

Warszawa, 25 sierpnia 2023 r.

Szanowny Pan
Roman Topór-Mądry
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Dotyczy pisma znak OT.4231.68.2022.IT.2

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.31.2023.3.KP dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełnić analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Opdualag**, niwolumab + relatlimab, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 240 mg + 80 mg, 1 fiol. 20 ml, kod GTIN: 08027950800476;
w ramach programu lekowego: **B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”** niniejszym w imieniu Wnioskodawcy przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie.

1. Dotyczy technologii opcjonalnych stosowanych w populacji pacjentów w wieku 12–18 lat

Odpowiedź: Opis wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych u dorosłych i u pacjentów w wieku 12–18 lat, wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania został przedstawiony w APD w Rozdz. 4.1. (str.43–46, Tabela 15).

Natomiast populacja pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w wieku 12–18 lat została opisana w APD w rozdziale poświęconym epidemiologii czerniaka (Rozdz. 2.2.2., str. 17–19). W populacji pediatrycznej czerniak występuje niezwykle rzadko. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów wskazują, że spośród 3 245 osób, u których w 2020 roku zdiagnozowano czerniaka, jedynie 9 pacjentów było w wieku 10–19 lat (0,3%). W tym samym roku czerniak skóry był przyczyną ponad 1,4 tys. zgonów w Polsce, a wszystkie dotyczyły osób w wieku 20 lat lub starszych¹. Należy zaznaczyć, że dane Krajowego Rejestru Nowotworów dotyczą czerniaka w różnym stadium choroby (I–IV). [REDACTED]

¹ Wojciechowska U, Barańska K, Michałek I, Olasek P, Miklewska M, Didkowska J. (2022) Nowotwory złośliwe w Polsce w 2020 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów Dostęp: https://onkologia.org.pl/sites/default/files/publications/2023-01/nnowotwory_2020.pdf.

badania uwzględniające komparatory, które w praktyce obejmą rzeczywistą populację, zatem obecny zakres analiz pozwala na pełną i wiarygodną ocenę ww. wniosku.

2. Dotyczy przeglądu systematycznego badań pierwotnych

Odpowiedź: Przeprowadzono analizę i selekcję publikacji wymienionych w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP. Szczegóły tej analizy przedstawia poniższa tabela (Tabela 1).

Raport HTA złożony wraz z wnioskiem o refundację był aktualny na dzień jego złożenia, tj. 14 kwietnia 2023 roku. Wszystkie publikacje wymienione poniżej (Tabela 1) zostały zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL złożonej wraz z wnioskiem o refundację, jednak żadna z nich nie spełniła kryteriów włączenia analizy.

Tabela 1.

Analiza publikacji wymienionych w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP (uwaga 2.)

Publikacja	Opis
Wajeelha Aiman, Mati Ullah Dad Ullah, Mukarram Jamat Jamat Ali, Two checkpoint inhibitor combinations in patients with cutaneous melanoma: A systematic review of clinical trials, DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21530 Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) e21530-e21530	Publikacja wykluczona z AKL, ujęta w tabeli 49. (pozycja nr 1 na stronie 111). Przyczyna wykluczenia: Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w leczeniu czerniaka opublikowany wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego
Sonia Dolfi, Tracy Tang, Georgina Long, Biomarker analyses of baseline tumor specimens and on-treatment changes in sera samples of patients enrolled in the RELATIVITY-047 trial to characterize LAG-3 biology, J Immunother Cancer 2022;10(Suppl 2):A1-A1603, 606	Publikacja wykluczona z AKL, ujęta w tabeli 49. (pozycja nr 9 na stronie 112). Przyczyna wykluczenia: Analiza do badania RELATIVITY-047 dotycząca punktów końcowych nie będących przedmiotem analizy (stężenie biomarkerów w surowicy)
Lilit Karapetyan, Arivarasan Karunamurthy, Anthony Cillo, Phase II study of nivolumab (nivo) with relatlimab (rela) in patients (pts) with first-line advanced melanoma: Early on-treatment major pathologic response on biopsy, DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9514 Journal of Clinical Oncology 40, no. 16_suppl (June 01, 2022) 9514-9514	Publikacja wykluczona z AKL, ujęta w tabeli 49. (pozycja nr 11 na stronie 113). Przyczyna wykluczenia: Badanie RCT II fazy dotyczące porównania terapii NIV+REL vs NIV vs REL w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, do którego włączano pacjentów niezależnie od poziomu PD-L1 (brak informacji o stratyfikacji lub analizie w podgrupach względem poziomu PD-L1) opublikowane wyłącznie w postaci doniesienia konferencyjnego (badanie w trakcie rekrutacji)
Jose Lutzky, Lynn Feun, Phase II study of nivolumab + BMS-986016 (relatlimab) in patients with metastatic uveal melanoma (um) (ca224-094), J Immunother Cancer 2020; 8 (Suppl 3):A1-A559, 430	Publikacja wykluczona z AKL na etapie selekcji pozycji bibliograficznych na podstawie analizy tytułów i abstraktów, ze względu na populację niespełniającą kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego tj. pacjentów z czerniakiem błony naczyniowej

