

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.33.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Libtayo (cemiplimab) we wskazaniu: Leczenie chorych na zaawansowanego raka kolczystokomórkowego skóry cemiplimabem (ICD-10: C44.12, C44.22, C44.32, C44.42, C44.52, C44.62, C44.72, C44.82, C44.92) w ramach programu lekowego

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:Paulina Wyszomierska.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....w dniu 16 listopada 2020 r.....

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 2017r., poz. 1844 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. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

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. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

Złożenie uwag w związku z upublicznonym 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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 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 wiążą 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.

.....pełnomocnik Wnioskodawcy w postępowaniu o objęcie refundacją leku Libtayo.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

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. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer *</p> <p>(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Uwaga ogólna</p>	<p style="text-align: center;">Wartość leku Libtayo®</p> <p>Produkt leczniczy Libtayo® (cemiplimab) to pierwsza zarejestrowana opcja terapeutyczna przeznaczona do leczenia dorosłych pacjentów z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym rakiem kolczystokomórkowym skóry (cSCC), którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii [1].</p> <p>Ze względu na znaczną przewagę korzyści z zastosowania leku nad ewentualnym ryzykiem, cemiplimab został dopuszczony do obrotu na terenie Europy na podstawie wyników badania II fazy [2]. FDA przyznało cemiplimabowi status terapii przełomowej (<i>breakthrough therapy</i>) i objęło procedurą przyspieszonej rejestracji (<i>priority review</i>) [3], co potwierdza istotne znaczenie tej opcji terapeutycznej dla zdrowotności społeczeństwa. Skuteczność i bezpieczeństwo cemiplimabu potwierdzono w dużym, dobrze zaprojektowanym badaniu klinicznym EMPOWER-CSCC-1.</p> <p>Terapia z wykorzystaniem cemiplimabu jest opcją o istotnym znaczeniu klinicznym, co potwierdzono wynikiem uzyskanym w skali ESMO-MBCS (4/4 punkty). W porównaniu do aktualnie stosowanych w Polsce opcji terapeutycznych terapia cemiplimabem przynosi pacjentom korzyści kliniczne manifestujące się dłuższym czasem trwania odpowiedzi na leczenie, a także poprawą rokowania w zakresie przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Ponadto, dodatkowe korzyści zdrowotne były zauważalne w zakresie zyskanych lat życia skorygowanych o jakość, a także zyskanych lat życia w ogóle.</p> <p>Jednocześnie należy zaznaczyć, że cemiplimab wskazywany jest przez wytyczne praktyki klinicznej (PTD 2019, NCCN 2019, EDF/EADO/EORTC 2020) jako opcja preferowana w docelowej grupie chorych [4–7], a uznane na świecie agencje HTA (NICE, SMC, HAS, CADTH) rekomendują jego finansowane ze środków publicznych, argumentując swoje stanowisko niezaspokojonymi potrzebami terapeutycznymi (<i>therapeutic unmet need</i>) oraz faktem, że w praktyce klinicznej brak jest innych metod leczenia o udowodnionej skuteczności w docelowej grupie chorych [8–11].</p>
<p>Rozdz. 5.2.2, str. 47 Rozdz. 11, str. 77</p>	<p style="text-align: center;">Zasadność zastosowania okoliczności ujętych w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji</p> <p>Rozpatrując zasadność zastosowania art. 13 w odniesieniu do preparatu Libtayo®, należy wziąć pod uwagę szerszy kontekst analizowanej jednostki chorobowej i rozważanego problemu decyzyjnego.</p>

Badania randomizowane uznawane są za złoty standard w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa technologii medycznych. Wymóg ich przeprowadzania nie ma jednak charakteru bezwzględnego, gdyż istnieją sytuacje, w których **dobrze zaprojektowane badanie nierandomizowane stanowi wystarczającą podstawę do wykazania skuteczności i zastosowania terapii w praktyce.**

