

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.24/25/26/27.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: „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 przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

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/yh przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

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 2020 r., poz. 357, 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. z 2020 r., poz. 1398)

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. z 2020 r., poz. 1398.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym 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. z 2020 r., poz. 1398),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), 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.

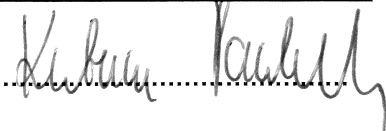
Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

7.09.20 

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

7.09.20 

1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.1.2.3. str 18-19, rozdział 5.3.1. str. 58</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „Kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego nie odnoszą się do kwestii ekspresji PD-L1 na komórkach guza, tymczasem ChPL obu leków podają, że przewaga terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz przeżycia całkowitego (OS) nad monoterapią niwolumabem dotyczy tylko pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.”</p> <p>„Wśród ograniczeń założeń i struktury modelu ekonomicznego można wymienić: przeprowadzenie oszacowań w populacji pacjentów z nieleczonym czerniakiem bez uwzględnienia poziomu ekspresji PD-L1 pomimo, iż ChPL produktów leczniczych Opdivo i Yervoy oraz analiza kliniczna wnioskodawcy wskazują, że korzyści z zastosowania terapii NIVO+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do monoterapii NIVO zostały stwierdzone tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.”</p> <p><u>Uwagi do komentarza:</u></p> <p><u>Sformułowanie</u> zamieszczone w AWA wskazujące na wystąpienie korzyści z zastosowania terapii NIVO+IPI w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do niwolumabu w monoterapii jedynie wśród pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza, jest zdaniem wnioskodawcy nieprecyzyjne i może stanowić źródło błędnej interpretacji dostępnych dowodów klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W głównym badaniu klinicznym <i>CheckMate 067</i> (o najwyższym poziomie dowodów naukowych) wykazano korzyść z zastosowania terapii NIVO+IPI w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w porównaniu do monoterapii NIVO: <ul style="list-style-type: none"> ○ dla terapii skojarzonej mediana przeżycia całkowitego w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji wynoszącym >5 lat nie została osiągnięta (95% CI: 38,2; NR), co oznacza iż w trakcie wskazanego czasu ponad połowa pacjentów pozostawała przy życiu. Stanowi to mocny argument potwierdzający skuteczność leczenia skojarzonego NIVO+IPI w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub zaawansowanym czerniakiem ogółem, tj. bez stratyfikacji względem ekspresji PD-L1. ○ mając na uwadze wartości mediany OS uzyskanej w grupie otrzymującej niwolumab w monoterapii (NIVO) w populacji ogółem, tj. 36,9 miesięcy (95% CI: 28,2; 58,7), wykazano znamienne klinicznie różnice pomiędzy porównywanymi grupami jednoznacznie wskazujące na korzyści płynące z zastosowania leczenia skojarzonego (NIVO+IPI). ○ Hazard względny dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wynosi 0,83 (95% CI: 0,67; 1,03) i nie jest istotny statystycznie, jednak, przedział ufności dla omawianego parametru znajduje się na granicy istotności statystycznej, co dodatkowo podnosi wartość uzyskanego wyniku. <p>Sformułowanie zamieszczone w AWA wskazujące na wystąpienie korzyści z zastosowania terapii NIVO+IPI w zakresie przeżycia całkowitego w porównaniu do niwolumabu w monoterapii jedynie wśród pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza, jest zatem nieprecyzyjne. Znaczące korzyści z leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jak wykazano powyżej, raportowano również w populacji ogólnej, czyli będącej przedmiotem niniejszego wniosku.