

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.60.2021
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leku Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту 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 Konflikту 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 Konflikту 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 konflikту 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:

Marzena Labak-Klimasara.....

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Produkt leczniczy Opdivo (niwolumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie nieoperacyjnego, nawrotowego lub przerzutowego raka płaskonabłonkowego przełyku (ICD-10 C15)”

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 2021 r., poz. 523)

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 2021, poz. 97 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 2021, poz. 97 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 2021 r., poz. 97 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 97 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.

.....

.....

.....

.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

02.02.2022 r.

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

02.02.2022 r.

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Rozdz. 3.6. Str. 21 Rozdz.4.1.3 str.24 Rozdział 4.3 str. 40 Rozdz. 5.1.1. str. 42 Rozdz.5.3 tabela 36 str. 48 Rozdz.5.3.1. str. 50 Rozdz.5.4. str. 51 Rozdz.13. str. 72</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Należy zwrócić uwagę na niespójność analiz wnioskodawcy w zakresie uwzględnionych komparatorów: w analizie klinicznej i analizie ekonomicznej przeprowadzono porównanie wnioskowanej technologii wyłącznie z chemioterapią taksanami (tj. monoterapią docetakselem lub monoterapią paklitakselem), natomiast pominięto porównanie niwolumabu z irynotekaniem.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Biorąc pod uwagę wytyczne terapeutyczne, jak również opinię ekspertów klinicznych oprócz taksanów rozpatrywanych w analizach HTA, jako właściwy komparator dla niwolumabu rozważono irynotekan.</p> <p>W wyniku systematycznego wyszukiwania publikacji dla niwolumabu nie zidentyfikowano jednak prób klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną NIVO vs IRI w docelowej populacji pacjentów.</p> <p>W związku z powyższym, podczas opracowywania raportu HTA podjęto próbę odnalezienia dowodów naukowych o możliwie najwyższej wiarygodności dla irynotekanu (IRI), tj. przeprowadzonych w metodologii analogicznej do badania dla niwolumabu (badania RCT). Identyfikacja wysokiej wiarygodności badania klinicznego dla IRI, homogennego pod względem metodologicznym oraz klinicznym do badania dla niwolumabu pozwoliłaby na przeprowadzenie analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną lub zestawienia danych bez dostosowania (ang. <i>naïve comparison</i>). Przeprowadzone w ten sposób porównanie pośrednie dla NIVO vs IRI, w oparciu o dowody najwyższej jakości (RCT), pozwoliłoby na najbardziej wiarygodne wnioskowanie o efektywności klinicznej porównywanych interwencji (NIVO vs IRI) we wnioskowanej populacji pacjentów. Niemniej jednak, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono prób klinicznych oceniających IRI, które umożliwiłyby przeprowadzenie porównania pośredniego lub prostego zestawienia danych dla NIVO vs IRI.</p> <p>Mając na uwadze komentarz analityków Agencji, w ramach uzupełnienia do minimalnych wymagań przedstawione zostały wyniki dodatkowego wyszukiwania dla irynotekanu, przeprowadzonego w celu identyfikacji dowodów naukowych dla IRI o niższej wiarygodności (inne niż RCT), które umożliwiłyby pośrednie porównanie/zestawienie wyników efektywności klinicznej dla NIWO vs IRI w docelowej populacji pacjentów.</p> <p>W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania ponownie nie odnaleziono żadnych badań klinicznych o niższej wiarygodności niż badania RCT, umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego NIVO vs IRI przez wspólną grupę referencyjną lub zestawienie danych bez dopasowania dla NIVO i IRI (w zidentyfikowanych badaniach dla IRI stosowanego w leczeniu ESCC, przedstawiano wyniki łączne dla IRI stosowanego w skojarzeniu z innymi substancjami).</p> <p>W związku z powyższym należy wnioskować, iż irynotekan nie posiada dowodów naukowych, zarówno z poziomu wyższej (badania RCT), jak również niższej wiarygodności, pozwalających na wnioskowanie o efektywności klinicznej terapii IRI w docelowej populacji pacjentów. Zidentyfikowane w ramach opracowywania raportu HTA oraz uzupełnienia do minimalnych wymagań dowody naukowe dla IRI są niewystarczające, aby przeprowadzić porównanie efektywności klinicznej NIVO vs IPI we wnioskowanej populacji pacjentów.</p> <p>Należy zatem podkreślić, iż porównanie z irynoekaniem, pomimo podjętych prób, nie mogło zostać przeprowadzone ze względu na brak badań klinicznych (zarówno z</p>

