

UWAGA AOTMiT I.1: *Dotyczy uwzględnienia dodatkowych publikacji w przeglądzie systematycznym.*

ODPOWIEDŹ: Zidentyfikowane przez AOTMiT publikacje (Papadopoulos 2020 oraz Sadowski 2020) nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej. Badanie Papadopoulos 2020 zostało przeprowadzone w populacji, która nie jest zgodna z kryteriami włączenia, tj. u pacjentów z różnymi nowotworami, z czego tylko u 1 pacjenta występował rak kolczystokomórkowy skóry (cSCC, *cutaneous squamous-cell carcinoma*). Dodatkowo, u wspomnianego pacjenta zastosowano schemat dawkowania odmienny od wnioskowanego (1 mg/kg Q2W vs. dawkowanie wnioskowane 350 mg Q3W). Z kolei przegląd systematyczny Sadowski 2020 nie spełnia dodatkowych zdefiniowanych kryteriów włączenia (AK, Rozdz. 3.2.1, str. 15), bowiem do analizy klinicznej kwalifikowano wyłącznie przeglądy systematyczne, w których dokonano porównania interwencji (cemiplimab) względem komparatora (najlepsza dostępna terapia). W przeglądzie Sadowski 2020 zaprezentowano wyłącznie wyniki badań dla cemiplimabu oraz innych przeciwciał anti-PD1, tj. niwolumabu oraz pembrolizumabu, które nie stanowiły komparatorów do wnioskowanej technologii w analizach HTA.

UWAGA AOTMiT II.1: *Dotyczy wykluczonej z powodu braku dostępności publikacji Fitzgerald 2019.*

ODPOWIEDŹ: Podczas przeprowadzania przeglądu systematycznego na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji, wykluczono publikację Fitzgerald 2019 ze względu na jej ówczesną niedostępność w postaci publikacji. Mając na względzie uwagę AOTMiT, ponownie odnaleziono pracę, a następnie zapoznano się z jej treścią. Ustalono, iż nie spełnia ona kryteriów włączenia do analizy klinicznej, gdyż jest to praca pogładowa, której zgodnie z wytycznymi nie włączamy do analizy.

UWAGA AOTMiT III.1: *Dotyczy wskazania dowodów na spełnienie wymagań dla utworzenia nowej, odrębnej grupy limitowej (art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy).*

ODPOWIEDŹ: Za utworzeniem nowej, odrębnej grupy limitowej zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej przemawia szereg okoliczności. Kryteria kwalifikowania leku do grupy limitowej zawarte w art. 15 ust. 3 pkt 2, wskazują, iż *„Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

- 1. tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*
- 2. podobnej skuteczności”.*

W ramach analizy klinicznej wykazano, że stosowanie cemiplimabu w porównaniu do BAT (*Best Available Therapy*) w populacji docelowej wiąże z istotnymi korzyściami klinicznymi, które znajdują odzwierciedlenie w znacząco dłuższej medianie czasu trwania odpowiedzi na leczenie (~21 mies. vs ≤5 mies.), co następnie przekłada się na poprawę rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji. Przewaga kliniczna cemiplimabu bezsprzecznie wskazuje, iż w przypadku wnioskowanej technologii lekowej nie zachodzi okoliczność, w której można by wskazywać na podobną skuteczność analizowanej terapii względem komparatora (BAT). Ponadto, aktualnie żadne

przeciwciała monoklonalne z grupy anty PD-1, do której należy cemiplimab, nie jest w Polsce finansowane w leczeniu pacjentów z zaawansowanym cSCC, a zatem żaden z refundowanych produktów leczniczych o zbliżonym mechanizmie działania, nie jest finansowany we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo należy zauważyć, że dotychczasowa praktyka Ministerstwa Zdrowia odzwierciedla powyższe prawidłowości. W przypadku objęcia finansowaniem dotychczas nierefundowanej substancji czynnej w ramach programu lekowego tworzona była dla niej odrębna grupa limitowa. Mając na względzie dotychczasową praktykę Ministerstwa Zdrowia oraz to, że aktualnie żadna z technologii lekowych o zbliżonym do cemiplimabu mechanizmie działania nie jest refundowana we wskazaniu obejmującym miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka kolczystokomórkowego skóry, w przypadku objęcia refundacją cemiplimabu we wnioskowanym wskazaniu należałoby utworzyć nową grupę limitową.

