



Załącznik

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.4331.31.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD-10: C65, C66, C67, C68)”

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. Przeskok 2, 00-032 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:

ANETA MEŁA

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

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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 2018 r., poz. 11510 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag w związku z upublicznionym 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:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510 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 wiąże Pani/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.

.....
Specjalista ds. Farmakoekononiki
w MSD Polska
.....
.....
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

.....
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.07.2019r. Aneta Mela

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

25.07.2019r. Aneta Mela

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez
ANETA MELA / MSD POLSKA
DYSTRYBUCJA SP. Z O. O.
Data: 2019.07.25 15:38:05 CEST

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi			
Rozdz. 3.6, str. 20, Tabela 10.	Komparatory odrzucone przez wnioskodawcę			
		ZA	<ul style="list-style-type: none"> • Opcja stosowana w aktualnej praktyce klinicznej • Opcja finansowana ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii WLR C.28 	W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono jako komparatora gemcytabiny (ze względu na brak odnośnych danych klinicznych), które jest stosowana w polskiej praktyce klinicznej i powinna być uwzględniona.
	Gemcytabina	PRZECIW	<ul style="list-style-type: none"> • Brak randomizowanych badań klinicznych oraz badań klinicznych z grupą kontrolną – TERAPIA O NIEUDOWODNIONEJ SKUTECZNOŚCI • Opcja stosowana <i>off-label</i> w populacji docelowej • Brak dowodów naukowych bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z gemcytabiną • Brak dowodów naukowych umożliwiających wiarygodne porównanie z pembrolizumabem (znacząca heterogeniczność badań) 	
<p>Analizę kliniczną przygotowano w zgodzie z minimalnymi wymaganiami zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., zgodnie z którymi dokonano porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. Odnosząc się do kwestii braku uwzględnienia w gronie komparatorów gemcytabiny, to została ona uznana za potencjalny komparator dla pembrolizumabu w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego. Zgodnie z informacjami tam zawartymi, niektórzy eksperci kliniczni ankietowani przez AOTMiT wskazywali, że obok wymienionych powyżej opcji terapeutycznych, tj. paklitakselu i docetakselu w praktyce klinicznej wykorzystuje się także gemcytabinę, choć nie można jej uznać za standard postępowania. Niemniej jednak, wyniki wstępnej analizy klinicznej, przeprowadzonej z wykorzystaniem najważniejszych baz informacji medycznej i ukierunkowanej na ocenę dostępności dowodów naukowych wskazały na brak randomizowanych badań klinicznych dedykowanych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa gemcytabiny, nie odnaleziono także żadnych badań z grupą kontrolną. Można zatem stwierdzić, iż jest to lek o nieudowodnionej skuteczności i tym samym nie powinien stanowić komparatora dla ocenianej interwencji. Wszystkie opublikowane dotąd badania dla gemcytabiny zostały zaprojektowane jako nierandomizowane, eksperymentalne próby kliniczne bez grupy kontrolnej, w związku z czym niemożliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem. Co prawda, istniała teoretyczna możliwość dokonania zestawienia jakościowego wyników między pembrolizumabem a gemcytabiną, jednak metoda ta obarczona jest zbyt dużą niepewnością. Szczegółowa analiza zidentyfikowanych dla gemcytabiny badań, wskazała na istotną heterogeniczność nie tylko pomiędzy poszczególnymi pracami dla gemcytabiny, ale przede wszystkim względem badania KEYNOTE-045. Odnosiły się one w szczególności do charakterystyki pacjentów, w tym liczebności próby (największe badanie dla gemcytabiny przeprowadzono na 44 pacjentach, podczas gdy w badaniu KEYNOTE-045 uwzględniono 542 pacjentów), stanu sprawności pacjentów oraz częstości przerzutów, a zatem czynników mających niebagatelne znaczenie w ocenie skuteczności terapii.</p>				