	<p>wyższego jak i niższego poziomu wiarygodności) dla tej terapii w rozpatrywanej populacji docelowej.</p> <p>Mając na uwadze powyższe, w analizie ekonomicznej odstąpiono od prezentacji zestawienia kosztów i efektów zdrowotnych dla porównania niwolumab vs irynotekan. Wyniki takiego porównania byłyby wysoce niewiarygodne i nie mogłyby stanowić podstawy do wnioskowania dla płatnika publicznego o efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej.</p>
<p>Rozdział 4.3, str. 40/41</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„W badaniu ATTRACTION-3 96% pacjentów zarówno w grupie NIVO oraz CHT stanowili Azjaci, w związku z czym populacja włączona do badania może nie odzwierciedlać populacji polskiej.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Profil bezpieczeństwa niwolumabu został dobrze scharakteryzowany u pacjentów rasy białej na podstawie wcześniejszych doświadczeń ze stosowaniem leku Opdivo® w innych wskazaniach i nie oczekuje się, że jest on inny w przypadku pacjentów z rozważanym wskazaniem (zaawansowany rak przełyku). Wg informacji przedstawionych w dokumencie EMA, produkt leczniczy Opdivo® otrzymał pozytywną ocenę stosunku korzyści do ryzyka stosowania [1].</p> <p>Należy zauważyć, że analiza farmakokinetyki niwolumabu w guzach litych wykazała, że rasa nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na niwolumab. W związku z powyższym nie oczekuje się istotnych klinicznie różnic w ekspozycji na niwolumab między pacjentami pochodzenia azjatyckiego i nie azjatyckiego (zachodniego) z ESCC [2].</p> <p>Ponadto wyniki retrospektywnej analizy Zhang 2015 [3], analizującej dane dla 1728 pacjentów rasy azjatyckiej w porównaniu z danymi pochodzącymi od 1624 pacjentów rasy kaukaskiej (po uwzględnieniu różnic w charakterystyce klinicznej pacjentów), <u>wskazują na brak różnic w zakresie ryzyka względnego dla punktu końcowego przeżycie całkowite w zależności od rasy pacjentów (azjatycka vs kaukaska); RR=1,10 (95%CI: 0,65-1,42); p= 0,21.</u></p> <p>Powyższe informację wskazują, że wyniki badania ATTRACTION-3 można uogólnić bez względu na rasę.</p> <p>[1] https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-3985-ii-0080-epar-assessment-report-variation_en.pdf [2] https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/psp4.12143 [3] https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635264/pdf/jtd-07-10-1780.pdf</p>
<p>Rozdz. 6.3.1. str. 57</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Jednocześnie wg danych z udostępnionej przez NFZ Agencji bazy świadczeń liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C15 (wraz z rozszerzeniami) w 2018 r. wyniosła 4 972, w 2019 r. 8 089, a w 2020 r. 7 531 (średnio 6 864/rok). Także liczba pacjentów, którzy w ramach chemioterapii stosowali zarówno fluorouracyl, jak i cisplatynę lub karboplatynę w leczeniu raka przełyku w latach 2018-2020 jest wyższa od tej, oszacowanej przez wnioskodawcę (wyniosła kolejno: 894, 879, 539, patrz. rozdz. 3.3. AWA). Ze względu na brak danych dotyczących daty podania chemioterapii tj. informacji czy terapia była stosowana w skojarzeniu czy ww. substancje były przyjmowane oddzielnie, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych. Należy mieć jednak na uwadze, że uwzględnienie wyżej opisanej grupy pacjentów wiązałoby się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Brak danych dotyczących daty podania chemioterapii tj. informacji, czy terapia była stosowana w skojarzeniu, czy ww. substancje były przyjmowane oddzielnie, nie jest jedynym ograniczeniem możliwości wykorzystania przedstawionych przez Agencję danych NFZ. Kolejne istotne ograniczenia to:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dane NFZ odnoszą się do całości rozpoznania C15, a więc obejmują nie tylko płaskonabłonkowego raka przełyku, lecz także pozostałe rodzaje nowotworów, w tym raka gruczołowego.

