

2019 -07- 26

Sekretariat Główny

lp. z kontr.wpł. 5851
liczba zał.

**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:	Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126 w ramach programu lekowego „Leczenie raka urotelialnego (ICD -10 C65, C66, C67, C68)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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: Jakub Żolnierek

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

Produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie raka urotelialnego (ICD -10 C65, C66, C67, C68)”

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 upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

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 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

26.07.2019

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiązą 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 związany.

Otrzymałem honorarium od firmy MSD za udział w spotkaniu eksperckim poświęconym roli pembrolizumabu w leczeniu chorych z rakiem urotelium

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DK1

26/07/2019 *Alexandra Zimniewicz*

⁵ niepotrzebne skreślić

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

26/07/2014 [podpis] [podpis]

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi																				
<p>Rozdział 3.3, tabela 7 (str. 17) liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów</p>	<p>Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Populacja</th> <th>Obecna liczba chorych w Polsce</th> <th>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</th> <th>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><i>Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie</i></td> </tr> <tr> <td>Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym</td> <td>15 000</td> <td>11 287</td> <td><10%</td> </tr> <tr> <td>Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, stosujący chemioterapię zawierającą pochodne platyny</td> <td>3 750</td> <td>2 800</td> <td>30% (z grupy chorych, którzy otrzymali leczenie z udziałem związków platyny)</td> </tr> <tr> <td>Dorośli pacjenci z rakiem urotelialnym, po niepowodzeniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny</td> <td>2 250 (w przypadku zastosowania chemioterapii przed lub pooperacyjnej wyleczenie możliwe jest u 65% chorych, w przypadku stosowania chemioterapii paliatywnej – u 15%)</td> <td>1 600</td> <td>50 – 55%</td> </tr> </tbody> </table> <p>W tabeli powyżej zaprezentowano błędną liczbę rozpoznań raka urotelialnego, co skutkowało błędnym oszacowaniem populacji docelowej</p>	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 Katedra i Klinika Pneumonologii, 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 wyleczenie możliwe jest u 65% chorych, w przypadku stosowania chemioterapii paliatywnej – u 15%)	1 600	50 – 55%
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 Katedra i Klinika Pneumonologii, 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 wyleczenie możliwe jest u 65% chorych, w przypadku stosowania chemioterapii paliatywnej – u 15%)	1 600	50 – 55%																		
<p>Rozdział 6.3.1, (str. 61) dodatkowe ograniczenia Agencji</p>	<p>„Wątpliwości Agencji budzi oszacowanie populacji docelowej. Jako główne zastrzeżenia należy wymienić: - wnioskodawca rozpoczął szacowanie od danych epidemiologicznych jednak ostatecznie jako wariant podstawowy, przedstawił dane bazujące na Rekomendacji 85/2011 Prezesa AOTMiT, szacujące populację docelową na około 300 osób.”</p> <p>Jako uczestnik zebrania ekspertów poświęconego m.in. oszacowaniu populacji docelowej dla terapii pembrolizumabem rozsiewu raka urotelialnego pozwałam sobie przedstawić sposób przeprowadzenia rzeczony estymacji. Wobec dominacji przypadków raków urotelialnych wywodzących się z pęcherza moczowego w kalkulacji uwzględniono dane epidemiologiczne dla rozpoznania raka pęcherza moczowego (C67) Przyjęto, iż na populację docelową (A) składa się: 1) liczba chorych z pierwotnie rozsianym rakiem urotelialnym (B) 2) liczba chorych chorzy z nawrotami w/w po leczeniu o założeniu radykalnym: - z nawrotami lokalnymi (zwykle nie-resekcyjnymi)(C) - nawrotami w postaci rozsiewu (D). ograniczona do chorych, którzy ostatecznie zostali zakwalifikowani i poddani leczeniu systemowemu z zastosowaniem chemioterapii opartej o pochodna platyny. Eksperci biorący udział w spotkaniu ocenili, iż: - odsetek osób otrzymujących chemioterapię (niezależnie od jej składu) nie przekracza 80% chorych z rozpoznaniem rozsiewu raka urotelialnego (stąd współczynnik K =0,8 wykorzystany niżej), - odsetek chorych z rozpoznaniem rozsiewu raka urotelialnego otrzymujący chemioterapię opartą o platynę nie przekracza 30% chorych leczonych chemioterapią w tym wskazaniu (stąd współczynnik L =0,3 wykorzystany niżej);</p>																				