<p>Rozdz. 4.1.3.1, str. 23, komentarz z Agencji</p>	<p>Komentarz Agencji:</p> <p>Obserwowana była ok. 5% różnica między ramionami badania dla kilku podstawowych cech charakterystycznych, takich jak: status palenia, nowotwór PD-L1 CPS (<i>combined positive score</i>), lekkiem stosowanym we wcześniejszym leczeniu i stan sprawności ECOG. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w przez kanadyjską Agencję w swojej rekomendacji z 2018 r. te podstawowe cechy reprezentują potencjalne czynniki zakłócające, a brak równowagi między nimi może wpłynąć na szacunki efektów w obu kierunkach. Na żądanie CADTH wnioskodawca dostarczył analizę post-hoc dla OS i PFS z dostosowaniem do statusu palenia, guza PD-L1 CPS, wcześniejszego leczenia i statusu ECOG. Wartość p dla interakcji nie była istotna dla żadnego z czynników. [źródło: CADTH 2018 Final Clinical Guidance Report]</p> <p>Zauważone przez AOTMiT oraz CADTH numeryczne różnice ($\geq 5\%$) w odniesieniu do wybranych aspektów charakterystyk pacjentów pomiędzy ramionami badania (status palenia, PD-L1 CPS, wcześniejsze leczenie) zgodnie z informacjami zawartymi w badaniu KEYNOTE-045 (Bellmunt 2017, [1]) były nieistotne statystycznie. Stąd należy uznać, iż nie stanowiły one istotnego czynnika zakłócającego, mogącego wpływać na efekt terapeutyczny ocenianych interwencji. Powyższe stwierdzenie wspierane jest przez wyniki dostarczonej do CADTH analizy post-hoc z dostosowaniem do powyższych czynników dla OS i PFS, w ramach której wartość p dla interakcji nie była istotna dla żadnego z czynników.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.1, str. 28</p>	<p>Dwa procent pacjentów w grupie pembrolizumabu i 22% pacjentów w grupie chemioterapii otrzymało kolejną linię leczenia przeciwnowotworowego (po zakończeniu udziału w badaniu KEYNOTE-045). Większość pacjentów z ramienia CTH była leczona pembrolizumabem (10%), a następnie atezolizumabem (4%) i niwolumabem (3%), podczas gdy wszyscy pacjenci z ramienia PEM byli leczeni w kolejnej linii atezolizumabem. [źródło: CADTH 2018 Final Clinical Guidance Report]</p> <p>Zgodnie z informacjami z rekomendacji CADTH 2018: „wynik OS może być zakłócony (<i>confounded</i>), ponieważ pacjenci mogli być poddawani kolejnym liniom leczenia (np. atezolizumabem)”. Aby uwzględnić potencjalny efekt ww. zakłóceń, wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przy użyciu modelu RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time). Jednak wyniki tej analizy nie zostały przedstawione w materiałach CADTH ze względu na brak zgody wnioskodawcy na publikację.</p> <p>Protokół badania KEYNOTE-045 umożliwiał wdrożenie kolejnej linii leczenia u pacjentów z progresją choroby w obydwu ramionach badania. W przypadku pacjentów stosujących chemioterapię, kolejną linię leczenia wdrożono u 22% chorych i zastosowano u nich leki z grupy anty PD-1 i anty PD-L1 w tym: pembrolizumab (10%), atezolizumab (4%) oraz niwolumab (3%), które uznawane są za skuteczniejsze opcje terapeutyczne w leczeniu raka urotelialnego niż chemioterapia. Z kolei w grupie stosującej pembrolizumab, kolejną linię leczenia wdrożono zaledwie u 2% pacjentów i wszyscy oni otrzymali atezolizumab. Zgodnie ze stanowiskiem Agencji oraz przytaczanymi fragmentami raportu CADTH istnieje ryzyko zakłócenia wyników OS z powodu wdrożenia kolejnych linii leczenia.</p> <p>Należy jednak zauważyć, iż w grupie kontrolnej odsetek pacjentów leczonych w kolejnej linii immunoterapią był znacznie wyższy niż w ramieniu pembrolizumabu (22% vs 2%), co mogło przyczynić się do wydłużenia przeżycia w grupie kontrolnej, zmniejszając efekt względny, czyli różnicę pomiędzy pembrolizumabem a chemioterapią.</p> <p>Mimo stwierdzenia powyższego zjawiska, wyniki zaprezentowane w Analizie Klinicznej wskazują, iż odsetki przeżyć pacjentów w grupie leczonej pembrolizumabem były wyższe o ok. 13-15% względem chemioterapii, co jednoznacznie potwierdza wysoką aktywność przeciwnowotworową pembrolizumabu.</p>
<p>Rozdz. 4.2.1.2, str. 32</p>	<p>W grupie pembrolizumabu istotnie statystycznie wyższe było ryzyko wystąpienia AESI [zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania] (w tym w stopniu ≥ 3); natomiast istotnie statystycznie niższe ryzyko obserwowano w zakresie występowania wystąpienia AE ogółem (w tym w stopniu ≥ 3), AE ogółem związanych z leczeniem (w tym w stopniu ≥ 3) oraz SAE związanych z leczeniem.</p> <p>W badaniu KEYNOTE-045, w grupie pacjentów stosujących pembrolizumab, obserwowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko</p>

