



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2018
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji z dnia 24 maja 2018 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.4331.32.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)".

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 przesać 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 MELA

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 2019 r., poz. 784)

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 | 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, 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 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.

.....
Specjalista ds Farmakoekonomiki
w MSD Polska
.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

2.08.2019r. Aneta Mela

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez
ANETA MELA / FSD POLSKA
DYSTRYBUCJA SP. Z O. O.
Data: 2019.08.02 11:35:59 CEST

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

2.08.2019r. Aneta Mela

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez
ANETA MELA / FSD POLSKA
DYSTRYBUCJA SP. Z O. O.
Data: 2019.08.02 11:40:01 CEST

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Uwaga ogólna	<p><i>Uwzględnienie terapii lekiem Opdivo i terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist w charakterze komparatorów dodatkowych</i></p> <p>Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być aktualna praktyka kliniczna, tj. metody terapii obecnie refundowane w Polsce i najczęściej stosowane. Na dzień złożenia wniosku refundacyjnego aktualną praktykę kliniczną w terapii pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III zaawansowania stanowiła obserwacja/brak leczenia (odpowiadające placebo w badaniach klinicznych), która została uwzględniona w analizach HTA.</p> <p>Należy zwrócić uwagę, że schemat leczenia obejmujący preparaty Tafinlar i Mekinist, stanowiące terapię celowaną dla chorych z mutacją BRAF V600 nie powinien być rozważany jako potencjalna opcja terapeutyczna dla pacjentów z wnioskowanej populacji docelowej, ponieważ w przypadku rozpoczęcia refundacji leków Keytruda oraz Tafinlar i Mekinist, pacjent ze stwierdzoną obecnością mutacji BRAF V600 w pierwszej kolejności kwalifikowany będzie do odpowiedniej terapii celowanej, a tylko w przypadku niemożności zastosowania schematu Tafinlar i Mekinist można rozważyć zastosowanie immunoterapii.</p> <p>Natomiast potencjalne porównanie pośrednie z preparatem Opdivo wydaje się być obarczone wysokim ryzykiem ze względu na różnice w zakresie populacji pacjentów włączanych do badań KEYNOTE-054 dla Keytrudy i CheckMate 238 dla Opdivo. W badaniu KEYNOTE-054 włączano pacjentów w stadium zaawansowania IIIA-C zgodnie z klasyfikacją 7. edycją klasyfikacji AJCC, podczas gdy w ramach badania CheckMate 238 nie włączano chorych w stadium zaawansowania IIIA, natomiast aż blisko 20% włączonych pacjentów stanowili chorzy w IV stadium zaawansowania zgodnie z 7. edycją klasyfikacji AJCC.</p>
Rozdz. 4.1.3.2.	<p><i>Brak danych dla OS.</i></p> <p>Faktycznie pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu KEYNOTE-054 było wystąpienie nawrotu choroby, natomiast warto zauważyć, że w ramach analizy klinicznej wykazano również istotną statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia przerzutów odległych, które można uznać za klinicznie istotny punkt końcowy, gdyż jego wystąpienie oznacza przejście choroby w stadium nieuleczalne, gdy niemożliwe staje się jej trwałe wyleczenie.</p>

