

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4351.2.2017
Tytuł:	Wnioski o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca o typie innym niż płaskonabłonkowy z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 - C 34)”

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:** Katarzyna Pawluczyk

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

.....

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

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 pożyciu<sup>5</sup>:

<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

<sup>5</sup> 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 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 wiążą 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.

.....

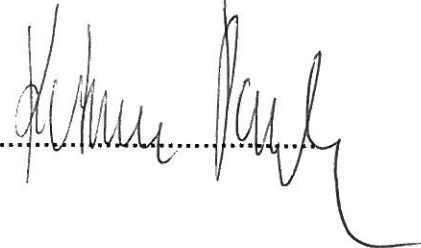
.....

.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK!** 06.04.2017 

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 4.1.3.2 Str.45	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie ograniczenia dostępnych danych klinicznych „<i>Badanie CheckMate 057 nie było zaślepienie co stwarza ryzyko wypaczenia (...)</i>”.</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Zaślepienie ma na celu wyeliminowanie błędów wynikających z subiektywności oceny danego zdarzenia. Należy zauważyć, iż pierwszorzędownym punktem końcowym badania CheckMate 057 był <b>twardy (obiektywny) punkt końcowy w postaci całkowitego przeżycia (OS)</b>. Jest to <b>parametr, który jest niezależny od interpretacji osób oceniających</b>. Zaślepienie badania w tym przypadku nie ma zatem wpływu na uzyskane wyniki. Co więcej w tym przypadku zaślepienie badania mogłoby nieść dodatkowe konsekwencje, na które składają się:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. odmienny schemat podawania leków porównywanych (2 vs 3 tygodnie); w celu zaślepienia badania konieczne byłoby podawanie leku lub placebo z częstotliwością co 1 tydzień, aby zachować warunki zaślepienia;</li> <li>2. sposób podawania leków;</li> <li>3. różna postać farmaceutyczna leków: <ul style="list-style-type: none"> <li>• docetaksel – przezroczysty, lepki roztwór o barwie żółtej do brązowożółtej</li> <li>• niwolumab - przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki.</li> </ul> <p>Przed każdym podaniem leku należy sprawdzić, czy spełnia on kryteria opisane w CHPL – jeśli wygląd odbiega od opisu leku nie należy podawać. Zaślepienie badania uniemożliwiłoby taką ocenę, co mogłoby wpłynąć na bezpieczeństwo leczenia.</p> </li> <li>4. premedykacja przed podaniem leku: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku niwolumabu premedykacja nie jest zalecana</li> <li>• w przypadku docetakselu – zalecana premedykacja (deksametazon 2 x/ dobę przez 3 dni). Dodatkowo możliwość profilaktycznego podania G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej –</li> <li>• Zaślepienie dodatkowo komplikowałoby schemat leczenia (podanej premedykacji lub placebo przed każdym podaniem leku lub placebo – czyli co tydzień)</li> </ul> </li> </ol> <p>Z innych punktów końcowych, ocenianych w badaniu mamy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PFS</b> – oceniany na podstawie obiektywnych kryteriów RECIST 1.1, <b>zaślepienie nie ma na niego absolutnie wpływu</b>,</li> <li>• <b>jakość życia</b> – pośrednio lepszą jakość życia potwierdzać mogą mniejsze ilości zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia, które są również <b>parametrem obiektywnym</b> i z nich jasno wynika przewaga na korzyść niwolumabu.</li> </ul> <p><b>W rezultacie zaślepienie badania przy wielu ograniczeniach i zagrożeniach nie dałoby wymiernych korzyści.</b></p>
Rozdz. 4.1.3.2 Str.45	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie braku długoterminowych danych nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu.</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p><b>Niwolumab posiada bardzo dobrze poznany profil bezpieczeństwa po 2 letnim okresie stosowania w ramach badań 3-ciej fazy jak również 3-letnie obserwacje w badaniu fazy 1-szej we wskazaniu rak płuca.</b> Profil zdarzeń niepożądanych jest <b>znany i spójny we wszystkich przeprowadzonych badaniach.</b> Dane nt. bezpieczeństwa leczenia niwolumabem pochodzą również z doświadczeń w leczeniu czerniaka, gdzie lek stosowany jest znacznie dłużej. Ocena bezpieczeństwa leczenia niwolumabem na szeroką skalę została</p>