wystąpienia AESI niż w przypadku osób poddanych chemioterapii, które obejmowały zdarzenia niepożądane pochodzenia immunologicznego (17%), w szczególności zaś niedoczynność (6%) lub nadczynność tarczycy (4%) oraz zapalenie płuc (4%).

Należy jednak zauważyć, iż powyższe zdarzenia należą do dobrze znanych i szczegółowo opisanych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem pembrolizumabu, o czym świadczą zapisy ChPL. Ponadto, ryzyko ww. zdarzeń w badaniu KEYNOTE-045 nie było wyższe niż w badaniach dla innych, już refundowanych wskazań (por. tabela poniżej). Oznacza to, że ryzyko związane z występowaniem AESI jest dobrze określone i nie stanowi istotnej przeszkody w pomyślnym zakończeniu procesów refundacyjnych. [2, 3].

Tabela 1. Odsetek pacjentów stosujących pembrolizumab z wybranymi zdarzeniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego we wnioskowanej populacji oraz w badaniach dla innych obecnie refundowanych wskazań

Badanie	Wskazanie	AE pochodzenia immunologicznego [%]			
		Ogółem	Niedoczynność tarczycy	Nadczynność tarczycy	Zapalenie płuc
KEYNOTE-045	Rak urotelialny	17%	6%	4%	4%
KEYNOTE-024 [2]	Niedrobnokomórkowy rak płuca	29%	9%	8%	6%
KEYNOTE-006 [3]	Czerniak	27%	11%	5%	2%

Ponadto, zgodnie z informacjami zawartymi w aktualnej ChPL Keytruda, w badaniach dla wszystkich zarejestrowanych wskazań pembrolizumabu, odsetek pacjentów z niedoczynnością tarczycy pochodzenia immunologicznego wynosił 10%, natomiast nadczynnością tarczycy i zapaleniem płuc po 4%. Wynika stąd, iż ryzyko występowania powyższych zdarzeń zostało nie stanowi nowej informacji o profilu bezpieczeństwa pembrolizumabu, które mogłoby uniemożliwić jego stosowanie w ramach wnioskowanego programu lekowego. Dodatkowo, aktualna wersja ChPL Keytruda szeroko opisuje sposób postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu immunologicznego w odniesieniu do specyficznych narządów i grup narządów, które polegają na zmniejszeniu dawki, czasowym przerwaniu terapii lub zaprzestaniu leczenia w zależności od nasilenia objawów.

Rozdz. 9,
str. 70,
Tabela
43

Rekomendacja negatywna	
PBAC 2017	<p>Komisja PBAC wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania pembrolizumabu (Keytruda) w leczeniu pacjentów raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodną platyny.</p> <p>Swoją decyzję agencja uzasadniła wysoką niepewnością i niedoszacowaniem inkrementalnego wskaźnika efektywności kosztowej preparatu w porównaniu z terapią standardową. Pomimo tego agencja zwróciła uwagę, iż dostępne dowody naukowe wskazują na korzystny wpływ leczenia pembrolizumabem na przeżycie całkowite, przy zmniejszonej toksyczności leczenia w ww. populacji pacjentów.</p>

W lipcu 2018 r. agencja PBAC dokonała ponownej oceny zasadności finansowania pembrolizumabu ze środków publicznych w leczeniu II rzutu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami. Agencja **pozytywnie** zaopiniowała wpisanie pembrolizumabu na listę refundowanych w ramach Sekcji 100 (Efektywne Finansowanie Chemioterapii – Szpitale Publiczne i Prywatne). Decyzję uzasadniono istnieniem niezaspokojonej potrzeby terapeutycznej w odniesieniu do