</p> <p>W oparciu o powyższe dane należy wnioskować, iż terapia skojarzona NIVO+IPI w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych jest skuteczną opcją terapeutyczną pozwalającą na uzyskanie długoletnich przeżyć u chorych w porównaniu z pacjentami stosującymi monoterapię NIVO.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Należy także nadmienić, iż bardzo dobre wyniki w badaniu <i>CheckMate 067</i> osiągnięto również w przypadku punktu końcowego przeżycie wolne od progresji choroby, dla którego w populacji ogółem wartość hazardu względnego dla porównania NIVO+IPI vs NIVO wyniosła 0,79 (95%CI: 0,64; 0,96) i wskazuje na istotność statystyczną różnic pomiędzy grupami na korzyść leczenia skojarzonego. W badaniu <i>CheckMate 067</i> przeżycie wolne od progresji wraz z przeżyciem całkowitym są pierwszorzędownymi punktami końcowymi. Zatem, opierając się na wynikach badania, brak zawężenia populacji docelowej do grupy z małą ekspresją PD-L1 nie może być traktowany jako ograniczenie założeń i struktury modelu ekonomicznego. <p><u>Ponadto, wg aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. terapia skojarzona NIVO+IPI jest już objęta finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” w zawężonej, względem populacji docelowej stanowiącej przedmiot niniejszego wniosku, subpopulacji pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%.</u></p> <p><u>Wnioskowany program lekowy i raport HTA nie odnoszą się zatem do kwestii ekspresji PD-L1 na komórkach guza, ponieważ dotyczy stosowania terapii skojarzonej niwolumab + ipilimumab w pierwszej linii leczenia w populacji ogólnej (bez uwzględniania poziomu ekspresji genu PD-L1) pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry lub błon śluzowych.</u></p> <p>Warto dodać, iż Agencja zamieściła w AWA uwagę następującej treści: „(...) terapia skojarzona Opdivo i Yervoy w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego była już oceniana przez Agencję w bardzo zbliżonym wskazaniu. W 2017 roku wnioskowano o refundację ww. terapii dla pacjentów z ekspresją PD-L1 poniżej 5%, co spotkało się z pozytywną opinią Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji.”, potwierdzając, że <u>ocena subpopulacji z ekspresją PD-L1 poniżej 5% została przeprowadzona w ramach osobnego procesu.</u></p>
<p>Rozdział 4.1.3.2. str. 34</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>Dodatkowe ograniczenia jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy: „Badanie Checkmate 067 nie było zaprojektowane w celu wykazania różnic między grupą NIVO+IPI vs NIVO. Hipoteza dla pierwszorzędownego punktu końcowego dotyczyła porównania NIVO vs IPI i NIVO+IPI vs IPI; W badaniu Long 2018 wzięła udział niewielka liczba osób, łącznie 79, co wpływa na wiarygodność uzyskanych wyników; W badaniu Long 2018 23% w grupie NIVO+IPI i 24% w grupie NIVO otrzymało wcześniejszą terapię systemową choroby uogólnionej inhibitorami BRAF+MEK. U tych pacjentów zastosowana terapia NIVO+IPI stanowiła terapię II linii choroby uogólnionej. Zgodnie z kryteriami wyłączenia pacjenci w badaniu Long 2018 nie mogli otrzymać przed włączeniem do badania terapii lekami m.in. anty-PD-1 lub anty-CTLA-4.”</i></p> <p><u>Uwagi do komentarza:</u></p> <p>Zidentyfikowane próby kliniczne, tj. <i>CheckMate 067</i> (badanie główne) oraz <i>Long 2018</i>, to eksperymenty z randomizacją, cechujące się niskim (<i>CheckMate 067</i>) lub umiarkowanym (<i>Long 2018</i> – z uwagi na brak zaślepienia) ryzykiem błędu systematycznego. Są to zatem próby o wysokiej (<i>CheckMate 067</i>) lub średniej (<i>Long 2018</i>) wiarygodności.</p> <p>Wymienione źródła zawierają możliwie najwyższej jakości dane (długi okres obserwacji) dostępne dla omawianego problemu decyzyjnego i stanowią podstawę oceny efektywności NIVO+IPI w docelowej populacji pacjentów.</p> <p>Dodatkowe ograniczenia jakości uwzględnionych badań zidentyfikowane przez Analityków Agencji nie wpływają zatem na wiarygodność wnioskowania płynącego z analizy klinicznej.</p>

