

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana
do raportu HTA dla produktu leczniczego
Opdivo® (niwolumab) w odpowiedzi na

uwagi AOTMiT zawarte w piśmie

OT.4331.24.2020.MRd.6

OT.4331.25.2020.MRd.6

OT.4331.26.2020.MRd.6

OT.4331.27.2020.MRd.6

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

www.inar.pl

Kraków, sierpień 2020

Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.24/24/26/27.2020.MRd.6 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT:

I. w ramach wszystkich analiz:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

a) Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. W ocenianym przypadku oprócz niwolumabu w monoterapii i pembrolizumabu w monoterapii, jako komparatory należy przyjąć dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, tak jak przyjęto w analizach złożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych z 2016 r. W sytuacji, gdy porównanie skuteczności klinicznej i praktycznej ze wszystkimi wymienionymi komparatorami nie będzie możliwe, proszę o przedstawienie zestawienia kosztów i konsekwencji wynikających ze stosowania wnioskowanej interwencji oraz stosowania terapii pembrolizumabem, dabrafenibem w skojarzeniu z trametynibem oraz wemurafenibem w skojarzeniu z kobimetynibem oraz uwzględnienie terapii I linii inhibitorami BRAF i MEK w analizie wpływu na budżet płatnika publicznego.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Ponadto, obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorityt porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [1, 2, 3].

Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z ipilimumabem (Yervoy®) jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych pacjentów [4].

W związku z powyższym, populację docelową, w której miałyby być stosowana terapia skojarzona (NIVO+IPI), finansowana ze środków publicznych, stanowią pacjenci z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych, niezależnie od obecności lub braku mutacji w genie BRAF [populacja BRAF (+) i BRAF (-)].

Mając na uwadze zarejestrowane wskazanie do stosowania leków oraz wytyczne postępowania terapeutycznego należy wnioskować, iż w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych,

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6

z analizy, stąd też odstąpiono od takiego porównania. Jak przedstawiono powyżej dane niższej wiarygodności (RWD) wskazują porównywalną skuteczność niwolumabu i pembrolizumabu.

W piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6 z dnia 22.07.2020r., zwrócono uwagę na fakt, iż oprócz monoterapii niwolumabem oraz pembrolizumbem jako potencjalne komparatory dla terapii skojarzonej NIVO+IPI należy przyjąć (1) dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem oraz (2) wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem.

Mając na uwadze komentarz wskazany w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6, przeprowadzono celowany przegląd literatury w bazie PubMed, mający na celu odnalezienie badań klinicznych najwyższej wiarygodności tj. badań RCT, umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO+IPI vs inhibitory BRAF i MEK (dabrafenibu z trametynibem lub wemurafenibu z kobimetynibem), przez wspólną grupę referencyjną, pomimo faktu, że inhibitory **BRAF+MEK nie stanowią właściwego komparatora** dla terapii NIVO+IPI (co uargumentowano poniżej).

Zidentyfikowane badania kliniczne dla inhibitorów BRAF+MEK, refundowane obecnie ze środków publicznych w Polsce zestawiono w tabeli poniżej.

Badanie	Typ badania	Interwencje	Populacja	Okres obserwacji*	Referencje
Dabrafenib + trametynib					
COMBI-d	RCT, double blind	DAB+TRA vs DAB+PL	I linia leczenia, nieoperacyjny, przerzutowy MM, mutacja BRAF (+)	3, 5 lat	Schadendorf 2017 [3] Robert 2019 [4]
COMBI-v	RCT, open label	DAB+TRA vs WEM		3, 5 lat	
Wemurafenib + kobimetynib					
Co-BRIM	RCT, double blind	WEM+KOB vs WEM+PL	I linia leczenia, nieoperacyjny MM w stadium IIIC/IV, mutacja w genie BRAF	2 [^] , 3 i 4 ^{^^}	Ascierto 2016 [5] Dreno 2018 (abstrakt) [6]

