

Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 28/2015
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji
z dnia 2 stycznia 2015 r.

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.11.2017
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

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. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

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:

Katarzyna Pawluczyk.....

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

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

Złożenie uwag w związku z upubliczniętym 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:

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),
- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 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 wiąże 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.

.....

.....

.....


.....

.....

.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

22.02.2018 

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 4.1.1 str. 31	<p>Uwaga Agencji:</p> <p><i>Analitycy Agencji zwrócili uwagę na fakt, iż w ramach predefiniowanych kryteriów włączenia badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie populacji pacjentów nie uwzględniono kryteriów włączenia względem zapisów w programie lekowym: stanu sprawności ECOG ≤1, braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego i jego objawów oraz wyników badań morfologicznych i biochemicznych.</i></p> <p>Należy zaznaczyć, iż w ramach definiowania populacji docelowej zgodnie ze schematem PICOS uwzględniono główne kryteria definiujące populację takie jak: 1 linia leczenia, zaawansowany czerniak skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV, jak również pacjenci z ekspresją PD-L1 poniżej 5%. W ramach definiowania populacji docelowej nie uwzględniono szczegółowo kryteriów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego. Kryteria kwalifikacji pacjentów do programu lekowego zostały szczegółowo przedstawione w analizie problemu decyzyjnego (Rozdział 3.3.5, str. 32-36).</p>
Rozdział 4.1.3.2 str. 34	<p>Uwaga Agencji:</p> <p><i>W badaniu Checkmate 067 okres obserwacji pacjentów był za krótki dla osiągnięcia mediany dla pierwszorzędownego punktu końcowego – przeżycia całkowitego w grupie NIWO+IPI. Nawet w najdłuższym okresie obserwacji tj. 35,7-38 mies. (Wolchok 2017) nie została osiągnięta mediana przeżycia całkowitego w populacji ogółem.</i></p> <p>Należy podkreślić, iż nie osiągnięcie mediany przeżycia całkowitego podczas długiego, 3-letniego okresu obserwacji oznacza, iż zastosowanie terapii skojarzonej (NIWO+IPI) jest skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym czerniakiem skóry lub błon śluzowych. Nieosiągnięcie mediany przeżycia całkowitego podczas 3-letniego okresu obserwacji oznacza, iż pacjenci nadal żyją (zgony nie wystąpiły u 50% uczestniczących w analizowanej próbie klinicznej).</p>
Rozdział 5.2.2. str. 48	<p>Uwaga Agencji:</p> <p><i>Obliczeń dla progowej ceny zbytu netto dla terapii skojarzonej nie przedstawiono. Z kolei przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia wartości progowej ceny zbytu netto produktu Opdivo przy przyjęciu założenia, że zmienną w koszcie terapii skojarzonej stanowi koszt NIWO, a cena IPI i pozostałych kosztów leczenia pozostaje bez zmian, były trudne do weryfikacji.</i></p> <p>W ramach uzupełnień analiz HTA pod kątem spełnienia wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia, w analizie ekonomicznej, w rozdziale 11.9, zaprezentowano wyniki dodatkowej analizy progowej dla terapii skojarzonej.</p> <p>W przypadku porównania niwolumab+ipilimumab vs niwolumab (w monoterapii) koszt NIWO występuje na obu ramionach modelu, stąd wyniki uzyskane w przeprowadzonej analizie progowej mogą wydawać się trudne do weryfikacji.</p>
Rozdział 5.3.4. str. 53	<p>Komentarz Wnioskodawcy do obliczeń własnych Agencji dot. porównania kosztów terapii skojarzonej NIWO+IPI vs PEMBRO:</p> <p>Wnioskodawca pragnie podkreślić, że wyniki obliczeń własnych Agencji „Koszt terapii NIWO+IPI vs PEMBRO do wystąpienia progresji” przedstawione w tabeli 30 (str. 53 Analizy weryfikacyjnej) należałoby interpretować mając na uwadze skuteczność obu interwencji, tj. wyłącznie z uwzględnieniem komentarzy analityków AOTMiT „czas do progresji dla NIWO+IPI jest dłuższy niż dla PEMBRO, co wskazuje na większe efekty kliniczne leczenia skojarzonego” oraz „obliczenia nie stanowią analizy minimalizacji kosztów, a jedynie zestawienie kosztów terapii NIWO+IPI oraz PEMBRO”. Analiza ograniczona jedynie do porównania kosztów obu interwencji byłaby uzasadniona w przypadku porównywalnej skuteczności terapii skojarzonej i pembrolizumabu, co dla populacji docelowej (z ekspresją PDL-1<5%).</p> <p>Dodatkowo w omawianych obliczeniach skrócenie horyzontu czasowego dla zestawienia kosztów obu terapii (do czasu do wystąpienia progresji choroby) istotnie zwiększa różnicę kosztów (na korzyść pembrolizumabu). Zgodnie ze wskazaniami ekspertów klinicznych uczestniczących w pracach nad raportem HTA w populacji BRAF(-) po otrzymaniu pembrolizumabu w I linii, w kolejnym rzucie leczenia aż [] pacjentów będzie leczonych ipilimumabem, a bez leczenia (chemioterapią bądź lekami immunomodulującymi) pozostanie jedynie [] chorych, podczas gdy dla ramienia terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab w II</p>

	linii żaden pacjent nie otrzyma ipilimumabu, a bez leczenia pozostanie ■■■ chorych. Również w populacji BRAF(+) istotnie większy odsetek pacjentów leczonych pembrolizumabem w kolejnej linii otrzyma kosztowne leczenie ipilimumabem bądź skojarzeniem inhibitorami BRAF+MEK w porównaniu z ramieniem NIWO+IPI ■■■■ Podsumowując, przy uwzględnieniu również kosztów, które mają miejsce po progresji choroby można spodziewać się znaczącego wzrostu wydatków płatnika publicznego w ramieniu pembrolizumabu.

* 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

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 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

* 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.