	<p>dokonana w dedykowanym badaniu klinicznym: CA209-153 w grupie ponad 1300 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w starszym wieku (&gt;65 r.ż.) oraz w gorszym stanie ogólnym (ECOG PS 2). Dane zaprezentowane podczas konferencji WCLC 1 2016 r (P3.02c-026) potwierdzają spójność profilu bezpieczeństwa z dotychczas uzyskanymi danymi.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.1 Str. 47,</p> <p>Rozdz. 5.3.2 Str. 79-80</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie wyników analizy skuteczności klinicznej dot. interpretacji zachodzenia na siebie przedziałów ufności median oraz oceny danych wejściowych do modelu ekonomicznego.</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Faktem jest, że przedziały ufności median zachodzą na siebie. <b>Nie zmienia to jednak właściwej interpretacji wyniku dla parametru HR=0,73 (<math>p&lt;0,02</math>), tj. istotnej statystycznie redukcji ryzyka zgonu w porównaniu z docetakselem o 27%.</b> Należy podkreślić, że zachodzenie przedziałów ufności nie determinuje wnioskowania o istotności bądź braku istotności statystycznej wyniku (co odnosi się też do interpretacji tego parametru dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w ramach analizy klinicznej).</p> <p>Co ważne, wartości HR obliczane są dla całego przebiegu krzywych przeżycia, zaś wartości mediany jedynie dla jednego punktu z każdej krzywej (przez co mogą być obciążone większym błędem estymacji). Biorąc pod uwagę cały przebieg krzywej, <b>HR pełniej wyrażają korzyści ze stosowanego leczenia. Dodatkowo istotne jest, że krzywe przeżycia nie przecinają się, a zatem nie ma podstaw do kwestionowania założeń, na których opiera się wyliczenie HR (stałość ilorazu ryzyka w czasie).</b> Informacje o medianach są dodatkowym parametrem, który z punktu widzenia ekspertów klinicznych jest łatwiejszy w interpretacji, gdyż wyrażony jest w jednostkach naturalnych, tj. miesiącach.</p> <p>Zestawianie parametrów oceny standardowych chemioterapeutyków z lekami immuno-onkologicznymi może w wielu przypadkach być zbyt uproszczeniem. Skupianie uwagi na medianach (a nie wartościach uśrednionych) w przypadku terapii niwolumabem, dla którego spodziewany jest długofalowy wpływ na chorego również po zaprzestaniu leczenia, w sposób niepełny informuje o korzyściach terapii.</p> <p>Ponadto, PFS w przypadku immunoterapii nie jest najlepszym wykładnikiem skuteczności leczenia i nie odzwierciedla w pełni odpowiedzi na zastosowane leczenie tak, jak jest to w przypadku klasycznej chemioterapii.</p> <p><b>Mając na uwadze obiektywną ocenę wartości klinicznej niwolumabu, oprócz median przeżycia, główne wnioskowanie statystyczne należy oprzeć na wartości HR oraz korzyści związanej z istotnym zwiększeniem odsetka chorych z 1-rocznymi i 2-letnimi przeżyciami – odpowiednio, 51% vs 39% i 29% vs 16%.</b></p>
<p>Rozdz. 5.3.1. Str. 78</p>	<p>Dotyczy komentarza analityków AOTMiT odnośnie wątpliwości wokół przebiegu krzywych powyżej 2 letniego okresu obserwacji.</p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Zgodnie ze wskazaniem analityków AOTMiT istnieją wątpliwość wokół przebiegu krzywych powyżej 2 letniego okresu obserwacji, które wymagają przetestowania różnych rozkładów. Przy czym nie powinno to <i>a priori</i> oznaczać arbitralnego skrócenie okresu obserwacji, który jest sprzeczny z obserwacjami klinicznymi. <b>Prezentowane przez Analityków Agencji wyniki analizy ekonomicznej dla 2-letniego horyzontu czasowego (zgodnego z horyzontem badania) skutkują pominięciem istotnych korzyści z leczenia (29% chorych przeżywa 2 lata; badanie CheckMate 057).</b> Prezentowane podejście jest niezgodne z obowiązującą praktyką HTA, działa skrajnie niekorzystnie dla ocenianej interwencji i nie powinno być uznane jako informatywny wariant analizy.</p>

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

### 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

\* 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

<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.