<p>Rozdział 5.3.2. str. 59/60</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że całkowite koszty na ramieniu terapii skojarzonej są niższe od kosztów monoterapii niwolumabem. Powyższe wynika m.in. z przyjętych: odsetka chorych pozostających na terapii podtrzymującej niwolumabem w porównaniu z odsetkiem pacjentów otrzymujących niwolumab w monoterapii, sekwencyjności stosowanych terapii, odsetka chorych pozostających bez leczenia aktywnego w drugiej linii. Powyższe dane są wynikiem modelowania danych z badania CheckMate 067 (odsetek chorych pozostających na terapii) oraz wyników badania COGNOSCO 2019 i opinii eksperta (sekwencyjność leczenia, odsetek chorych bez leczenia w II linii). Ponadto z uwagi na brak zakresów zmienności dla sekwencyjności leczenia nie testowano tego parametru w analizie wrażliwości. Niepewności co do wartości powyższych parametrów wpływa na niepewność oszacowanych wyników.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: Należy zauważyć, że rozkład pacjentów leczonych poszczególnymi interwencjami po progresji choroby (sekwencyjność leczenia) nie wynika wyłącznie z rezultatów badania COGNOSCO 2019 i opinii eksperta, lecz implikowany jest przez zapisy istniejącego oraz wnioskowanego programu lekowego i Charakterystyk produktów leczniczych Opdivo i Yervoy, zgodnie z którymi:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ipilimumab może zostać podany po uprzednim leczeniu niwolumabem, • ipilimumab nie może zostać podany po uprzednim leczeniu skojarzonym niwolumabu z ipilimumabem. <p>Koszt terapii ipilimumabem w największym stopniu wpływa na wielkość różnicy w kosztach całkowitych pomiędzy interwencją i komparatorem po progresji choroby (w drugiej linii leczenia).</p> <p>Wyniki badania COGNOSCO uzyskano w oparciu o przeprowadzone wywiady bezpośrednie z 25. lekarzami z 16 ośrodków, w związku z czym użycie tych danych nie jest związane ze wzrostem niepewności oszacowanych wyników.</p>
<p>Rozdział 5.4. str. 63</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„W ocenie analityków Agencji oceniana analiza ekonomiczna obarczona jest pewnymi ograniczeniami wynikającymi m.in. [...] z: braku możliwości uwzględnienia obecnie funkcjonujących instrumentów dzielenia ryzyka dla leków refundowanych w czerniaku skóry lub błon śluzowych (w marcu 2019 r. zaprzestano publikowania komunikatów DGL)”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: Należy podkreślić, iż w zakresie kosztów substancji czynnych będących składowymi interwencji (niwolumab, ipilimumab) oraz komparatora (niwolumab) dane o istniejących/wnioskowanych instrumentach dzielenia ryzyka zostały przyjęte na podstawie wskazań Wnioskodawcy, zatem pozostają one aktualne i wiarygodne.</p>
<p>Rozdział 6.3. str. 68 (tab. 38)</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Z uwagi na fakt, że wnioskodawca nie przedłożył oszacowań dotyczących wielkości zapotrzebowania na leki, a także z uwagi na fakt, iż nie można przewidzieć czasu przyjmowania niwolumabu (przyjmowanie do progresji) nie można ocenić czy zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw jest wystarczająca.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: Zadeklarowana przez wnioskodawcę wielkość dostaw została oszacowana na podstawie obliczeń przeprowadzonych w modelu ekonomicznym (wykorzystanym w analizie wpływu na budżet) i jest zgodna z kalkulacjami z raportu HTA odnośnie liczby pacjentów którzy będą stosować wnioskowaną terapię w sytuacji pozytywnej decyzji refundacyjnej.</p>

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

Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

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.

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.

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.

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.