UWAGA AOTMiT IV.1: *Dotyczy stopnia szczegółowości cytowania publikacji „ST1540 CSR”, umożliwiające jej identyfikację.*

ODPOWIEDŹ: W przypadku publikacji ST1540 CSR nie jest możliwe podanie dokładniejszych danych bibliograficznych umożliwiających ich identyfikację, z uwagi na fakt, że dokument ten nie został opublikowany w żadnym z czasopism medycznych oraz na żadnej ze stron internetowych i stanowi wewnętrzny raport producenta cemiplimabu z badania EMPOWER-CSCC-1. Dokument o tym tytule został przedłożony do AOTMiT w postaci .pdf wraz ze złożonym wnioskiem refundacyjnym, a dodatkowo zostanie on załączony ponownie wraz z niniejszymi odpowiedziami.

UWAGA AOTMiT IV.2: *Dotyczy uwzględnienia w AKL „stanowiska polskich i zagranicznych ekspertów” oraz wskazania danych osobowych ankietowanych ekspertów.*

ODPOWIEDŹ: Wraz z niniejszym dokumentem zostanie dołączony dokument „Badanie ankietowe z dnia 12 grudnia 2019 r. (...)”, opisujący wyniki badania ankietowego. [REDAKTOWANE]

DODATKOWA UWAGA AOTMiT: *Dotyczy uwzględnienia w analizie klinicznej prac opublikowanych po złożeniu wniosku refundacyjnego: Rischin 2020a (Phase 2 study (...)), Migden 2020, Rischin 2020b (Phase 2 study (...)), Salzmann 2020.*

ODPOWIEDŹ: Spośród wymienionych przez AOTMiT prac opublikowanych po złożeniu wniosku refundacyjnego, do analizy klinicznej mogłyby się kwalifikować jedynie trzy pierwsze pozycje, będące publikacjami dodatkowymi do badania EMPOWER-CSCC-1. Badanie Salzmann 2020 nie spełnia kryteriów włączenia do analizy klinicznej, bowiem populacja badania była mieszana pod względem stosowanego leczenia oraz brak jest wyników dla pacjentów stosujących cemiplimab. Z kolei prace Rischin 2020a oraz Migden 2020 to publikacje dodatkowe do badania EMPOWER-CSCC-1, zawierające zaprezentowane już w analizie klinicznej wyniki, natomiast w abstrakcie Rischin 2020b

przedstawiono dane dla dłuższego okresu obserwacji (data odcięcia: X 2019 r.), przy czym są one zasadniczo spójne z danymi z wcześniejszych analiz cząstkowych i nie zmieniają wnioskowania w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa cemiplimabu. Uwzględnienie ww. badań w analizie klinicznej implikowałoby konieczność przeprowadzenia ponownego przeglądu systematycznego (w tym systematycznego przeszukania baz), bowiem wybiórcze włączenie dodatkowych publikacji nie jest poprawne metodologicznie.

W kontekście analizy ekonomicznej uwzględnienie danych z pracy Rischin 2020b, w której raportowano wyniki w zakresie OS, ale bez wyników w zakresie PFS lub czasu trwania terapii cemiplimabem, wymagałoby modelowania wyników analizy na bazie danych pochodzących z różnych okresów obserwacji. Uniemożliwiłoby to także przeprowadzenie dostosowania wyników badania do zapisów proponowanego programu lekowego, które zastosowano w analizie. Podejście takie zwiększałoby więc także niepewność uzyskanych oszacowań i z tego względu należy uznać je za niewskazane.

Należy mieć na uwadze, że konstrukcja procesu refundacyjnego dla produktów, dla których wnioskowane jest objęcie finansowaniem w ramach programu lekowego powoduje, iż od dnia złożenia wniosku do weryfikacji poprawności analiz przez AOTMiT mija znaczący okres czasu, w którym mogą zostać opublikowane kolejne prace z analizowanego zakresu tematycznego. Wnioskodawca dołożył wszelkich starań aby całe *dossier* refundacyjne było aktualne na dzień złożenia wniosku. Przedłożone analizy spełniają wymagania opisane w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w tym w szczególności spełniają kryteria odnoszące się do przeprowadzenia przeglądu systematycznego i są aktualne na dzień złożenia wniosku.