

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.54.2019
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Yervoy (ipilimumab) i Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

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:

Katarzyna Pawluczyk.....

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
- 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 pożyciu⁵:

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. 1510 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

- 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.

.....

.....

.....

.....

.....

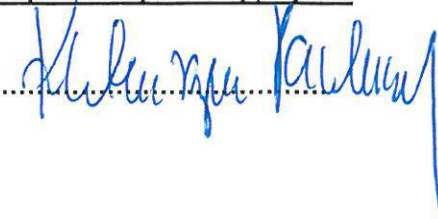
.....

.....

.....

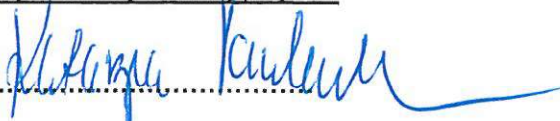
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

28.11.2019 

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

28.11.2019 

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdz. 3.6; str. 20; Rozdz. 4.1.1, str. 21 tabela 17	<p>Dotyczy: Nieuwzględnienia pazopanibu (PAZ) w gronie komparatorów dla terapii złożonej z niwolumabu i ipilimumabu (NIV+IPI) w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC) w ramach przygotowanego raportu HTA.</p> <p>Odpowiedź: Obecnie w I-linii leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC) w Polsce stosowane są dwie opcje terapeutyczne – sunitynib i pazopanib. Sunitynib został wybrany jako komparator główny analiz HTA dla ocenianej interwencji. Sunitynib stanowił ramię kontrolne w badaniu rejestracyjnym dla ocenianej terapii (badanie <i>CheckMate-214</i>).</p> <p>Przeprowadzona analiza doboru komparatorów, wskazała szereg argumentów przemawiających za wykluczeniem pazopanibu z grona komparatorów (zgodnie z analizą przekazaną AOTMiT dnia 07.11.2019 r. → <i>załączniki 1 oraz 2 do formularza</i>):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Pazopanib jest opcją terapeutyczną 2-krotnie rzadziej stosowaną niż sunitynib w populacji docelowej w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w Polsce.2. Sunitynib i pazopanib w docelowej grupie pacjentów uznawane są za opcje terapeutyczne o równorzędnej skuteczności. Wykazano to najpierw w badaniach eksperymentalnych (COMPARZ, [1]), a następnie potwierdzono w badaniach obserwacyjnych na dużych liczebnie próbach (7,5 tys. pacjentów), przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, obejmujących również ośrodki w Polsce (Ruiz-Morales 2016 [2]). Stanowisko o identycznej skuteczności obu terapii jest również powszechne wśród ekspertów klinicznych, o czym świadczą publikowane przez nich prace poglądowych (Żońnierek 2017 [3]). Warto również zauważyć, że <u>aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w tym także polskie, traktują sunitynib i pazopanib jako opcje o równorzędnej skuteczności</u> a decyzję odnośnie wyboru terapii pozostawiają lekarzowi [4–7]. Tym samym można w sposób jednoznaczny stwierdzić, że <u>wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI z SUN można traktować jako reprezentatywne również dla porównania z pazopanibem</u> (<i>załączniki 1 oraz 2</i>).3. Brak jest badań bezpośrednio porównujących terapię NIV+IPI z pazopanibem. W związku konieczne byłoby przeprowadzenie porównania pośredniego. Zgodnie z zasadami EBM porównanie pośrednie z uwagi na swą naturę stanowi źródło danych o względnych efektach terapeutycznych o niższej wiarygodności niż porównanie bezpośrednio pomiędzy ocenianymi interwencjami. <p>Jednocześnie mając na uwadze fakt, że SUN i PAZ są opcjami o równorzędnej skuteczności to <u>wyniki porównania skuteczności i bezpieczeństwa NIV+IPI z SUN można traktować jako reprezentatywne również dla porównania z pazopanibem</u>.</p>

