



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 wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.30.2016
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C 64)”

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 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:

Katarzyna Pawluczyk, Dyrektor ds. Market Access, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.

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 upubliczniętym 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:

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. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

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.),

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.:

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 spożywczych 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 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 działalności 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 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.

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

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

17.11.2016 *Katarzyna Pawlik*

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Tabela 4 (str. 12),</p> <p>Rozdz. 3.3 (str. 19),</p> <p>Tabela 11 (str. 25-26)</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla niwolumabu oraz wskazań dla technologii alternatywnych (aksytynib, ewerolimus) (tabela 12)</i> • <i>populacji docelowej i komparatorów dla niwolumabu</i> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Zapisy zarówno proponowanego programu lekowego dla niwolumabu, jak i istniejącego programu lekowego dla raka nerki (PL) nie pozwalają na stosowanie niwolumabu, aksytynibu oraz ewerolimusu bezpośrednio po terapii cytokinami (IFN).</p> <p>W kryteriach kwalifikacji do PL: <i>„udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego (wielokinazowych inhibitorów) stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii”</i>,</p> <p>fraza „lub po wcześniejszej immunoterapii” odnosi się do terapii antyangiogennej (wielokinazowych inhibitorów), natomiast nie odnosi się do niwolumabu, ewerolimusu, czy aksytynibu. Tym samym, zgodnie z zapisami PL, podawanie niwolumabu, ewerolimusu i aksytynibu, musi zawsze być poprzedzone <u>terapią antyangiogenną</u>. Zapis w aktualnym oraz uzgodnionym PL należy interpretować następująco:</p> <p>„udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia antyangiogennego (...z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów...) stosowanego jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jedyne leczenie poprzedzające (czyli: anty-VEGF -> niwolumab) , lub 2) po wcześniejszej immunoterapii (czyli: IFN -> anty-VEGF -> niwolumab)” <p>W Polsce, jedynymi lekami, które finansowane są bezpośrednio po immunoterapii są sorafenib i pazopanib. Nie stanowią one jednak komparatora dla niwolumabu, gdyż uzgodniony program lekowy <u>nie pozwala</u> na stosowanie niwolumabu bezpośrednio po immunoterapii. Również eksperci kliniczni, do których Agencja wystąpiła z prośbą opinię, wskazują ewerolimus i aksytynib jako terapie alternatywne dla niwolumabu.</p>
<p>Tabela 12 (str. 27)</p>	<p>Dotyczy uwagi oceniającego do populacji docelowej: <i>„Pewne wątpliwości budzi wyłączenie badań, w których rekrutowano wyłącznie pacjentów po niepowodzeniu immunoterapii, skoro zarówno obowiązujący, jak i wnioskowany program dopuszczają leczenie takich pacjentów w drugiej linii”</i></p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Nieprawdą jest, że istniejący oraz wnioskowany program dopuszczają stosowania niwolumabu, ewerolimusu, czy aksytynibu bezpośrednio po immunoterapii. Jak wyjaśniono we wcześniejszej uwadze leki te muszą być poprzedzone terapią antyangiogenną. Tym samym wyłączenie badań, w których rekrutowano pacjentów po niepowodzeniu wyłącznie immunoterapii jest w pełni uzasadnione i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odzwierciedla założenia PL, • jest zgodne z opiniami ekspertów cytowanych w AWA (Tabela 9, wiersz: „Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce...”), • jest zgodne z kryteriami włączenia do badania <i>CheckMate025</i> rekrutującego chorych po niepowodzeniu terapii antyangiogennej.

<p>Str. 31, 52, inne</p>	<p>Dotyczy komentarzy analityków AOTMiT nt. wiarygodności badania CheckMate025, w tym stwierdzenia: <i>„Badanie CheckMate025 było badaniem niezaślepionym, co może przekładać się na skłonność pacjentów do przeceniania korzyści ze stosowania nowej interwencji”</i></p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa niwolumabu we wnioskowanym wskazaniu została oparta na wynikach badania klinicznego o najwyższym poziomie dowodów naukowych (badanie randomizowane III fazy prowadzone w schemacie grup równoległych), bezpośrednio porównującego efektywność kliniczną niwolumabu z obecnym standardem leczenia w Polsce – ewerolimusem.</p> <p>Brak zaślepienia w rozpatrywanym przypadku nie stanowi ograniczenia, gdyż pierwszorzędownym punktem końcowym badania CheckMate025 jest przeżywalność ogółem, która jest obiektywnym punktem końcowym o najwyższej istotności klinicznej. Przeżywalność ogółem jest wolna od efektu placebo, stąd brak zaślepienia nie wpływa na oszacowania uzyskane w badaniu.</p> <p>Ponadto, jak sami analitycy AOTMiT podkreślają (str. 31), brak zaślepienia w badaniu CheckMate025 wynika z obiektywnych przyczyn, w tym związanych z różnicami dotyczącymi modyfikacji dawkowania obu leków w przypadku zaistnienia działań niepożądanych. Narzucenie reżimu podwójnego zaślepienia uniemożliwiłoby dostosowywanie dawki EWE zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, a tym samym spowodowałoby obniżenie wiarygodności zewnętrznej badania i byłoby wątpliwe moralnie.</p> <p>Tym samym badanie CheckMate025 posiadało najwyższy możliwy poziom wiarygodności wg kryteriów Jadad, adekwatnie do rozpatrywanego problemu zdrowotnego.</p>
<p>Str. 31</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT nt. jakości badania klinicznego: <i>„Możliwość dostosowania dawki w ramieniu EWE oraz brak takiej możliwości w ramieniu NWB samo w sobie stanowi ograniczenie badania CheckMate025”</i></p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Nieprawdą jest, iż różnice w podejściu do dostosowywania dawki ocenianych leków stanowią ograniczenia same w sobie. Dostosowywania dawek obu leków są zgodne z zapisami ChPL i odzwierciedlają wskazania rejestracyjne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ChPL Opdivo: „nie zaleca się zwiększania ani zmniejszania dawki”, • ChPL Afinitor: „w przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia”. <p>Tym samym należy się spodziewać, iż warunki badania CheckMate025 w sposób wiarygodny odzwierciedlają praktykę stosowania obu leków.</p>
<p>Str. 32, 38</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT nt. wyników badania CheckMate 025: <i>„Wyliczony w badaniu CheckMate025 HR dla OS (HR=0,73 [0,57-0,93], jest niepewny ponieważ analiza została przerwana przy dość znacznej niedojrzałości danych....”</i></p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u> Wyliczony w badaniu ChceckMate 025 hazard względny dla przeżycia całkowitego wynosił <u>0,73</u> (0,57-0,93; p = 0,002).</p> <p>Najnowsze dane z badania rejestracyjnego CheckMate025 przedstawiające wyniki ponad 2-letniej obserwacji (zaprezentowane na konferencji IKCS 2016 i cytowane w ramach AWA, str. 38), wskazują na utrzymywanie się efektu względnego obu terapii – HR <u>0,73</u> (0,61–0,88; p = 0.0006), przy czym w ramieniu niwolumabu obserwowano wydłużenie mediany przeżycia o 1 miesiąc (z 25 mies. do 26 mies.) i zwiększenie ORR z 25% do 26%. Jednocześnie mediana OS w ramieniu ewerolimusu zwiększyła się jedynie o 0,1</p>