W przypadku chorych z przerzutowym lub miejscowo zaawansowanym cSCC, którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radykalnej radioterapii, brak jest obecnie standardu postępowania, a główną terapią przeciwnowotworową stosowaną w ramach BAT (*best available therapy*) jest chemioterapia oparta o związki platyny, które nie posiadają rejestracji w tym wskazaniu ani dowodów na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu pacjentów z populacji docelowej. Znaczna część pacjentów z rozważanej populacji nie jest obecnie poddawana żadnemu leczeniu przeciwnowotworowemu. **W sytuacji braku zarejestrowanej terapii o udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu, względem której można przeprowadzić porównanie terapii cemiplimabem, opracowanie badania randomizowanego z grupą kontrolną było niemożliwie.** Co istotne, w przypadku populacji docelowej przeprowadzenie badania randomizowanego nie było także wymagane, gdyż w przebiegu choroby w tym stadium zaawansowania nie występuje tzw. zjawisko spontanicznych wyzdrowień.

Okoliczności wskazane w art. 13 zakładają w sposób domyślny, że brak badań randomizowanych dowodzących wyższość analizowanej technologii medycznej równoznaczny jest z tym, że analizowana terapia nie jest lepsza od komparatora, przez co w konsekwencji nie powinna być od niej droższa. W przypadku terapii cemiplimabem taka interpretacja jest niewłaściwa i krzywdząca.

Główne badanie kliniczne dla cemiplimabu EMPOWER-CSCC-1 to wieloośrodkowa, prospektywna, nierandomizowana próba kliniczna o wysokiej wiarygodności, której metodyka została zaakceptowana przez EMA i FDA. Należy wziąć pod uwagę, że przeprowadzenie badania RCT dla porównania cemiplimab vs BAT było niemożliwe, zaś **wyniki uzyskane w jednoramiennym badaniu dla cemiplimabu wskazują na wysoką skuteczność terapii, co zostało zauważone przez EMA i FDA, które podjęły decyzję o zastosowaniu procedur przyspieszonej rejestracji w leczeniu cSCC.** Ostatecznie, wyniki porównań pośrednich zarówno bez dostosowania, jak i z dostosowaniem wskazują na przewagę cemiplimabu nad BAT.

Zestawienie danych dotyczących skuteczności cemiplimabu oraz BAT raportowanych w dostępnych badaniach wskazują na znacznie większe korzyści z zastosowania ocenianej terapii w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia wolnego od progresji oraz czasu utrzymywania się odpowiedzi na leczenie, a zatem wzrost efektów klinicznych, który jest obserwowany jedynie w przypadku przełomowych technologii medycznych.