	<p>Tym samym przeprowadzenie formalnego porównania pośredniego nie wniosłoby żadnej wartości dodanej do wnioskowania, gdyż z wysokim prawdopodobieństwem wskazałoby na identyczną różnicę względem NIV+IPI, jaką uzyskano dla porównania z SUN. Natomiast gdyby nawet uzyskano odmienne wyniki porównania pośredniego to wówczas należałoby rozbieżności raczej tłumaczyć niedoskonałością metody jakim jest porównanie pośrednie.</p> <p>Podsumowując – powyższe argumenty w sposób jednoznaczny wskazują, że w ramach analiz oceny technologii medycznych do wnioskowania o skuteczności i bezpieczeństwie NIV+IPI wystarczające jest porównanie względem aktualnego standardu postępowania w Polsce, którym w populacji docelowej jest sunitynib. Porównanie z pazopanibem nie jest wymagane ze względów formalno-prawnych, a ponadto z punktu widzenia naukowego nie wniosłoby żadnej wartości dodanej.</p>
<p>Rozdz. 6.3, str. 45, Tabela 37</p>	<p>Dotyczy: niespójności w doborze komparatorów między AKL i AE oraz BIA</p> <p>Odpowiedź: <u>W ramach analizy klinicznej i ekonomicznej przeprowadzono porównanie z jednym refundowanym komparatorem w subpopulacji pacjentów z pośrednim rokowaniem, co jest zgodne z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy HTA oraz zgodnie z obowiązującymi wytycznymi HTA z 2016 r. Szczegółowe uzasadnienie kwestii doboru komparatora w AKL i AE przedstawiono powyżej (w odpowiedzi do uwagi z Rozdz. 3.6; str. 20 AWA).</u></p> <p><u>W ramach analizy wpływu na budżet konieczne jest oszacowanie aktualnych i prognozowanych „wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku” (zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 roku). Wymaganie to oznacza konieczność uwzględnienia wszystkich technologii opcjonalnych, które będą zastępowane przez interwencję ocenianą.</u> W szczególności, w przedłożonej analizie BIA konieczne było uwzględnienie nie tylko sunitynibu i temsyrolimusu stanowiących komparatory w AKL i AE, ale również pazopanibu, którego kryteria refundacji w programie lekowym są w znacznym stopniu zbieżne z kryteriami dla sunitynibu oraz wnioskowanymi kryteriami dla schematu NIV + IPI.</p> <p>Podsumowując, wspomniana w AWA niespójność jest dopuszczalna, a metodyka analiz w tym zakresie zgodna z Rozporządzeniem MZ z dn. 2 kwietnia 2012 roku oraz wytycznymi HTA z 2016 r.</p>
<p>Rozdz. 8, str. 48</p>	<p>Dotyczy: braku propozycji modyfikacji istniejącego programu lekowego, tak aby umożliwić przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii.</p> <p>Odpowiedź: zaproponowany program lekowy uwzględnia jedynie zapisy dla terapii wnioskowanej (niwolumab + ipilimumab). Nie zaproponowano modyfikacji istniejącego programu lekowego ponieważ obejmuje on również leki innych</p>

	<p>podmiotów odpowiedzialnych i wymaga konsultacji ze środowiskiem medycznym w zakresie wypracowania sekwencyjności leczenia chorych z rakiem nerki Polsce. Niemniej jednak modyfikacja istniejącego programu lekowego, umożliwiająca przejście pacjenta do drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu niwolumabu + ipilimumabu stosowanego w pierwszej linii powinna być zgodna z najnowszymi wytycznymi EAU 2019 oraz ESMO 2019, gdzie terapią drugiego wyboru są leki z grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (sorafenib, sunitynib, aksytynib i kabozantynib).</p> <p>2 linia leczenia wg ESMO 2019 (niezależnie od grupy ryzyka) [9]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niwolumabie z ipilimumabem – ESMO przyjmuje jako standard jakiegokolwiek TKI (IV, C) lub lenwatynib + ewerolimus (IV, C) • Po TKI - ESMO przyjmuje jako standard niwolumab (I, A) lub kabozantynib (1, A) natomiast opcjami w razie niedostępności standardu są: aksytynib (2, B), ewerolimus (2, B) lub lenwatynib+ewerolimus (2, B). <p>Czyli biorąc pod uwagę, że niwolumab+ipilimumab jest rekomendowany jako standard w grupie ryzyka pośredniego i niekorzystnego, to w 2 linii w tej grupie pacjentów ESMO proponuje jakiegokolwiek TKI lub kombinację lenwatynib+ewerolimus (opcja nier refundowana w Polsce).</p> <p>Wytyczne nie precyzują, jakie konkretnie TKI mogą być używane po niwo+ipi. W badaniu CM 214 najczęstszymi opcjami w leczeniu 2 linii po niwo+ipi w populacji ITT były w kolejności: sunitinib, pazopanib, aksytynib i kabozantynib.</p> <p>2 linia leczenia wg EAU 2019 [10]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W grupie pacjentów z ryzykiem pośrednim i niekorzystnym – EAU jako standard leczenia przyjmuje kabozantynib lub inne leki anty-VEGF (bez wymieniania nazw).
Załączniki do formularza	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pismo przewodnie z dnia 07.11.2019 r. ws. przekazania dodatkowych argumentów do AOTMiT uzasadniających wybór komparatorów 2. Sunitynib i pazopanib w I-linii leczenia raka nerkowokomórkowego.
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 369(8):722–730. 2. Ruiz-Morales J, Swierkowski M. (2016) First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. <i>Eur. J. Cancer</i> (65):102–108. 3. Żołnierek J. (2017) Leki ukierunkowane molekularnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym — optymalizacja leczenia pierwszej linii. Tłum. Molecularly targeted therapies in advanced renal-cell carcinoma — optimisation of first-line therapy. <i>Onkol. W Prakt. Klin. — Eduk.</i> 3(5):242–246. 4. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A. (2019) Renal cell carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Dostęp: https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz056/5345645 (1.3.2019). 5. (2018) Wytyczne European Association of Urology. Dostęp: http://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7 (15.6.2018). 6. (2018) Wytyczne NCCN. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Kidney cancer. Version 3.2018 - February 6, 2018.

	<p>7. Stelmach A, Potemski P. Wytyczne PTOK. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Dostęp: http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_07_Nowotwory%20ukladu%20moczowo-plciowego.pdf (15.6.2018).</p> <p>8. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J, Latino NJ, Pentheroudakis G, Douillard J-Y, Taberero J, Zielinski C, Piccart MJ, de Vries EGE. (2017) ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. <i>Ann. Oncol.</i> 28(10):2340–2366.</p> <p>9. Escudier B. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 0: 1–15, 2019.</p> <p>10. Ljungberg B, et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. <i>Eur Urol</i> (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

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

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.

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.