

*Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do minimalnych wymagań  
raportu HTA dla produktu leczniczego  
Opdivo®+Yervoy® w odpowiedzi na  
pismo  
znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia  
15.12.2017 r.*

**Instytut Arcana Sp. z o.o.**

Ul. Plk. St. Dąbka 8

30-732 Kraków, Poland

Tel. +48 12 26 36 038



## Uwagi zawarte w piśmie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji znak OT.4331.11.2017.IS.3 z dnia 15.12.2017 r. i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

W związku z zmianami, będącymi konsekwencją ustaleń zapisów proponowanego programu oraz w odpowiedzi na uwagi zawarte w piśmie AOTMiT w sprawie minimalnych wymagań, zmodyfikowano pytanie kliniczne w zakresie populacji docelowej, względem populacji zdefiniowanej w pierwotnej wersji raportu przygotowanego w 2016 roku.

Mając powyższe na uwadze, celem raportu jest ocena efektywności klinicznej niwolumabu (Opdivo®) stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych (w stadium zaawansowania III – nieoperacyjny lub IV – przerzutowy) oraz ekspresją PD-L1 < 5%.

### Analiza Kliniczna

#### Uwaga 1

1. Analiza kliniczna nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem opisu metodyki badania (§ 4. ust. 3 pkt 5 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: nie przedstawiono uzasadnienia dla oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w badaniu Larkin 2015 oraz nie wykonano wspomnianej oceny dla badania Wolchok 2013.

#### INAR:

W analizie skuteczności klinicznej ocenę ryzyka błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* dla badania *CheckMate 067* przedstawiono w sposób opisowy. W ramach aktualizacji raportu HTA niniejszą ocenę przedstawiono w postaci tabelarycznej.

Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania *CheckMate 067* zgodnie z „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*” *CheckMate 067*

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Wysokie (-)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Wysokie (-)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Wysokie (-)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niejasne (-)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)

Oceny ryzyka popełnienia błędu systematyczne nie przeprowadzono dla badania *Wolchok 2013* ze względu na fakt, iż niniejsza próba kliniczna nie stanowi randomizowanego badania klinicznego. Mając na uwadze wytyczne AOTMiT rozważono możliwość oceny niniejszej próby klinicznej za pomocą skali NOS przeznaczonej dla badań obserwacyjnych. Celem badania *Wolchok 2013*, będącego próbą kliniczną I fazy jest ocena efektywności terapii w zależności od zastosowanego dawkowania NIVO+IPI. W oparciu o szczegółową analizę metodyki, badanie *Wolchok 2013* nie jest badaniem obserwacyjnym. W związku z powyższym nie przeprowadzono oceny wiarygodności niniejszej próby klinicznej w oparciu o ww skale.

## Analiza Ekonomiczna

### Uwaga 2

2. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 **Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie: w przedstawionej analizie nie uwzględniono ograniczenia populacji zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego, tj. nie uwzględniono ograniczenia populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1 <5%.

### **INAR:**

Przeprowadzono aktualizację analizy uwzględniającą ograniczenie do populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1 <5%.

### Uwaga 3

Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5. ust.2 pkt 1. **Rozporządzenia**).

Wyjaśnienie:

- a) w analizie nie uwzględniono kosztów oceny ekspresji PDL-1;
- b) analizy nie są spójne w zakresie uwzględnionych komparatorów w poszczególnych częściach raportu, tj. nie uwzględniono pembrolizumabu jako komparatora. Mimo braku badań bezpośrednio porównujących terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem z terapią pembrolizumabem, pembrolizumab jest właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii. W związku z powyższym Agencja uważa za zasadne, w oparciu o wytyczne HTA przedstawienie przynajmniej zestawienia kosztów i konsekwencji wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji względem leczenia pembrolizumabem.

### **INAR:**

Ad a) Przeprowadzono aktualizację analizy uwzględniającą koszty oceny ekspresji PDL-1

Ad b) W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w analizie klinicznej nie odnaleziono badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO+IPI vs pembrolizumab lub dabrafenib + trametinib lub wemurafenib+kobimetynib wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, uwzględniających wyniki efektywności klinicznej **w populacji pacjentów z ekspresją w PDL-1 poniżej 5%**.

Dodatkowo w analizie klinicznej wykazano, że nie istnieje możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej dla porównania NIVO+IPI vs inna opcja terapeutyczna (pembrolizumab, dabrafenib+trametinib, wemurafnib+kobimetynib).

W związku z powyższym nie ma możliwości wiarygodnego porównania wnioskowanej interwencji z pembrolizumabem, gdyż porównanie takie obejmowałoby odmiennie zdefiniowane populacje: z ekspresją w PDL-1 poniżej 5% (dla interwencji) oraz bez zawężania ze względu na ekspresję PDL-1 (dla komparatora). Wyniki analizy przeprowadzonej w taki sposób posiadałyby ograniczoną wiarygodność.