*Zestawiono dane dla najdłuższego zidentyfikowanego okresu obserwacji, mając na uwadze okres obserwacji uwzględniony w badaniu *Check Mate 067*; [^] Dane pochodzące z publikacji; ^{^^}Dane pochodzące z abstraktu; DAB-dabrafenib, TRA-trametynib; PL-placebo; WEM-wemurafenib; KOB-kobimetynib

Podsumowując, w wyniku celowanego przeglądu literatury **nie odnaleziono prób klinicznych umożliwiających przeprowadzenie pośredniej analizy efektywności klinicznej NIVO+IPI vs DAB+TRA oraz NIVO+IPI vs WEM+KOB przez wspólną grupę referencyjną w homogennej pod względem definicji populacji pacjentów z czerniakiem skóry.**

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wytyczne HTA w odniesieniu do wyboru techniki przeprowadzenia analizy klinicznej, w świetle braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną, zdecydowano o zestawianiu danych dla zbieżnych w badaniach punktów końcowych, w których uwzględniono populację z zaawansowanym czerniakiem skóry oraz mutacją w genie BRAF(+).

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6

Terapia	OS		PFS		Referencja
	3-letnie	5-letnie	3-letnie	5-letnie	
Niwolumab+Ipilimumab (Check Mate 067)	68%	60%	68%	38%	Wolchok 2017 [14] Larkin 2019 [13]
Dabrafenib+Trametynib (pooled COMBI-v i COMBI-d)	44%	34%	24%	19%	Robert 2019 [10]
Wemurafenib+kobimetynib (Co-BRIM)	38,5%	-	-	-	Dreno 2018 [12]

Patrząc na zestawienie danych w tabeli można zauważyć, że terapia skojarzona NIVO+IPI jest wysoce skuteczną opcją terapeutyczną, a odsetki OS i PFS dla rozpatrywanych okresów obserwacji są najwyższe spośród trzech zestawionych terapii.

Należy jednak podkreślić, iż analizę w oparciu o zestawienie danych bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów (ang. *unadjusted comparison*) należy traktować z bardzo dużą ostrożnością i nie należy z niej wyciągać jednoznacznych wniosków z uwagi na ograniczoną wiarygodność porównania samych aktywnych ramion z poszczególnych badań klinicznych (HAS 2011) [19]. Istotnym jest również fakt, iż porównywane grupy terapeutyczne nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Tym samym, bazując na takim porównaniu, niemożliwe jest wskazanie przewagi któregoś z analizowanych schematów i to stanowi o największym ograniczeniu niniejszego podejścia analitycznego, które podyktowane jest wyłącznie brakiem odpowiednich danych.

W związku z powyższym w oparciu o zidentyfikowane badania kliniczne porównanie skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji z pembrolizumabem, jak również z terapiami skojarzonymi inhibitorami BRAF+MEK (DAB+TRA i WEM+KOB), w sposób pozwalający na wiarygodne wnioskowanie nie jest możliwy do przeprowadzenia. Mając na uwadze powyższe, w ramach uzupełnień analiz HTA w związku z pismem AOTMiT OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6 przedstawiono zestawienie kosztów-konsekwencji niwolumab+ipilimumab vs omawiane interwencje. Zestawienie to znajduje się w Rozdziale 12.1 do zaktualizowanej Analizy ekonomicznej [17], dołączonej do bieżącego pisma. Dodatkowo w zaktualizowanej Analizie wpływu na budżet [16] (również dołączonej do bieżącego pisma), w Rozdziale 7.2, przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu terapii I linii inhibitorami BRAF i MEK, przy czym należy zauważyć, że dołączenie powyższych schematów do analizy nie wpływa na jej podstawowy wynik, tj. wartość kosztu inkrementalnego, gdyż [REDACTED]

W kontekście wyboru adekwatnych komparatorów, należy ponadto podkreślić, iż [REDACTED]