3. Dotyczy opublikowanych przeglądów systematycznych

Odpowiedź: Przeprowadzono analizę i selekcję publikacji wymienionych w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP. Szczegóły tej analizy przedstawia poniższa tabela (Tabela 2).

Raport HTA złożony wraz z wnioskiem o refundację był aktualny na dzień jego złożenia, tj. 14 kwietnia 2023 roku. Trzy publikacje wymienione poniżej (Tabela 2), zostały zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym przeprowadzonym w ramach AKL złożonej wraz z wnioskiem o refundację, jednak żadna z nich nie spełniła kryteriów włączenia analizy. Z kolei przegląd systematyczny Boutros 2023⁶ został natomiast opublikowany i zaindeksowany w bazach informacji medycznej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, stąd nie było możliwości by uwzględnić go w AKL. Wnioski z publikacji Boutros 2023 są spójne z wnioskami z AKL oraz tymi przedstawionymi w pozostałych przeglądach systematycznych włączonych poprzednio do AKL. Do pracy Boutros włączono 18 randomizowanych badań klinicznych, w tym badanie rejestracyjne dla terapii złożonej NIV + REL (RELATIVITY-047). Wyniki metaanalizy wskazują, że terapie NIV + REL i NIV + IPI wykazują porównywalną skuteczność. W odniesieniu do bezpieczeństwa terapii, leczenie NIV + REL wiązało się z niższym ryzykiem wystąpienia TRAE ≥ 3 . stopnia w porównaniu z zastosowaniem NIV + IPI (Tabela 3). Przegląd wg skali AMSTAR II cechuje się krytycznie niską wiarygodnością.

Tabela 2.

Analiza publikacji wymienionych w piśmie OT.423.1.31.2023.3.KP (uwaga 3.)

Publikacja	Opis
Andrea Boutros, Enrica Teresa Tanda, Elena Croce, Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis, <i>European Journal of Cancer</i> 188 (2023) 64–79	Publikacja opisująca wyniki przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej, która została <u>opublikowana i zaindeksowana w bazach informacji medycznej po dacie złożenia wniosku refundacyjnego</u> tj. po 14 kwietnia 2023 roku* (data publikacji na stronie czasopisma: 24 kwietnia 2023 roku, data zaindeksowania w Embase: 15 czerwca 2023 roku).
Mees D. Egeler, Marieke van Leeuwen, Itske Fraterman, Common toxicities associated with immune checkpoint inhibitors and targeted therapy in the treatment of melanoma: A systematic scoping review, <i>Critical Reviews in Oncology / Hematology</i> 183 (2023) 103919 https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2023.103919	Publikacja wykluczona z AKL na etapie selekcji pozycji bibliograficznych na podstawie analizy tytułów i abstraktów, ze względu na populację niespełniającą kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego tj. pacjentów uprzednio leczonych i nieleczonych (brak wyników dla 1. linii leczenia)
Yan Li, Xueyan Liang, Huijuan Li, Comparative efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors for unresectable advanced melanoma: A systematic review and network meta-analysis, <i>International Immunopharmacology</i> 115 (2023) 109657, https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109657	Publikacja wykluczona z AKL, ujęta w tabeli 49. (pozycja nr 12 na stronie 113). Przyczyna wykluczenia: Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w terapii nieoperacyjnego zaawansowanego czerniaka (brak wyników dla 1. linii leczenia)

⁶ Boutros A, Tanda ET, Croce E, Catalano F, Ceppi M, Bruzzone M, Cecchi F, Arecco L, Fraguiglia M, Pronzato P, Genova C, Del Mastro L, Lambertini M, Spagnolo F. (2023) Activity and safety of first-line treatments for advanced melanoma: A network meta-analysis. *Eur J Cancer* 188:64–79.