<p>Rozdz. 4.1.3.2.</p>	<p><i>Ze względu na zbyt krótki okres obserwacji nie uzyskano mediany przeżycia w grupie PEM.</i></p> <p>Nieuzyskanie mediany RFS w grupie PEM oznacza, że w momencie oceny wyników ponad 50% pacjentów pozostawało wolnych od nawrotu choroby, co jest konsekwencją wysokiej skuteczności PEM.</p> <p>Nie można tego faktu traktować jako ograniczenia, ale wręcz przeciwnie – jako czynnik pozytywny przemawiający na korzyść leku. Ponadto przy wnioskowaniu o skuteczności w pierwszej kolejności należy uwzględnić wyniki dla parametru HR, w zakresie którego uzyskano istotność statystyczną i wysoką precyzję wyniku (HR = 0,57 [0,43; 0,74]). Wartości median mają znaczenie uzupełniające i pomocnicze, przy interpretacji wyników.</p>
<p>Rozdz. 4.1.3.2.</p>	<p><i>„Do badania KEYNOTE-054 włączano pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby IIIA, jeżeli wielkość przerzutów do węzłów chłonnych przekraczała 1 mm, co mogło spowodować, że badanie nie objęło pacjentów o lepszej prognozie. Zastosowanie takiego kryterium nie ma swojego uzasadnienia w klasyfikacji AJCC i powoduje, że populacja z badania nie jest reprezentatywna względem wszystkich chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania.”</i></p> <p>Powyższa okoliczność nie stanowi ograniczenia analizy, gdyż zgodnie z założeniem badania KEYNOTE-54 populację stanowili pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu, stąd w stadium IIIA została zdefiniowana minimalna wielkość przerzutu.</p> <p>Warto również podkreślić, że w analogiczny sposób zdefiniowano kryteria włączenia w głównych badaniach dla leków konkurencyjnych, tj. Opdivo oraz schemat Tafinlar i Mekinist.</p>
<p>Rozdz. 13, str. 72,</p>	<p><i>Zgodność AKL z wytycznymi HTA: „Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.”</i></p> <p>Informacja o stopniu zgodności została podana w AKL w Rozdz. 2.3.3 na str. 12 („Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów wynosił 100%.“).</p>
<p>Rozdz. 5.3.4.</p>	<p>Agencja przeprowadziła własne obliczenia w celu porównania kosztów 12 miesięcy pełnej terapii dla pembrolizumabu, niwolumabu i terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem. Jedynie w przypadku niwolumabu dawkowanie uzależnione jest od masy ciała pacjentów. Koszty terapii niwolumabu wyznaczono przy uwzględnieniu masy ciała wynoszącej 78,73 kg na podstawie badania KN-006 przeprowadzonego w grupie chorych po wystąpieniu przerzutów odległych, a zatem pacjentów na późniejszym etapie przebiegu choroby, niż pacjenci z populacji docelowej. Można przypuszczać, że masa ciała pacjentów we wcześniejszym stadium choroby będzie inna, niż u pacjentów z przerzutami odległymi. Zgodnie z informacjami przekazanymi Podmiotowi Odpowiedzialnemu przez jeden z</p>

	<p>największych ośrodków onkologicznych w Polsce, masa ciała pacjentów stanowiących populację docelową w ocenianym raporcie HTA w Polsce wynosi 82 kg. Również dane z publikacji Ouellet, D., et al. (2014). Population pharmacokinetics of dabrafenib, a BRAF inhibitor: Effect of dose, time, covariates, and relationship with its metabolites. The Journal of Clinical Pharmacology, 54(6), 696–706 wskazują, że masa ciała pacjentów może być większa niż 78 kg, tj. 80 kg. W związku z powyższym po uwzględnieniu masy ciała pacjentów na poziomie 82 kg oszacowane przez Agencję koszty niwolumabu wzrosną z 424 607 zł do 441 718 zł w wariantcie cen z WLR oraz z 261 431 zł do 271 763 zł w wariantcie cen z DGL. Natomiast po uwzględnieniu masy ciała pacjentów na poziomie 80 kg oszacowane przez Agencję koszty niwolumabu wzrosną z 424 607 zł do 431 253 zł w wariantcie cen z wykazu leków refundowanych oraz z 261 431 zł do 265 444 zł w wariantcie cen z DGL. Dodatkowo Wnioskodawca przekaże AOTMiT szczegółowy kalkulator w formie pliku excel, wskazujący na te oszacowania. Jako że nie są znane zapisy umowy oddziały ryzyka dla niwolumabu, nie odniesiono się do obliczeń Agencji w wariantcie z uwzględnieniem RSS.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1, 6.3.3</p>	<p>Oszacowania własne Agencji w zakresie liczebności populacji docelowej wychodzą od 7492 nowych przypadków czerniaka u osób dorosłych wg NIEPUBLIKOWANYCH danych NFZ (na podstawie analizy Opdivo), prowadząc finalnie do 743 i 991 osób w populacji docelowej w kolejnych latach (w odróżnieniu od oszacowań w analizie BIA wskazujących liczby 513 i 528). Zgodnie z prognozami na podstawie danych KRN, liczba nowych przypadków czerniaka w Polsce w 2018 roku wynosić będzie około 3650 pacjentów, a zatem ponad dwukrotnie mniej, niż wskazują cytowane niepubliczne dane NFZ. Finalne oszacowania liczby pacjentów z populacji docelowej w analizie BIA są zbieżne z opiniami ekspertów Agencji (tabela 7 AWA, wskazują na liczbę około 460-650 pacjentów rocznie), pomimo wyjścia od innej liczby pacjentów noworozpoznanych z czerniakiem.</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

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.)

* 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.