	<p>skutecznych metod leczenia raka urotelialnego oraz faktem, iż dowody z kluczowego badania klinicznego KEYNOTE-045 wskazują na poprawę przeżycia pacjentów otrzymujących pembrolizumab względem standardu postępowania. Dodatkowo, w ramach oceny opłacalności finansowania leku stwierdzono, iż efektywność kosztową pembrolizumabu można sprowadzić do akceptowalnego poziomu [4].</p>	
<p>Rozdz. 5.3, rozdz. 5.3.2, horyzont czasowy analizy</p>	<p>Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?</p>	<p>TAK?</p> <p>Wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania przy braku długoterminowych danych klinicznych. Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, tym niemniej wyniki analizy wrażliwości wskazują, że horyzont czasowy ma fundamentalne znaczenie dla analizy - wyniki zależą od wymodelowanego efektu zdrowotnego (tj. efektu wynikającego z niepewnej estymacji, a nie zebranych danych klinicznych).</p> <p>wyniki dotyczące skuteczności ekstrapolowano bardzo znacznie poza horyzont czasowy badania (okres obserwacji w badaniu wynosi maksymalnie ok. 28 miesięcy, a horyzont czasowy analizy jest 20-letni). Jest to standard postępowania w przypadku analiz ekonomicznych, ale wyniki analizy wrażliwości wykazują, że wynik analizy jest bardzo wrażliwy na zmianę założeń dotyczących horyzontu – przy skróceniu horyzontu czasowego do 2 lat ICUR (wykazana w modelu różnica w QALY opiera się mocno nie o rzeczywiste dane kliniczne, tylko ich ekstrapolację na przyszłość). Wyniki wykazują też dość znaczny rozrzut w zależności od dobranego momentu dopasowywania krzywych i wybranego rozkładu (drugi w kolejności – po zmianie horyzontu czasowego –</p> <p>Zgodnie z uwagą Agencji, wyniki zależą od wymodelowanego horyzontu czasowego, czyli efektu wynikającego z niepewnej estymacji. Duży nacisk położony został na wzrost wartości ICER wraz ze skracaniem horyzontu czasowego analizy. Analogiczne założenia przyjęte zostały w analizie ekonomicznej dla produktu Opdivo stosowanego w analizowanym wskazaniu klinicznym (ekstrapolacja wyników krótkoterminowych badań klinicznych na dożywotni horyzont czasowy). W analizie weryfikacyjnej do przytoczonej analizy ekonomicznej kwestia horyzontu czasowego nie została podniesiona. Należy podkreślić, że w przytoczonej analizie ekonomicznej dla produktu Opdivo nie testowano wartości horyzontu czasowego analizy zbliżonego do czasu obserwacji w badaniach klinicznych (najkrótszy horyzont czasowy testowany w analizie dla Opdivo wynosi 10 lat, czyli jest pięciokrotnie dłuższy, niż w ocenionej analizie dla pembrolizumabu) i w konsekwencji zmiana wyników analizy nie była na tyle istotna, na ile wynikało to z przeprowadzonej analizy dla produktu Keytruda. Wartość 2 lat horyzontu czasowego analizy dla pembrolizumabu wybrana została, biorąc pod uwagę planowany czas trwania terapii produktem Keytruda w badaniu KN-045. Uzyskana wartość ICUR w tym scenariuszu jest z dużym prawdopodobieństwem przeszacowana, gdyż różnice w efektach terapeutycznych najprawdopodobniej będą utrzymywać się w dłuższym horyzoncie czasowym, na co wskazują uzyskane w badaniu KN-045 wartości przeżycia całkowitego (w badaniu KN-045 wartość OS dla pembrolizumabu w 146 tygodniu terapii wynosi ponad 20%, podczas gdy</p>

dla komparatora wartość ta wynosi około 10% po niecałych 2 latach leczenia).

