

Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktów leczniczych
Opdivo[®] (niwolumab) oraz Yervoy[®]
(ipilimumab)
w odpowiedzi na uwagi AOTMiT
zawarte w piśmie
OT.4231.67.2022.KP.3

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 2636 038
www.inar.pl

Kraków, luty 2023r.

Uwagi zawarte w piśmie OT.4231.67.2022.KP.3 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. 1

UWAGA AOTMiT:

treść wnioskowanego programu lekowego: „Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka (ICD-10: C15-C16)” przedstawiona w analizach farmakoekonomicznych wnioskodawcy jest niezgodna z treścią przedmiotowego programu, zaakceptowaną przez Ministerstwo Zdrowia m.in. w zakresie „kryteriów kwalifikacji do leczenia raka przełyku” oraz „kryteriów wyłączenia z leczenia zaawansowanego raka przełyku”.

(§ 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeprowadzono aktualizację raportu HTA uwzględniającą zapisy wnioskowanego programu lekowego zaakceptowane przez Ministerstwo Zdrowia.

Aktualizacja raportu HTA obejmuje:

- Analizę problemu decyzyjnego (w ramach załącznika do analizy),
- Analizę efektywności klinicznej,
- Analizę ekonomiczną,
- Analizę wpływu na budżet,
- Analizę racjonalizacyjną.

Ad. 2

UWAGA AOTMiT:

W analizach nie uwzględniono zaktualizowanych wytycznych klinicznych: ESMO 2021 oraz polskiego konsensusu diagnostyki i leczenia raka żołądka – aktualizacja 2022

(§ 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

W ramach analizy wytycznych klinicznych skoncentrowano się przede wszystkim na wyszukiwaniu oraz analizie wytycznych klinicznych dotyczących raka przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC), stanowiących populację docelową. Zidentyfikowane przez analityków AOTMiT wytyczne kliniczne dotyczą wyłącznie raka żołądka, który nie stanowi przedmiotu oceny w niniejszym raporcie.

W ramach analizy wytycznych klinicznych skoncentrowano się przede wszystkim na wyszukiwaniu oraz analizie wytycznych klinicznych dotyczących raka przełyku oraz połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJC), stanowiących populację docelową. Niemniej jednak, analizując wytyczne kliniczne uwzględniano również informacje dotyczące zgodności leczenia raka przełyku z zaleceniami dla raka żołądka (wytyczne ESMO 2016 i 2019) [1, 2]. Należy zaznaczyć, iż zidentyfikowane przez analityków AOTMiT wytyczne kliniczne dotyczą wyłącznie raka żołądka, który nie stanowi przedmiotu oceny w niniejszym raporcie.

Ponadto, wytyczne ESMO pochodzące z 2021 roku, na które powołują się analitycy AOTMiT [4], dotyczące raka żołądka zostały opublikowane w dniu 29 lipca 2022 roku, tj. po dacie wyszukiwania wytycznych, przeprowadzonego przez autorów analizy problemu decyzyjnego (data wyszukiwania: 08.07.2022r.), jak i po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. W przypadku wytycznych będących *Polskim Konsensem Diagnostyki*

i Leczenia Raka Żołądka [3], nie zidentyfikowano daty publikacji niniejszych wytycznych; jednakże względu na fakt, iż dotyczą one wyłącznie raka żołądka nie stanowiły one przedmiotu oceny w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę komentarz analityków AOTMiT, przeanalizowano niniejsze wytyczne pod kątem identyfikacji opcji terapeutycznych zalecanych do stosowania w ramach 1) adjuwantowej terapii raka żołądka, jak również 2) zaawansowanego i nieoperacyjnego raka żołądka, celem odnalezienia informacji o możliwości zastosowania rekomendowanych w raku żołądka opcji terapeutycznych również wśród docelowych populacji pacjentów (terapia adjuwantowa raka przełyku lub GEJC i leczenie pierwszej linii raka przełyku).

Opis oraz podsumowanie wytycznych klinicznych wskazywanych przez analityków AOTMiT [3, 4] przedstawiono w ramach uzupełnienia analizy problemu decyzyjnego dla leku Opdivo® (w załączniku numer 9.3.4.) [5].

Ad. 3

UWAGA AOTMiT:

dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku i żołądka nie przedstawiono opisu wszystkich refundowanych schematów leczenia: karboplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + paklitaksel, irynotekan + fluorouracyl, terapie potrójne (ECF, EOX, DCF) oraz radiochemioterapii paliatywnej. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z aktualnie obowiązującym rozporządzeniem ws. minimalnych, konieczne jest uwzględnienie wszystkich refundowanych sposobów leczenia populacji docelowej dla przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

(§ 4. ust. 2 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Analiza problemu decyzyjnego została uzupełniona o opis substancji aktywnych wchodzących w skład wskazanych przez Agencję schematów leczenia wraz z uwzględnieniem ich statusu refundacyjnego w Polsce, jednak nie stanowią one adekwatnego komparatora dla terapii zawierającej niwolumab w analizowanych wskazaniach terapeutycznych, dlatego nie zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej oraz analizie ekonomicznej (w analizie wpływu na budżet występowanie tych schematów pozostaje bez wpływu na koszt inkrementalny oraz wielkość wydatków płatnika publicznego na finansowanie niwolumabu, gdyż nie zostaną one zastąpione przez wnioskowaną technologię w sytuacji uzyskania przez nią refundacji). Wybór komparatora przyjęty w raporcie HTA należy uznać za uzasadniony i zgodny z „minimalnymi wymaganiami” (co zostało potwierdzone opinią ekspertów klinicznych).