	<p>mies. (19,6 mies. do 19,7 mies.). W publikacji podano również wartości rocznego i dwuletniego przeżycia, które dla niwolumabu wynoszą 76% i 52%, dla ewerolimusu 67% i 42%.</p> <p>W świetle najnowszych danych, powyższy zarzut analityków AOTMiT wydaje się niezasadny, a wyniki pochodzące z badania CheckMate025 (obserwacja roczna i dwuletnia) cechuje spójność i powtarzalność. Również długość obserwacji pacjentów w badaniu klinicznym (26 miesięcy) wyduje się być wystarczająca do wykazania długoterminowych efektów leczenia niwolumebem.</p> <p>Ponadto, publikacja IKCS 2016 z pewnością została uwzględniona w analizie klinicznej jako materiał dodatkowy do badania. Kryterium wykluczenia: „Prace dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych” dotyczy bowiem tylko tych badań, dla których wyników nie opublikowano w formie pełnotekstowej, co nie dotyczy badania CheckMate025.</p>
<p>Str. 51-52 (rozdz. 5.3.1., 5.3.2)</p>	<p><i>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT nt. oceny założeń i struktury modelu wnioskodawcy, w tym stwierdzeń:</i></p> <p>„Wiele istotnych parametrów modelu obciążonych jest znaczną niepewnością..” „Ekstrapolacja wyników jest obciążona bardzo znaczną niepewnością i utrudnia wnioskowanie z analizy”</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Standardowym postępowaniem w przypadku modelowania w ramach analiz ekonomicznych jest ekstrapolacja wyników w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji na dożywni horyzont czasowy (zgodnie z wytycznymi HTA). Ekstrapolacja taka wiąże się z niepewnością, jednak jest powszechnie stosowaną metodą zarówno w ramach analiz przedkładanych AOTMiT jak i analiz przedkładanych zagranicznym agencjom HTA, w tym NICE.</p> <p>Ponadto, najnowsze opublikowane dane <i>Plimack 2016</i> [1], przedstawiające wyniki dla co najmniej 26 miesięcznego okresu follow-up potwierdzają dane opublikowane wcześniej dla krótszego okresu obserwacji i wykorzystane w analizie ekonomicznej. Przedstawiony w badaniu <i>Plimack 2016 HR</i> dla przeżycia całkowitego wynosi 0,73 (95% CI: 0,61-0,88, p = 0,0006), a zatem jest równy HR wykorzystanemu w analizie ekonomicznej.</p> <p>Należy również podkreślić, iż w ramach oceny analizy przedłożonej do NICE, metody statystyczne zastosowane do analizy wyników badania CheckMate 025 uznane zostały za właściwe.</p> <p><i>[1] Plimack ER et. al. Two-Year Efficacy and Safety Update From the Phase III CheckMate 025 Study of Nivolumab Versus Everolimus in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma.</i></p>
<p>Tabela 38 (Str. 66)</p>	<p><i>Dotyczy rekomendacji NICE dla niwolumabu i stwierdzenia:</i></p> <p>„Obecnie trwają przygotowania do wydania rekomendacji. Planowana data: listopad 2016”.</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie NICE, w listopadzie ma mieć miejsce publikacja rekomendacji. Niemniej jednak ocena przedmiotowego leku została już przeprowadzona przez NICE (final appraisal determination 21 October 2016 - 04 November 2016 [2]) i w dniu 21 października 2016 r. Centrala firmy uzyskała dostęp do pozytywnej rekomendacji NICE dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu (w załączeniu).</p> <p><i>[2] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10037</i></p>

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

3. 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

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

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

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