	<p>2. Fluorouracyl, cisplatyna i karboplatyna w leczeniu raka przełyku są stosowane nie tylko jako chemioterapia paliatywna, lecz również na wcześniejszym etapie leczenia choroby, tj. w ramach chemioterapii neoadjuwantowej oraz chemioterapii okołoperacyjnej.</p> <p>Wykorzystanie zaprezentowanych przez Agencję danych NFZ do oszacowania wielkości populacji docelowej bez przeprowadzenia dodatkowej korekty, uwzględniającej (1) rodzaj nowotworów oraz (2) etap leczenia choroby, a także (3) stosowanie leczenia skojarzonego, wiązałyby się z zawyżeniem wielkości tej populacji.</p> <p>Mając na uwadze brak opublikowanych polskich źródeł danych, które pozwoliłyby precyzyjnie wyznaczyć wielkość populacji, w analizie wpływu na budżet oszacowania oparto na wskazaniach ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem płaskonabłonkowego raka przełyku. Łącznie zaangażowanych zostało w tym celu 14 ekspertów (9 osób uczestniczących w spotkaniu <i>Advisory Board</i> oraz 7 osób w badaniu ankietowym, przy czym 2 osoby zaangażowane były w obie aktywności). Uogólnione stanowisko eksperckie należy uznać za wysoce wiarygodne źródło danych, bezpośrednio wynikające z doświadczeń lekarzy i obecnej praktyki klinicznej.</p> <p>Dodatkowo, zgodnie z opinią Agencji przedstawioną w Analizie weryfikacyjnej, obliczone w analizie wpływu na budżet dodatkowe koszty płatnika publicznego są wyższe niż gdyby oprzeć je na wskazaniach ankietowanego przez Agencję eksperta klinicznego, zatem oszacowania w raporcie HTA wnioskodawcy mają charakter konserwatywny (możliwe zawyżenie liczby pacjentów skutkujące zwiększeniem kosztu inkrementalnego).</p>
<p>Rozdz. 6.1.2. str. 52 Rozdz. 6.3.1. str. 57</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„W wariantach minimalnym i maksymalnym do oszacowania wielkości populacji docelowej wykorzystano dane odnalezione przez wnioskodawcę w ramach przeglądu niesystematycznego w publikacjach: Markocka-Mączka 2015, Patel 2018, Abraham 2020, Jaffe 2019. Komentarz analityka Agencji: należy zauważyć, że w wariantach maksymalnym, przyjęto niższe odsetki w porównaniu do analizy podstawowej, tj. odsetki pacjentów, dotyczące drugiej linii chemioterapii paliatywnej oraz drugiej linii chemioterapii paliatywnej: leczenie aktywne.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>W analizie wpływu na budżet oprócz wyznaczenia wielkości populacji docelowej na podstawie wskazań polskich ekspertów klinicznych, dodatkowo oszacowano wielkość tej populacji na podstawie danych literaturowych, obejmujących rejestry pacjentów, badania retrospektywne oraz badania przeglądowe. Ponieważ przy wyznaczaniu kolejnych parametrów definiujących populację możliwe było wykorzystanie więcej niż jednego źródła, bądź dane z jednego źródła obejmowały pewien przedział wartości, przeprowadzono dwa warianty oszacowań, określając je jako „minimalny” oraz „maksymalny”. Oba powyższe warianty korzystają z innych źródeł danych niż oszacowanie podstawowe, a celem twórców analiz było porównanie wyników oszacowania w oparciu o wskazania ekspertów z możliwymi wynikami oszacowań na podstawie literatury (a nie tworzenie „mieszanych” wariantów z najmniejszymi oraz największymi parametrami).</p> <p>Dodatkowo należy podkreślić, że testowane w ramach analizy wrażliwości minimalne i maksymalne oszacowanie populacji docelowej w oparciu o dane z literatury nie są tożsame z wariantami analizy wrażliwości, w których przedstawiono scenariusze skrajne, określone jako „minimalny” i „maksymalny”.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1. str. 57</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Należy zwrócić uwagę na niepewność związaną z oszacowaną w ramach AWB liczebnością populacji docelowej. W analizie wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej ograniczono do liczby nowych przypadków zachorowań na raka przełyku, tym samym nie uwzględniono pacjentów, którzy są aktualnie leczeni z powodu ocenianej choroby. W odpowiedzi na niespełnienie wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że „W większości przypadków choroba zostaje rozpoznana już w stadium zaawansowanym, w związku z powyższym rokowanie jest złe, a czas przeżycia wynosi zwykle jedynie kilka miesięcy.” Ankietowany przez Agencję ekspert, prof. dr hab. Jarosław Reguła, Konsultant Krajowy w dziedzinie gastroenterologii, wskazał czas przeżycia w omawianej grupie chorych równy ok. 8 miesięcy.”</i></p>

	<p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Przy średnim czasie przeżycia wynoszącym mniej niż 12 miesięcy, biorąc pod uwagę okresy roczne, dla których szacowana jest wielkość populacji, korzystanie wyłącznie z rocznej liczby nowych przypadków przy szacowaniu wielkości populacji docelowej jest wystarczające.</p>
--	---

* 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* (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

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

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 2021 r., poz. 523)

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.