	<p>W świetle obserwowanych korzyści z zastosowania cemiplimabu, wymóg przeprowadzenia badań randomizowanych w rozważanej populacji pacjentów i oczekiwanie na ich wyniki w sytuacji niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych tych pacjentów byłoby nieetyczne.</p> <p>Co więcej, zdaniem ekspertów klinicznych NICE efekty kliniczne dla BAT raportowane w pracy Jarkowski 2016 (główne badanie dla BAT [12]) mogą być zawyżone względem efektów uzyskiwanych w rzeczywistej praktyce klinicznej. Potwierdzają to również polscy eksperci kliniczni [13] oraz wyniki przeprowadzonego na potrzeby analizy ekonomicznej porównania pośredniego z dostosowaniem na bazie niepublikowanych indywidualnych danych pacjentów z badań dla cemiplimabu. Na podstawie przeprowadzonego porównania wykazano istotną statystycznie przewagę wnioskowanej terapii nad BAT w zakresie przeżycia całkowitego z zastosowaniem trzech różnych metod porównania pośredniego. W świetle powyższego można oczekiwać, że wyniki badania randomizowanego porównującego cemiplimab vs BAT w zakresie skuteczności ocenianych terapii najpewniej byłyby jeszcze korzystniejsze dla interwencji ocenianej niż wnioski wysnute na bazie opracowanego porównania pośredniego.</p> <p>Podsumowując, w przypadku chorób nowotworowych, dla których obecnie nie istnieje żadna terapia o udowodnionej skuteczności, a w populacji docelowej brak jest tzw. spontanicznych wyzdrowień, konstruowanie badania z randomizacją nie tylko nie jest możliwe, ale także nie jest wymagane. Biorąc pod uwagę wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa raportowane dla terapii cemiplimabem i BAT oraz jakość dowodów naukowych dostępnych dla tych terapii, EMA i FDA uznały wyższość cemiplimabu nad BAT i dokonały rejestracji preparatu Libtayo® w leczeniu cSCC, uznając, że korzyści związane z terapią cemiplimabem są większe niż ewentualne ryzyko jej zastosowania. W konsekwencji należy uznać, że zastosowanie art. 13. w przypadku preparatu Libtayo® i porównywanie ceny terapii cemiplimabem do kosztów terapii będzie BAT, byłoby nieuzasadnione. Co więcej, postępowanie takie prowadziłoby <i>de facto</i> do sytuacji, w której żadna firma nie byłaby zainteresowana wytwarzaniem i udostępnianiem innowacyjnych terapii, co z kolei mocno ograniczyłoby dostępność do leczenia nowoczesnymi produktami leczniczymi w Polsce.</p>
Bibliografia	<ol style="list-style-type: none"> 1. ChPL Libtayo (cemiplimab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_pl.pdf (22.7.2019). 2. EMA. (2019) Opinia CHMP (Libtayo). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-libtayo_en.pdf (6.6.2019). 3. FDA. ADMINISTRATIVE and CORRESPONDENCE DOCUMENTS - Libtayo. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761097Orig1s000AdminCorres.pdf (7.6.2019). 4. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Fargnoli MC, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, i in. (2020) European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. <i>Eur. J. Cancer</i> 128:60–82.

	<ol style="list-style-type: none"> 5. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, Lebbe C, Bataille V, Bastholt L, Dreno B, Concetta Fargnoli M, Forsea AM, Frenard C, Harwood CA, Hauschild A, Hoeller C, Kandolf-Sekulovic L, Kaufmann R, i in. (2020) European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 2. Treatment. <i>Eur. J. Cancer</i> 128:83–102. 6. Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, Kiprian D, Maj J, Owczarek W, Placek W, Rudnicka L, Rutkowski P, Sobjanek M, Sokołowska-Wojdyło M, Szepietowski J, Zegarska B, Zegarski W. (2019) Squamous cell carcinoma and Merkel-cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. <i>Dermatol. Rev.</i> 106(2):127–149. 7. (2019) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Squamous cell skin cancer. Version 1.2020 - October 2, 2019. 8. (2019) Rekomendacja NICE w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). NICE Dostęp: https://www.nice.org.uk/guidance/ta592/resources/cemiplimab-for-treating-metastatic-or-locally-advanced-cutaneous-squamous-cell-carcinoma-pdf-82607260378309. 9. (2020) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10187CemiplimabCSCC_fnRec_R EDACT_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf. 10. (2020) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/libtayo_pic_ins_avisdef_ct18038.pdf (6.4.2020). 11. (2020) Rekomendacja SMC w sprawie finansowania cemiplimabu (Libtayo). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5069/cemiplimab-libtayo-final-jan-2020-for-website.pdf (6.4.2020). 12. Jarkowski A, Hare R, Loud P, Skitzki JJ, Kane JM, May KS, Zeitouni NC, Nestico J, Vona KL, Groman A, Khushalani NI. (2016) Systemic Therapy in Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (CSCC): The Roswell Park Experience and a Review of the Literature. <i>Am. J. Clin. Oncol.</i> 39(6):545–548. 13. (2019) Wyniki badania ankietowego [dane dostarczone przez Zamawiającego].
--	---

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

3. 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*	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 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* 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.