Publikacja	Opis
Zhang, Y.; Yao, Q.; Pan, Y. Efficacy and Safety of PD-1/PD-L1 Checkpoint Inhibitors versus Anti-PD-1/PD-L1 Combined with Other Therapies for Tumors: A Systematic Review. <i>Cancers</i> 2023, 15, 682. https://doi.org/10.3390/cancers15030682	Publikacja wykluczona z AKL, ujęta w tabeli 49. (pozycja nr 19 na stronie 114). Przyczyna wykluczenia: Przegląd systematyczny dotyczący porównania terapii inhibitorami punktów kontrolnych w monoterapii i w skojarzeniu z innymi terapiami w leczeniu różnych nowotworów (brak wyników dla czerniaka)

* Data ostatniego przeszukania aktualizacyjnego w AKL: 13 kwietnia 2023 roku.

Tabela 3.
Opis przeglądu systematycznego Boutros 2023

Kryterium	Boutros 2023
Cel	Porównanie pośrednie terapii NIV + REL i NIV + IPI oraz innych schematów terapii w 1. linii leczenia zaawansowanego czerniaka
Populacja docelowa	Pacjenci z zaawansowanym nieoperacyjnym lub przerzutowym czerniakiem w 1. linii leczenia, niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1
Źródła informacji	PubMed (data przeszukania: 7 stycznia 2022)
Metodyka badań włączonych do przeglądu	Badania II–IV fazy
Oceniane interwencje	NIV + REL, NIV + IPI, IPI, anty-PD-1, atezolizumab + kobimetynib, inhibitory BRAF, inhibitory BRAF + MEK, dakarbazyna, inhibitory PD-(L)1 + BRAF + MEK
Liczba badań/liczba pacjentów	18 RCT / 9070
Punkty końcowe	PFS, ORR, TRAE ≥ 3 . stopnia
Wnioski	<ul style="list-style-type: none"> • Terapie NIV + REL i NIV + IPI charakteryzowały się zbliżoną skutecznością wyrażoną PFS (HR = 0,99 [95% CI 0,75; 1,31]) oraz ORR (RR = 0,99 [95% CI 0,78; 1,27]). Różnice nie były istotne statystycznie. • Leczenie skojarzone NIV + IPI wiązało się z najwyższym ryzykiem wystąpienia TRAE ≥ 3. stopnia spośród wszystkich analizowanych terapii. • Ryzyko wystąpienia TRAE ≥ 3. stopnia było niższe dla terapii NIV + REL niż dla terapii NIV + IPI (RR = 0,71 [95% CI 0,30; 1,67]).
AMSTAR2	Krytycznie niska

Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

4. Dotyczy dokumentu elektronicznego stanowiącego załącznik do analizy ekonomicznej

Odpowiedź: Dokument elektroniczny do analizy ekonomicznej nie został wcześniej załączony do wniosku refundacyjnego ze względu na ograniczenia wprowadzone w systemie SOLR obejmujące wielkość i rodzaj pliku (zawierającego makra). W związku z powyższym plik

obliczeniowy do analizy ekonomicznej zostanie przekazany drogą e-mailową na adres: sekretariat@aotm.gov.pl.

Możliwość modyfikacji ceny preparatu Opdualag znajduje się na zakładce 'Costs'.

5. Dotyczy dokumentu elektronicznego stanowiącego załącznik do analizy wpływu na budżet

Odpowiedź: Dokument elektroniczny do analizy wpływu na budżet nie został wcześniej załączony do wniosku refundacyjnego ze względu na ograniczenia wprowadzone w systemie SOLR obejmujące wielkość i rodzaj pliku (zawierającego makra). W związku z powyższym plik obliczeniowy do analizy wpływu na budżet zostanie przekazany drogą e-mailową na adres: sekretariat@aotm.gov.pl.

Arkusze kalkulacyjne analizy wpływu na budżet znajdują się w pliku obliczeniowym modelu ekonomicznego (*BIA Settings, BIA Calcs, BIA Results*).

Z poważaniem

Katarzyna Pawluczyk
Dyrektor ds. Market Access