26/02/2018

- odsetek chorych z rozpoznaniem rozsiewu raka urotelialnego otrzymujący chemioterapię opartą o karboplatinę nie przekracza 60% chorych leczonych chemioterapią w tym wskazaniu i nie kwalifikujących się do leczenia cis platyną (55% osób kwalifikowanych do leczenia chemioterapią) (stąd współczynnik M = 0,55 x 0,6 wykorzystany niżej)

- odsetek chorych, którzy zakończyli chemioterapię z wykorzystaniem pochodnych platyny i kwalifikują się do dalszego leczenia systemowego (odpowiedni stan sprawności ogólnej, adekwatna wydolność narządowa, brak p/wskazań do planowanego leczenia systemowego, wola dalszego leczenia) nie przekracza 35% (stąd współczynnik N = 0,35 wykorzystany niżej).

Powyższe oparte są na doświadczeniu praktyków w dziedzinie onkologii klinicznej pracujących w ośrodkach sprawujących opiekę nad dużą liczbą chorych z rozpoznaniem raka urotelialnego (dane niedostępne w KRN)

Wobec tego:

Ad. B.

Przy założeniu o liczbie nowych zachorowań 7126 chorych /rocznie - dane KRN za rok 2016 i szacunkowej liczbie przypadków pierwotnie uogólnionych rzędu 10% $B=7126 \times 0,1 = 712$ nowych chorych rocznie

Ad. C.

Przy 1800 cystektomiach radykalnych jako standardowego sposobu postępowania u chorych z naciekającym rakiem pęcherza moczowego raportowanych przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii za rok 2014 i współczynników w/w nawrotów rzędu 10-30 % (średnio 20%)

$C=1800 \times 0,2 = 360$ nowych chorych rocznie

Ad. D.

Przy 1800 cystektomiach radykalnych jako standardowego sposobu postępowania u chorych z naciekającym rakiem pęcherza moczowego raportowanych przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii za rok 2014 i współczynników w/w nawrotów rzędu 70-90 % (średnio 80%)

$D=1800 \times 80\% = 1440$ nowych chorych rocznie

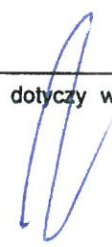
Szczegóły prezentuje załączona tabela

Charakterystyka grupy	N	Komentarz
liczba zachorowań rocznie*	7126	cystektomia radykalna rocznie**
pierwotnie rozprzestr. (ok. 10%)	710	1800
nawroty		ratio nie-rodzące wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii** (75-80%)
miescowe (10-30%)(średnio 20%)***	360	5520
uogólnienie (70-90%)(średnio 80%)***	1440	ratio naciekające wg Konsultanta Krajowego w dziedzinie Urologii** (20-25%)
łącznie n.mBC /rok	2510	1600
chorzy z mBC otrzymujący chł	2000	I linia chł mOS ok. 9-15 m-cy (iśr 12 m-cy)
Szacunkowa populacja do I linii leczenia (DDP unifi)(niezależnie od ekspresji PD-L1)		II linia chł mOS ok. 5-7 m-cy (iśr 6 m-cy)
do chł z DDP	6024	przyjęto 80% populacji z mBC
DDP unifi	330	przyjęto 30% chorych z mBC otrzymujących chł
DDP unifi otrzymujący Carbo-R	196	przyjęto 55% chorych z mBC otrzymujących chł
CPS ≥ 10%	957	przyjęto 60% populacji DDP-unifi otrzymujących chł
otrzymują PEMBRO z CPS > 10%	85	przyjęto 28%**** chorych z mBC DDP unifi
otrzymują PEMBRO jeśli CPS do waha	75	przyjęto 25% chorych z mBC DDP unifi i CPS ≥ 10% -10%
przyjęto 25% chorych z mBC DDP unifi -10%		
Szacunkowa populacja do II linii leczenia (po chł z DDP)		
chorzy kwalifikowani do II linii leczenia	200	przyjęto 35% chorych z mBC wcześniej leczonych systemowo pochodnym platyny (n = 800)
chorzy kwalifikowani do II linii leczenia po chł	384	przyjęto 60%
otrzymują PEMBRO jeśli w I linii tyko chł	75	przyjęto 75%

* KRN 2016
 ** KK ds. Urologii 2014
 *** NCCN 2019
 **** KEYNOTE-052



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

26/07/2019





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
	
	

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

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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

26/07/2019