Analiza sprowadzająca się do prostego porównania naiwnego mogłaby zostać wykonana w przypadku braku dowodów naukowych. Biorąc pod uwagę fakt, że do przeglądu systematycznego włączone zostało randomizowane badanie kliniczne, z dostępnymi wynikami dla wyróżnionej subpopulacji (PDL-1 poniżej 5%), a zatem istnieje możliwość porównania z inną refundowaną technologią opcjonalną, nie przeprowadzono dodatkowej analizy dla pembrolizumabu.

Opisana powyżej sytuacja dotyczy także innych potencjalnych komparatorów, tj. terapii skojarzonych wamurafenib+kobimetynib oraz dabrafenib+trametinib.

#### **Uwaga 4**

4. Analiza ekonomiczna nie zawiera oszacowania ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy (§ 5. ust.2 pkt 4 Rozporządzenia).

#### Wyjaśnienie:

- a) wyjaśnienia na temat założeń, na podstawie których oszacowano cenę progową dla preparatu Opdivo są niewystarczające;
- b) wnioskodawca nie przedstawił wyników oszacowania ceny progowej dla terapii łączonej. Ceny progowe oszacowane zostały jedynie dla leku Opdivo, będącego składową wnioskowanej technologii medycznej. Zgodnie z wnioskiem objęcie refundacją dotyczyć ma terapii łączonej, w związku z tym niezbędne jest oszacowanie ceny progowej dla tej terapii łącznie, nie zaś tylko dla jednego z wnioskowanych leków;

#### **INAR:**

#### **Ad a)**

[Redacted content]

Ad b) Przeprowadzono aktualizację analizy uwzględniającą oszacowanie ceny progowej dla terapii łączonej, której wyniki przedstawiono w jednym z załączników nowego dokumentu.

#### ***Uwaga 5***

5. Analiza ekonomiczna nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (**§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia**).

#### Wyjaśnienie:

- a) nie uzasadniono wyboru badań wykorzystanych jako źródła danych o odsetku pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w 2. linii leczenia.
- b) nie uzasadniono wyboru publikacji Beusterien 2009 jako źródła danych o wartości redukcji użyteczności.

#### **INAR:**

Ad a) Jako źródła danych dla parametrów odnoszących się do odsetków pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane w 2. linii wybrano randomizowane badania kliniczne: CheckMate 037, Hodi 2010 (wykorzystane we wcześniej przeprowadzonej analizie ekonomicznej) oraz Keynote 006. [REDACTED]

Ad b) Publikacja Beusterien 2009 została włączona do wykonanego przeglądu użyteczności i jednocześnie zawiera dane odnoszące się do (pod)stanu klinicznego występującego w modelu (spadek jakości życia związany z działaniami niepożądanymi).

**Uwaga 6 ,**

**Uwaga 7**

W przedstawionej analizie nie uwzględniono ograniczenia populacji zgodnie z treścią uzgodnionego z Ministerstwem Zdrowia programu lekowego, tj. nie uwzględniono ograniczenia populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1 <5% i kosztów oceny ekspresji PDL-1. W związku z powyższym analiza wpływu na budżet nie spełnia następujących wymagań:

6. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowanej rocznej liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia), rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia) oraz rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).
7. Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją lub decyzji o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia) lub przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Analiza nie zawiera również oszacowania dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami o których mowa w pkt 4 i 5, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6. ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia).

Przeprowadzono aktualizację analizy uwzględniającą ograniczenie do populacji do pacjentów z ekspresją PDL-1<5%.

### **Uwaga 8**

8. Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W przedstawionej analizie wpływu na budżet założono bardzo mały udział wnioskowanej technologii na rynku BRAF(+) w scenariuszu nowym (35% pacjentów)

w porównaniu do monoterapii niwolumabem lub pembrolizumabem (łącznie ok. 44% pacjentów). W związku z faktem, że udział poszczególnych terapii w rynku jest parametrem niepewnym, a jednocześnie mocno wpływającym na wyniki analizy, w opinii Agencji w ramach analizy wrażliwości należy przetestować udziały w rynku poszczególnych terapii.

**INAR:**

W ramach przeprowadzonej aktualizacji analizy testowano warianty analizy wrażliwości z minimalnym i maksymalnym przejęciem udziałów w rynku przez technologię wnioskowaną.

#### **Uwaga 9**

9. Analizy, o których mowa w § 1 nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (**§ 8. ust.1 Rozporządzenia**)

Wyjaśnienie: wnioskodawca nie załączył źródła ani wystarczających do jednoznacznej identyfikacji danych bibliograficznych opisanego w bibliografii AE jako „Cost-Effectiveness Model of Nivolumab + Ipilimumab in Advanced Melanoma. Preliminary results considering US Perspective. Technical Report, version 4. Final 2016. Data on file.”, wykorzystanego w przygotowaniu analizy.

#### **INAR:**

Dokument został załączony do bibliografii w ramach uzupełnienia analiz.