W celu zachowania zgodności raportu HTA z Wytycznymi HTA [7] oraz rozporządzeniem w sprawie „minimalnych wymagań” [6], w ramach aktualizacji analizy problemu decyzyjnego dokument ten został uzupełniony o opis dodatkowych opcji terapeutycznych wskazanych przez Agencję (karboplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + paklitaksel, irynotekan + fluorouracyl, terapie potrójne [ECF, EOX, DCF] oraz radiochemioterapia paliatywna).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dla leku Opdivo® przedstawiono informacje dotyczące poziomu finansowania terapii refundowanych ze środków publicznych w analizowanych populacjach pacjentów [5]. Niniejsze dane w zakresie poziomu finansowania ze środków publicznych zostały zaktualizowane zgodnie z obowiązującym obecnie Obwieszczeniem MZ [9] w formie uzupełnienia analizy problemu decyzyjnego (rozdział 9.3.7).

W związku z powyższym uzupełniona analiza jest zgodna z „minimalnymi wymaganiami” [6] („Analiza kliniczna zawiera opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania”) oraz Wytycznymi HTA [7] („Na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.”).

Wskazane przez Agencję schematy w praktyce medycznej nie zostaną zastąpione przez ocenianą technologię (por: analiza wpływu na budżet, rozdział 2.3.2. [10]), dlatego nie zostały uwzględnione w analizie efektywności klinicznej oraz analizie ekonomicznej. Jest to podejście zgodne z Wytycznymi HTA: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię (patrz rozdz. 2.1.1.5 Aktualne postępowanie medyczne).” Schematy karboplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + paklitaksel, irynotekan + fluorouracyl, terapie potrójne oraz radiochemioterapia paliatywna nie są komparatorami dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub ipilimumabem.

Należy zaznaczyć, iż wybór komparatora dla terapii zawierającej niwolumab został jednoznacznie potwierdzony przez wielu ekspertów klinicznych uczestniczących w spotkaniu Advisory Board. Szczegółowe informacje stanowiące uzasadnienie wyboru właściwego komparatora (tj. chemioterapii zawierającej fluorouracyl+cisplatynę) dla niwolumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia płaskonabłonkowego raka przełyku (ESCC) w skojarzeniu z fluorouracylem i cisplatyną oraz w skojarzeniu z ipilimumabem przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego dla leku Opdivo® (rozdział 4.2), [5] (wraz z opisem charakterystyki technologii opcjonalnej).

Autorzy analizy Zleceniodawcy podczas wyboru komparatora dla wnioskowanej interwencji zawierającej niwolumab mieli na uwadze uwzględnienie jak najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, stanowiących powszechną, istniejącą praktykę kliniczną możliwą do zastosowania w wybranych populacjach pacjentów.

Poniżej przedstawiono argumenty potwierdzające zasadność wyboru komparatora uwzględnionego w raporcie Wnioskodawcy (szczegółowe dane przedstawione zostały w APD):

1. Minimalne wymogi dotyczące wyboru komparatorów:

- „Porównanie z refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej, z inną technologią opcjonalną (...)” (§4.3 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [6];
- „Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposoby finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (...)” (§2 Rozporządzenia MZ o MW 2021) [6].

2. Wytyczne HTA:

- „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być **istniejąca praktyka** (...)” [7]

3. Stanowisko ekspertów:

Fluorouracyl i cisplatyna są wskazywane przez ekspertów klinicznych jako aktualna praktyka kliniczna w Polsce we wnioskowanej populacji pacjentów z ESCC. Ponadto, niniejszy schemat chemioterapii jest rekomendowany przez wszystkie polskie, jak również zagraniczne wytyczne kliniczne.

Mając na uwadze wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego oraz opinię ekspertów klinicznych pozyskaną podczas spotkania *Advisory Board*, **chemioterapia z zastosowaniem fluorouracylu oraz cisplatyny** stanowi właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z chemioterapią lub niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawracającym lub przerzutowym płaskonabłonkowym rakiem przełyku [5].