Tabela 31. Oszacowanie liczby pacjentów z rakiem urotelialnym po leczeniu chemioterapią zawierającą pochodne platyny

Parametr	Odsetek	2018
Liczba nowych zachorowań na raka urotelialnego (na podstawie danych KRN)	-	4 044
Liczba pacjentów leczonych w I linii CTH	75,00%	3 033
Liczba pacjentów leczonych w I linii platyną	72,21%	2 190
Liczba pacjentów z rakiem urotelialnym miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u których wcześniej zastosowano chemioterapie zawierającą pochodne platyny	-	2 190

Wnioskodawca nie wykorzystał jednak tych danych przy szacowaniu liczebności populacji docelowej.

Ostateczne oszacowanie epidemiologiczne liczby pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do terapii pembrolizumabem, wynosiło około 1100 pacjentów, a nie 2190, jak podane jest w AWA w tabeli 31, w której pominięte zostały istotne kroki obliczeniowe.

W celu oszacowania populacji przeprowadzono przeszukanie systematyczne danych, w wyniku którego odnaleziono głównie dane zagraniczne. Oszacowana z ich uwzględnieniem liczebność populacji docelowej była znacząco przeszacowana w porównaniu do danych eksperckich zawartych w analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.2.2018 dla leku Opdivo w analogicznym wskazaniu, jak również danych zawartych w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT z dnia 21 listopada 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych „Podanie winfluniny we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z rakiem przejściowo-komórkowym dróg moczowych zaawansowanym lub z przerzutami po niepowodzeniu wcześniejszej terapii pochodnymi platyny”.

Finalnie, ze względu na rozbieżność oszacowania liczebności populacji docelowej na podstawie przeprowadzonego przeszukania doniesień naukowych z wartościami raportowanymi w odnalezionych na drodze niesystematycznego wyszukiwania publikacjach (analiza weryfikacyjna Opdivo® (niwolumab), Rekomendacja nr 85/2011 Prezesa AOTMiT) zdecydowano się nie uwzględniać w niniejszej analizie wartości otrzymanych na podstawie systematycznego przeszukania bazy PubMed. Przeszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych może wynikać z faktu, że odnalezione publikacje nie są badaniami polskimi, dodatkowo poszczególne parametry zaczerpnięto z różnych publikacji. Mając na uwadze powyższe, w ramach oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej Opdivo® (niwolumab) oraz w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT. Wartość odnotowaną w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT (wynoszącą 300 pacjentów) uwzględniono w ramach analizy podstawowej. Założono, że w każdym roku liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do programu będzie taka sama. Wartość raportowaną w analizie weryfikacyjnej Opdivo® (niwolumab) wykorzystano w ramach analizy wrażliwości w wariancie minimalnym, natomiast w wariancie maksymalnym założono, że liczebność populacji będzie wynosiła 350 pacjentów.

Rozdz.
6.1.2,
6.3.1,
6.3.3, 6.4
–
liczebność
populacji
docelowej

Ostatecznie, w ramach oszacowania populacji docelowej niniejszej analizy wykorzystano dane przedstawione w analizie weryfikacyjnej nr OT.4331.2.2018 dla leku Opdivo (niwolumab) oraz w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT. Wartość odnotowaną w Rekomendacji nr 85/2011 Prezesa AOTMiT uwzględniono w ramach analizy podstawowej – 300 pacjentów. Założono, że w każdym roku liczba nowych pacjentów kwalifikujących się do programu będzie taka sama.

Wartość raportowaną w analizie weryfikacyjnej Opdivo (niwolumab) wykorzystano w ramach analizy wrażliwości, jako wariant minimalny populacji – 250 pacjentów, natomiast w wariantcie maksymalnym założono, że liczebność populacji będzie wynosiła 350 pacjentów. W tabeli poniżej

- Agencja wykorzystwała aktualne dane z KRN dotyczące liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego do obliczeń na bazie założeń i odsetków z AWA Opdivo (wariant I obliczeń własnych Agencji). W tym wariantcie populacja wzrosła do
- Agencja przeprowadziła dodatkowe obliczenia własne wykorzystując dane epidemiologiczne przedstawione przez wnioskodawcę oraz założenia z AWA Opdivo (jeśli brakowało odpowiednich odsetków w analizie wnioskodawcy). Na tej podstawie populacja wzrosła
- ostatnie wyliczenie Agencji, wykorzystujące opinię eksperta, pokazuje, że populacja może wynieść nawet czyli niż podstawowe założenia wnioskodawcy.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją
<i>Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk</i> <i>Katedra i Klinika Pneumologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie</i>			
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym	15 000	11 287	<10%
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, stosujący chemioterapię zawierającą pochodne platyny	3 750	2 800	30% (z grupy chorych, którzy otrzymali leczenie z udziałem związków platyny)
Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny	2 250 (w przypadku zastosowania chemioterapii przed lub pooperacyjnej wyliczenie możliwe jest u 65% chorych, w przypadku stosowania chemioterapii paliatywnej – u 15%)	1 600	50 – 55%