#### **Uwaga 10**

W związku z ponadrocznym okresem jaki upłynął od złożenia wniosku refundacyjnego a jego wpływaniem do AOTMiT, w czasie którego wystąpiły zmiany w wielkości kosztów uwzględnionych w AE i AWB, zwracam się z prośbą o uaktualnienie cen uwzględnionych w AE i AWB w oparciu o obowiązujące Obwieszczenie Ministra Zdrowia, komunikat DGL NFZ oraz odpowiednie taryfikatory NFZ. W szczególności w analizach należy uzupełnić aktualne, efektywne ceny pembrolizumabu (na podstawie komunikatów DGL). Należy zaznaczyć, że w analizie uwzględniono koszty niektórych działań niepożądanych na podstawie AWA Yervoy z 2012 roku, nie uwzględniając zmian w taryfikatorach NFZ.

#### **INAR:**

Przeprowadzono aktualizację analizy uwzględniającą aktualizację analizy kosztów.

#### **Uwaga 11**

Ponadto zwracam się z prośbą o uwzględnienie we wszystkich analizach komparatorów zgodnie z aktualną praktyką kliniczną, tj. o dodatkowe uwzględnienie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK. Z aktualnie obowiązujących programów lekowych (B.72 i B.48) wynika, że terapia inhibitorami BRAF i MEK mogłaby być stosowana w drugiej linii leczenia pacjentów z mutacją BRAF V600 zamiast w pierwszej linii (po niepowodzeniu terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, która zgodnie z wnioskowanym programem lekowym będzie mogła być stosowana wyłącznie w pierwszej linii leczenia). Z powyższego wynika, że terapia skojarzona inhibitorami BRAF i MEK powinna być również uwzględniona jako komparator dla wnioskowanej technologii, ponieważ ograniczenie wnioskowanej terapii wyłącznie do I linii spowoduje, że część pacjentów z mutacją BRAF otrzyma terapię inhibitorami BRAF+MEK dopiero w II linii leczenia).

#### **INAR**



W ramach aktualizacji raportu HTA, w analizie problemu decyzyjnego oraz analizie klinicznej jako potencjalne komparatory dla ocenianej interwencji (NIVO+IPI) rozpatrywano opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi postępowania klinicznego, aktualną praktyką kliniczną, popartą opinią 3 ekspertów klinicznych, jak również zgodnie ze stanem finansowania terapii ze środków publicznych w Polsce w docelowej populacji pacjentów. Brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania ocenianej interwencji z potencjalnymi komparatorami został opisany w odpowiedzi na uwagę numer 3. Analiza problemu decyzyjnego zawiera opis technologii alternatywnych stosowanych w leczeniu czerniaka w Polsce zgodny z aktualną praktyką kliniczną.

W ramach aktualizacji analizy przeprowadzono także aktualizację badania ankietowego, w którym eksperci kliniczni wskazali między innymi udziały w rynku poszczególnych technologii medycznych mając na uwadze aktualną treść programów lekowych w czerniaku oraz zmiany projektowanego programu lekowego dla interwencji wnioskowanej.

### **Uwaga 12**

Proszę również o wyjaśnienie czy w przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii program lekowy dla monoterapii niwolumabem i ipilimumabem (B.59) będzie obowiązywał w niezmienionym kształcie w stosunku do obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2017 i czy możliwe będzie stosowanie monoterapii ipilimumabem lub niwolumabem po niepowodzeniu terapii skojarzonej tymi lekami.

### **INAR:**

Nie ma podstaw by zmieniać program lekowy (B59) z monoterapią ipilimumabem lub z monoterapią niwolumabem W przypadku objęcia refundacją wnioskowanej technologii program lekowy dla monoterapii niwolumabem i ipilimumabem (B.59) będzie obowiązywał w niezmienionym kształcie w stosunku do obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2017.

W kryteriach kwalifikacji w programie „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem” istnieje zapis o „braku wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1” (punkt 1.4), który uniemożliwia stosowanie tych leków po niepowodzeniu terapii skojarzonej IPI+NIWO. W programie „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem” nie ma takiego zapisu. Jednakże zgodnie z przeprowadzonym badaniem ankietowym żaden ekspert nie wskazał monoterapii przeciwciałem anti-CTLA4 lub anti-PD-1 jako terapię II linii po niepowodzeniu leczenia skojarzonego IPI+ NIWO (eksperci jednoznacznie wskazali chemioterapię lub brak leczenia lub inhibitory BRAF/MEK (pacjenci z mutacją BRAF).

**Uwaga 13**

Ponadto w związku z obwieszczeniem Prezesa GUS z dnia 31 października 2017 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2013-2015 proszę o przeliczenie ceny progowej w analizie ekonomicznej w odniesieniu do obecnie obowiązującego progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.

**INAR:**

W ramach aktualizacji analizy zostały przeprowadzone analizy progowe odnoszące się do aktualnego progu opłacalności technologii medycznych w Polsce.