połowa pacjentów może być leczona dłużej, a więc korekta powinna być większa. Dodatkowo, analogiczna mediana dla dabrafenibu</p>

	<p>jest dłuższa i wynosi 8,8 mies. (tab. 18 w analizie BIA).</p> <p>Uzyskana na podstawie danych NFZ po korekcie liczba 275 pacjentów jest bliższa raportowanej przez ekspertów (ok. 200) w dokumencie AWA (tab. 11). Jest też niższa niż konserwatywnie przyjęta w scenariuszu podstawowym analizy wpływu na budżet (341).</p>
<p>Str. 17, 25, 27 (tab. 16), 41, 48 (tab. 27)</p>	<p><b>Dot. braku założenia, że terapia skojarzona będzie stosowana w drugiej linii leczenia i wyboru ipilimumabu jako komparatora.</b></p> <p>Analizy przekazane przez Wnioskodawcę nie uwzględniały założenia stosowania wnioskowanej terapii skojarzonej w II linii leczenia z uwagi na brak wiarygodnych wyników skuteczności tej terapii. Przeprowadzenie wiarygodnej analizy klinicznej i ekonomicznej bez danych dotyczących skuteczności terapii w II linii leczenia nie jest możliwe, natomiast przeprowadzenie wiarygodnej analizy wpływu na budżet nie jest możliwe ze względu na brak niezbędnych do tego wartości istotnych parametrów, np. odsetka pacjentów stosujących terapię skojarzoną w drugiej linii lub czasu leczenia.</p> <p>Zgodnie z danymi klinicznymi, terapia skojarzona nie powinna być stosowana po zakończeniu leczenia monoterapią wemurafenibem bądź dabrafenibem. Pacjenci po zakończeniu monoterapii wemurafenibem bądź dabrafenibem nie będą się kwalifikowali do terapii skojarzonej. Dodatkowo, w analizowanej sytuacji klinicznej i schematach leczenia finansowanych na dzień złożenia wniosku ze środków publicznych, jedyną możliwością zastosowania wnioskowanej terapii skojarzonej w II linii leczenia byłoby leczenie pacjentów I linii dakarbazyną. Zgodnie z uwagą Agencji (str. 26 AWA): <i>U niewielkiego odsetka pacjentów z czerniakiem złośliwym stosowana jest również dakarbazyna, która jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym. Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej jej skuteczność we wnioskowanym wskazaniu jest ograniczona, a aktualnie stosowanym leczeniem z wyboru jest monoterapia inhibitorami BRAF. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że dakarbazyna nie jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii.</i></p> <p>Wnioskowany program lekowy nie wskazuje na linie leczenia, w których powinna być stosowana terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem.</p> <p>Eksperti kliniczni wskazują, że stosowanie terapii skojarzonej w II linii leczenia może przynieść korzyści kliniczne dla pacjentów, co potwierdzone jest również obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi leczenia zaawansowanego czerniaka skóry (NCCN 2016, Rutkowski 2015). Ponadto, wydaje się zasadne umożliwienie stosowania terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry uwzględniając także odmienny mechanizm działania tych leków od leków stosowanych w I linii leczenia. Powyższe znajduje również swoje odzwierciedlenie w komentarzu Agencji dotyczącym zapisów programu lekowego.</p> <p>Zgodnie z AWA (str. 59): <i>„...wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z potwierdzoną mutacją</i></p>

	<p><i>BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana po immunoterapii, a immunoterapii (anty-PD-1) po leczeniu inhibitorami [Rutkowski 2015a]. Z tego względu eksperci kliniczni podkreślają, aby nie ograniczać refundacji dla terapii celowanych molekularnie wyłącznie do I linii leczenia systemowego czerniaka skóry. Biorąc pod uwagę dowody naukowe przedstawione dla wnioskowanej terapii skojarzonej DAB+TRAM, dwa podstawowe badania rejestracyjne (COMBI-D i COMBI-V) przeprowadzone zostały na populacji pacjentów wcześniej nieleczonych (I linia). Natomiast przedstawione w ramach uzupełnienia wyników badanie I/II fazy Flaherty 2012 dotyczyło populacji chorych zarówno wcześniej leczonych (chemio- i immunoterapią) jak i nieleczonych. Jednakże, wnioskowana terapia skojarzona została zarejestrowana ostatecznie bez ograniczenia co do linii leczenia.”</i></p>
--	--

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### 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

<sup>6</sup> 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.)

--	--

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

#### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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