Wariant 0 – dane z AWA Opdivo (bez zmian Agencji)

Dane z AWA Opdivo uzyskane w ramach konsensusu ekspertów dotyczącego liczebności populacji chorych, którzy mogliby kwalifikować się do leczenia niwolumabem w analizowanym wskazaniu przedstawia wariant 0 w tabeli poniżej. Ponieważ w analizie wnioskodawcy dla leku Keytruda brakuje oszacowania populacji w oparciu o dane epidemiologiczne, a wnioskodawca odnosi się do szacowań przedstawionych w AWA Opdivo jako właściwych, dane z AWA Opdivo oparte o dane epidemiologiczne zostały wykorzystane do oszacowania populacji w obliczeniach własnych Agencji – po odpowiedniej aktualizacji.

Wariant I - dane z AWA Opdivo po aktualizacji danych KRN

Aktualizacja w obliczeniach Agencji dotyczy liczby zgonów z powodu raka pęcherza moczowego (ekstrapolacja danych KRN). Dane z analizy Opdivo podają liczbę ok. , podczas gdy analiza wnioskodawcy Keytruda oraz najaktualniejsze dane KRN wskazują na liczbę 4044 pacjentów (po ekstrapolacji). Była to jedyna zmiana w obliczeniach Agencji w wariantcie I.

Wszystkie oszacowania Agencji są wyższe niż oszacowania przedstawione przez wnioskodawcę, także te przedstawione jako wariant maksymalny wnioskodawcy.

Oszacowania Agencji w zakresie liczebności populacji pacjentów, która będzie stosować pembrolizumab w analizowanym wskazaniu nie są jawne, niemniej jednak wskazane jest, że podstawowy wariant obliczeniowy bazuje na opinii eksperta. Wartości oszacowań eksperta przedstawiono w tabeli 7 AWA. Wartości umieszczone w tabeli wskazują, że najprawdopodobniej ekspert kliniczny dostał nieprecyzyjne zapytanie bez określenia kodów ICD-10 analizowanej jednostki chorobowej. Wskazana przez eksperta liczba nowych zachorowań w ciągu roku wynosząca 11 287 sugeruje, że w szacowaniu uwzględniono kody ICD-10 C64-C68, podczas gdy kod C64 obejmuje nowotwór nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, a zatem nie powinien zostać uwzględniony. **Według najnowszych danych KRN w Polsce liczba**