[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Powyższy argument potwierdzono w ramach AWA dla „Wniosku o objęcie refundacją leków Braftovi (enkorafenib) i Mektovi (binimetynib) w ramach programu lekowego: "Leczenie czerniaka enkorafenibem i binimetynibem (ICD-10 C43)" z dnia 22 maja 2019 roku [18]. Terapia miałaby być stosowana w leczeniu skojarzonym dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub uogólnionym czerniakiem, z obecnością mutacji BRAF V600, w ramach PL. Enkorafenib należy do inhibitorów BRAF, natomiast binimetynib należy do inhibitorów MEK. Kombinacja obydwu leków (BRAF/MEK) jest opcją terapeutyczną o analogicznym mechanizmie działania jak w przypadku kombinacji dabrafenib/trametynib oraz wemurafenib/kobimetynib. W dokumencie tym wskazano następującą kwestię: „Autorzy polskich rekomendacji z 2017 roku podkreślają, iż **"zastosowanie terapii skojarzonej inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (ok. 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe"**. Również wytyczne amerykańskie NCCN 2019 wskazują na terapię **iBRAF+iMEK, jako preferowaną nad immunoterapią, w przypadku gdy u pacjenta potrzebna jest szybka odpowiedź na leczenie.**" Można zatem wnioskować, iż immunoterapia dedykowana jest pacjentom o innych potrzebach i innym profilu niż terapia inhibitorami BRAF i MEK.

Dodatkowo, w części dotyczącej wyboru technologii alternatywnej wspomnianej AWA widnieje zapis: „Wnioskodawca jako komparator dla wnioskowanej interwencji najlepiej odzwierciedlający aktualną praktykę kliniczną w Polsce wskazał terapie skojarzone innymi niż wnioskowane inhibitorami BRAF i MEK: **dabrafenibem z trametynibem oraz wemurafenibem z kobimetynibem**". W uzasadnieniu wnioskodawca wskazał, że „Odnalezione wytyczne kliniczne wskazują, że postępowanie wśród chorych na czerniaka nieoperacyjnego lub przerzutowego z **obecnością mutacji genu BRAF należy rozpocząć od leczenia ukierunkowanego molekularnie, z preferowanym stosowaniem skojarzenia inhibitorów BRAF i inhibitorów MEK nad monoterapią tymi lekami**. Obecnie w Polsce dla chorych dostępne jest finansowane ze środków publicznych leczenie w ramach programów lekowych z zastosowaniem skojarzeń lekowych **wemurafenib + kobimetynib oraz dabrafenib + trametynib**. Kryteria włączenia chorych do tych programów lekowych są zbliżone do kryteriów włączenia do proponowanego programu lekowego z zastosowaniem enkorafenibu i binimetynibu". Według analityków Agencji **wyбір komparatorów uznano za zasadny**, zgodnie z przeglądem odnalezionych wytycznych klinicznych jak i opiniami ekspertów klinicznych. W komentarzu Agencji możemy odnaleźć informację, że „Od 1 lipca 2016 r. we wnioskowanym wskazaniu (**bez względu na linię leczenia i obecność mutacji BRAF**) refundowane są również **niwolumab i pembrolizumab**. W opinii ekspertów ok. 40-45% pacjentów z czerniakiem BRAF+ rozpoczyna leczenie od tych leków, jednak ze względu **na inny mechanizm działania**, terapia EncoBini nie będzie przejmowała udziałów immunoterapeutyków, dlatego też **nie będą one stanowiły komparatorów dla wnioskowanej technologii**. Z tego względu analitycy Agencji uznali, że właściwym komparatorem dla wnioskowanej terapii będą terapie **DB+TM oraz VM+COB**".