Podsumowując, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opcje terapeutyczne refundowane w Polsce ze środków publicznych w leczeniu raka przełyku oraz opinię ekspertów klinicznych, wprowadzenie do refundacji niwolumabu wpłynie na liczbę pacjentów z płaskonabłonkowym rakiem przełyku kwalifikujących się do leczenia fluorouracylem + cisplatyną, a udziały w rynku pozostałych terapii wskazanych przez analityków AOTMiT pozostaną na tym samym poziomie.

W analizie wpływu na budżet wskazane przez Agencję schematy uwzględniono przy kalkulacjach prognoz rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku. Jednakże jednocześnie wydatki płatnika publicznego na omawiane schematy pozostają bez zmian w scenariuszu istniejącym (brak decyzji o objęciu refundacją niwolumabu) i nowym (wydanie decyzji o objęciu refundacją niwolumabu), tj. pozostają bez wpływu na koszt inkrementalny oraz wielkość wydatków płatnika publicznego na finansowanie niwolumabu.

W związku z powyższym wskazane przez analityków AOTMiT schematy leczenia nie zostały finalnie uwzględnione jako właściwe komparatory dla terapii zawierającej niwolumab, gdyż, w praktyce klinicznej nie zostaną one zastąpione przez ocenianą technologię.

Ad. 4

UWAGA AOTMiT:

w dokumencie przedstawiono cenę progową jako wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ), natomiast zgodnie z aktualnym rozporządzeniem ws. minimalnych powinna być przedstawiona wartość ceny zbytu netto (CZN)

(§ 5. ust. 2 pkt 4 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Wraz z aktualizacją analizy ekonomicznej przeprowadzono weryfikację analizy progowej. Uzyskane wyniki zarówno w pierwotnej, jak i zaktualizowanej wersji dokumentu raportowane są jako cena zbytu netto, tj. zgodnie z aktualnym rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań.

Ad. 5

UWAGA AOTMiT:

w oszacowaniach AE wnioskodawcy nie uwzględniono dla populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem przełyku i żołądka, wszystkich refundowanych schematów leczenia: karboplatyna + fluorouracyl, karboplatyna + paklitaksel, irynotekan + fluorouracyl, terapie potrójne (ECF, EOX, DCF) oraz radiochemioterapii paliatywnej. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z aktualnie obowiązującym rozporządzeniem ws. minimalnych, konieczne jest uwzględnienie wszystkich refundowanych sposobów leczenia populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

(§ 5. ust. 2 pkt 1 lit. a oraz b Rozporządzenia; § 5. ust. 2 pkt 2-7- Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Wyjaśnienia zostały przedstawione w odpowiedzi na uwagę numer 3.

UWAGA AOTMiT:

Dodatkowo na str. 10-11 dokumentu AE wnioskodawcy wskazano nieprawidłową długość horyzontu czasowego (20 lat, a zgodnie z założeniami i modelem horyzont wynosi 30 lat).

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeprowadzono aktualizację analizy ekonomicznej, w ramach której skorygowano nieprawidłowy opis.

Ad. 6

UWAGA AOTMiT:

w tabeli nr 35 BIA wskazano nieprawidłową wartość „limit refundacji / 1 mg” ipilimumabu: 268 PLN, powinno być 286,08 PLN

w tabeli nr. 66 BIA wskazano nieprawidłowe lata horyzontu czasowego analizy (2022, 2023, 2024, powinno być 2024, 2025 2026).

(§ 6. ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia)

ODPOWIEDŹ INAR:

Przeprowadzono aktualizację analizy wpływu na budżet, w ramach której skorygowano nieprawidłowe wartości.

UWAGA AOTMiT dotycząca aktualizacji analiz względem nowego Obwieszczenia MZ oraz nowego prognozy opłacalności, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

ODPOWIEDŹ INAR:

Aktualizacja analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, przeprowadzona w związku ze zmianą zapisów wnioskowanego programu lekowego, obejmuje również aktualizację danych kosztowych oraz wyników analizy progowej.

REFERENCJE

1. ESMO guidelines committee. eUpdate – Gastric Cancer Treatment Recommendations. 2019. <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer/eupdate-gastric-cancer-treatment-recommendations> (data dostępu: 08.07.2022 r.)
2. Lordick F. et. al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 27 (Supplement 5): v50–v57, 2016) (data dostępu: 08.07.2022r.).
3. Richter P. I wsp. Polski konsensus diagnostyki i leczenia raka żołądka- aktualizacja 2022. Biuletyn Polskiego Towarzystwa Onkologicznego Nowotwory. Tom 7, nr 5, 381-388, 2022.
https://journals.viamedica.pl/biuletyn_pto/artide/view/92362
4. Lordick F. et. Al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Available online 29 July 2022 <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers/gastric-cancer>
5. ██████████, Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego – analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana. Kraków 2022. Praca nieopublikowana.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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 spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
7. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
8. 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.).
9. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>
10. ██████████ i wsp. Produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) w terapii raka przełyku lub połączenia przełykowo-żołądkowego - analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana Sp. z o.o. Kraków 2022 Praca nieopublikowana.