	<p>nowych rozpoznań dla kodu ICD 10 C65-C68 wynosi 7 587, a po dodatkowym uwzględnieniu kodu C64 wartość ta wzrasta do 12 721 (co stanowi wartość bliższą podanej przed eksperta, niż wartość właściwa wynosząca 7 587). Powyższe wskazuje, że już w pierwszym kroku obliczeniowym analizowana liczba pacjentów powinna być mniejsza o ponad 30%. Odniesienie się do pozostałych danych eksperta nie jest możliwe ze względu na brak możliwości weryfikacji podanych odsetków w pozostałych źródłach danych, niemniej jednak weryfikacja danych możliwa do przeprowadzenia prowadzi do znaczących wątpliwości co do finalnie uzyskanej liczby pacjentów.</p> <p>Należy podkreślić, że Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo dotyczące minimalnych wymagań przedstawił dodatkowe oszacowanie populacji docelowej bazujące na danych eksperckich. Przedstawione dane potwierdziły oszacowanie populacji docelowej w liczbie 300 pacjentów rocznie.</p> <p>W analizie do pembrolizumabu liczbę pacjentów, którzy będą kwalifikować się do leczenia w analizowanym wskazaniu określono w oparciu o dane z rekomendacji Prezesa AOTMiT dotyczącej stosowania niwolumabu, bezpośredniego konkurenta dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu. Oszacowanie eksperta w AWA Opdivo wynosi 250 pacjentów rocznie, którzy realnie będą stosować lek w analizowanym wskazaniu. Dodatkowo oszacowania liczebności populacji przeprowadzone w analizie dla Opdivo również przeprowadzono w oparciu o opinie ekspertów, a nie o dane epidemiologiczne i nie zostały podważone przez analityków Agencji. Jedyne, co różni analizy BIA dla pembrolizumabu i dla niwolumabu to fakt, iż oszacowania przeprowadzone dla Opdivo wychodzą od rzeczywistych danych KRN (wszystkie kolejne kroki obliczeniowe to zastosowanie odsetków wynikających z opinii ekspertów), zaś w analizie dla pembrolizumabu zastosowano finalną liczbę pacjentów, którzy będą kwalifikować się do terapii. Należy podkreślić, że oszacowania przeprowadzone w analizie dla pembrolizumabu opierają się o dane przedstawione w rekomendacji Prezesa AOTM (http://www.oid.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-97-2011-rak_drog_moczowych/RP_85_2011_javlror.pdf), które wskazują na nawet wyższą liczbę pacjentów, niż przedstawiona w opinii eksperta z zacytowanej AWA Opdivo z 2018 roku.</p> <p>Nie jest jasne, co zmieniło się w sytuacji epidemiologicznej w Polsce, co wpłynęłoby na znaczącą zmianę liczby pacjentów kwalifikowanych do analizowanej terapii. Nie jest również jasne, na jakiej podstawie kwestionowana jest opinia Prezesa AOTMiT w tym zakresie. W świetle wymienionych źródeł danych wskazywanie przez AOTMiT znacznie wyższej liczby pacjentów, u których możliwe będzie zastosowanie pembrolizumabu, niż miałyby to miejsce dla niwolumabu, wskazuje na niekonsekwentne i niespójne postępowanie decyzyjne w odniesieniu do zbliżonego problemu decyzyjnego.</p>
Rozdz. 6.1.2	<p>Komentarz Agencji: Gemcytabina jest rozważana jako komparator tylko w analizie wpływu na budżet. Analiza kliniczna i ekonomiczna pomija gemcytabinę jako komparator.</p>

	<p>W analizie klinicznej i analizie ekonomicznej porównano się z aktualną praktyką kliniczną w Polsce o udowodnionej skuteczności, jaką jest stosowanie paklitakselu i docetakselu. Podejście to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT i z rozporządzeniem o minimalnych wymaganiach. Niejmniej jednak w analizie wpływu na budżet przyjęto założenie, że część pacjentów stosuje gemcytabinę pomimo braku udowodnionej skuteczności w analizowanym wskazaniu – założenie to poparte jest opinią eksperta w tym zakresie przedstawioną w AWA dla Opdivo. Podejścia stosowane w analizie BIA i w analizach CUA i AK nie są ze sobą sprzeczne – analiza wpływu na budżet ma na celu pokazanie przepływów finansowych generowanych przez leczenie stosowane u pacjentów z populacji docelowej, a nie porównanie interwencji między sobą, stąd zasadne jest uwzględnienie gemcytabiny w obliczeniach. Analiza kliniczna i ekonomiczna mają na celu porównanie interwencji ocenianej z wybranymi komparatorami o udowodnionej skuteczności w analizowanej populacji pacjentów, co zostało uczynione.</p>
Ref.	<p>Bellmunt J, Wit R de, Vaughn D, Fradet Y, Lee J-L. (2017) Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 376:1015–1026. (2017) Analiza Kliniczna. Pembrolizumab Keytruda w pierwszoliniowej terapii zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca. HTA Consulting. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob J-J, Mortier L, Daud A, Carlino MS, McNeil CM, Lotem M, Larkin JMG, Lorigan P, Neyns B, Blank CU, Petrella TM, i in. (2019) Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. <i>Lancet Oncol.</i> S1470204519303882. (2018) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania pembrolizumabu. Dostęp: http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/pembrolizumab-urothelial-psd-july-2018.pdf (24.7.2019).</p>

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

2. 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

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 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

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

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