Niwolumab oraz pembrolizumab nie zostały uznane za adekwatne komparatory dla schematu BRAF+MEK, pomimo wskazania, że u części pacjentów immunoterapia stosowana jest w populacji BRAF+, co uargumentowano innym mechanizmem działania, jak również innym celem terapeutycznym. Podobne podejście do wyboru komparatorów przyjęto w przedłożonym raporcie HTA dla skojarzenia NIVO+IPI, a przytoczone fragmenty AWA potwierdzają zasadność takiego podejścia. Dodatkowym argumentem jest to, że terapia celowana inhibitorami BRAF+MEK jest zarejestrowana do stosowania, uwzględniona w wytycznych klinicznych oraz wskazywana przez ekspertów jako opcja terapeutyczna w zawężonej względem wnioskowanej

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6

populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia NIVO+IPI grupie chorych, a mianowicie wyłącznie w populacji z czerniakiem skóry oraz występującą mutacją w genie BRAF.

Ad. II.1

UWAGA AOTMiT:

Oszacowania, o których mowa w ust. 1 pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie są dokonywane w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet (§ 6 ust. 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2020-2022. Przedstawione dane epidemiologiczne wskazują na wzrost liczebności populacji docelowej w kolejnych latach. Z uwagi na toczące się w roku 2020 postępowanie refundacyjne, zasadnym jest przyjęcie horyzontu czasowego właściwego do zaistniałej sytuacji.

ODPOWIEDŹ INAR:

W zaktualizowanej Analizie wpływu na budżet [16] (dołączonej do bieżącego pisma), w Rozdziale 7.1, przedstawiono wyniki przy uwzględnieniu zmiany horyzontu czasowego z lat 2020-2022 na 2021-2023.

UWAGA AOTMiT:

Dodatkowo, zwracam się z prośbą o weryfikację analiz pod kątem spójnego przedstawienia wyników z generowanymi przez model. W analizie ekonomicznej rozdział 8.3., tabela 35 i 36 w ramach przedstawienia wyników analizy podstawowej omyłkowo zamieniono wyniki dla technologii wnioskowanej i komparatora.

ODPOWIEDŹ INAR:

W zaktualizowanej Analizie ekonomicznej [17] (dołączonej do bieżącego pisma), w Rozdziale 12.2, przedstawiono poprawione tabele 35 oraz 36.

Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo®

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: listopad 2019]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (nivolumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6

5. [REDACTED]
6. Program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”, dostępny na stronie www. www.bip.mz.gov.pl [dostęp: listopad 2019]
7. Pan Canadian Oncology Drugs Review. Final Recommendation for Nivolumab (Opdivo) plus Ipilimumab (Yervoy) for metastatic Melanoma.
8. [REDACTED]
9. Schadendorf D, Long GV, Stroiakovski D et. al. Three-year pooled analysis of factors associated with clinical outcomes across dabrafenib and trametinib combination therapy phase 3 randomised trials. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 82:45-55.
10. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et. al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma N Engl J Med 2019 Aug 15;381(7):626-636.
11. Ascierto P, Mc Arthur GA, Dreno B, et. al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncology, July 29.
12. Dreno B, Ascierto PA, McArthur GA, et. al. Efficacy and safety of cobimetinib (C) combined with vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma: analysis from the 4-year extended follow-up of the phase 3 coBRIM study. Journal of Clinical Oncology 36(15_suppl):9522-9522 · May 2018.
13. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Article was published on September 28, 2019, at NEJM.org.
14. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V, Gonzalez R. et al: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. Published online at NEJM.org, on September 11, 2017.
15. Moser J., Wei G., Colonna S. et al. Comparative-effectiveness of pembrolizumab vs nivolumab for patients with metastatic melanoma. Annals of Oncology, Volume 30, Supplement 5, October 2019.
16. [REDACTED]
17. [REDACTED]
18. http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/067/AWA/67_AWA_OT_4331_10_2019_Braftov_i_Mektovi_22.05.2019_BIP.pdf
19. HAS, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/summary_report__indirect_comparisons_methods_and_validity_january_2011_2.pdf

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.24/25/26/27.2020.MRd.6

Załączniki:

1. Zaktualizowana analiza ekonomiczna ([REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
2. Zaktualizowana analiza wpływu na budżet ([REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED])
3. Zaktualizowany model ekonomiczny.