

Warszawa, 21.07.2022 r.

Pan Roman Topór-Mądry

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

Dotyczy: pisma z dnia 01.07.2022 r. znak OT.4231.29.2022.BK.2 ws. postępowania o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu dla produktu Opdivo (nivolumab) oraz Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego „B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”.

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo znak OT.4231.29.2022.BK.2, w sprawie uwag do analiz załączonych do wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych:

- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 4 ml;
- Opdivo, Nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1, fiol. 10 ml
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 10 ml
- Yervoy, Ipilimumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml, 1, fiol. 40 ml

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „**B.4. „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”**”, niniejszym przedstawiam odpowiedzi analityków HTA Consulting na uwagi zawarte w ww. piśmie wraz z odpowiednimi załącznikami.

I. Dotyczy wszystkich analiz:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia). (...) W związku z powyższym analizy nie spełniają następujących wymagań: § 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

Odp. Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie z refundowanymi w Polsce w ramach programu lekowego B.4 oraz katalogu C technologiami opcjonalnymi obejmującymi schematy:

- FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab/panitumumab,
- FOLFIRI + bewacyzumab,
- FOLFOX-4 + bewacyzumab,
- FOLFIRI + aflibercept,

- cetuksymab/panitumumab w monoterapii,
- triflurydyna/typiracyl,
- CAPOX (XELOX),
- fluoropirymidynę w monoterapii.

Wymienione powyżej schematy, takie jak FOLFOX/FOLFIRI + cetuksymab/panitumumab, FOLFIRI + bewacyzumab istotnie zgodnie z programem lekowym B.4 są w Polsce finansowane w 1. linii leczenia raka jelita grubego, a ich uwzględnienie w gronie komparatorów wynika z faktu, że w skład populacji docelowej wchodzi również podgrupa dotychczas nie leczona systemowo z powodu choroby rozsianej, gdyż:

- wg projektu programu lekowego dopuszczalne jest stosowanie schematu NIV + IPI *u pacjentów z nawrotem do 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii uzupełniającej zawierającej oksaliplatynę* – zapis ten oznacza, że do wnioskowanej interwencji będą też dopuszczeni pacjenci nieleczeni dotychczas z powodu choroby zaawansowanej, którzy jednak przeszli nieskuteczne leczenie operacyjne i chemioterapię uzupełniającą to leczenie – jest to grupa chorych, która wnioskowaną interwencję otrzyma w ramach 1. linii leczenia systemowego choroby zaawansowanej.

Komparator dla wnioskowanej interwencji został zatem zdefiniowany poprawnie i obejmuje przekrój refundowanych w Polsce terapii stanowiących aktualną praktykę wśród populacji docelowej.

W ramach analizy klinicznej (AKL) dokonano wszelkich starań, by ocenianą interwencję porównać z ww. komparatorami w sposób wiarygodny. W tym celu poszukiwano badań umożliwiających porównanie pośrednie lub bezpośrednie wnioskowanej interwencji z ww. komparatorami w populacji docelowej tj. wśród pacjentów z obecnością MSI-H/dMMR. W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych badań umożliwiających porównanie (pośrednie lub bezpośrednie) ocenianej interwencji względem ww. komparatorów w populacji docelowej tj. u pacjentów mCRC oraz obecną MSI-H/dMMR.

Jednocześnie podkreślić trzeba, że w AKL oprócz wyników porównania pośredniego z terapią standardową SoC [REDACTED]

[REDACTED] Porównania te cechują się jednak istotnym ograniczeniem, gdyż dla komparatorów możliwe było uwzględnienie wyłącznie badań przeprowadzonych na populacji ogólnej z mCRC, czyli niezależnie od obecności MSI-H/dMMR. W żadnym z badań nie podano odsetka pacjentów z MSI-H/dMMR, ale biorąc pod uwagę rozpowszechnienie MSI-H/dMMR można przyjąć, że pacjenci z populacji docelowej stanowili około 5%.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] a zatem w wariancie podstawowym analizy klinicznej oraz ekonomicznej uwzględniono dane cechujące się najlepszym dopasowaniem, a podejście takie można uznać za konserwatywne. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Ponadto należy podkreślić, że nie istnieje żaden wymóg, by przy definiowaniu komparatora złożonego z kilku terapii konieczne było wykazywanie „równorzędności jego składowych”, co potwierdzają także inne procesy oceny leków przeprowadzone przez AOTMiT. Wyraźnego zwrócenia uwagi w tym miejscu wymaga fakt, że komparator złożony, zdefiniowany jako „koszyk terapii” składający się ze schematów zarówno samej chemioterapii jak i leków celowanych dodanych do chemioterapii objętych refundacją w Polsce (FOLFOX/FOLFIRI +/- cetuksymab, FOLFOX/FOLFIRI +/- panitumumab, FOLFIRI + bewacyzumab) został zaakceptowany i uznany za zasadny w niedawno zakończonym procesie oceny leku Keytruda dla I linii mCRC z obecnością MSI-H/dMMR zarówno w Analizie Weryfikacyjnej¹ jak i Rekomendacji Prezesa AOTMiT². A oczywiście przy tym jest, że przy tak zdefiniowanym komparatorze nie jest możliwe wykazanie równorzędności pomiędzy samą chemioterapią a cechującą się wyższą skutecznością terapią ukierunkowaną molekularnie dodaną do tejże chemioterapii.

Podsumowując, zaprezentowane w raporcie HTA porównanie interwencji ocenianej względem terapii standardowej stanowi:

- **praktykę powszechnie stosowaną w wielu procesach oceny technologii medycznych prowadzonych przez AOTMiT oraz akceptowanych zarówno przez Radę Przejrzystości, jak i Prezesa AOTMiT (przykład: Keytruda w terapii I linii mCRC),**
- **najlepsze dostępne źródło informacji na temat względnej skuteczności schematu NIV + IPI względem komparatorów,**
- **ponadto podejście to ma charakter konserwatywny.**

¹ Analiza Weryfikacyjna nr OT.4231.22.2022

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/AWA/2022_06_23_WOT_AWA_Keytruda_raport_BIP_REO_PTR.pdf

² Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2022 z dnia 4 lipca 2022 roku

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/036/REK/2022_07_04_BP_Rekomendacja_nr_64_2022_Keytruda_publicacja_BIP_REO_PTR.pdf



2. *Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia).*

Odp. Analizy HTA są aktualne na dzień złożenia wniosku tj. opierają się o obwieszczenie z 21 października 2021 roku.

W dokumencie analizy wpływu na budżet (BIA) dwukrotnie w spisie referencji omyłkowo powołano się na nieaktualne obwieszczenia MZ, jednak w samej analizie i obliczeniach uwzględnione zostały właściwe dane. Powyższa pomyłka edytorska została skorygowana, a aktualny dokument BIA przekazano wraz z niniejszym pismem.

Wytyczne PTOK 2020³ są spójne z wytycznymi z 2015 r.⁴ oraz nowszymi wytycznymi zagranicznymi. W ramach analizy wytycznych nie zidentyfikowano żadnych nowych schematów terapeutycznych potencjalnie mogących mieć zastosowanie w populacji docelowej w stosunku do dotychczas opisywanych w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD). Poniżej, w Załączniku nr 1 omówiono najważniejsze zalecenia PTOK 2020 odnoszące się do wyboru postępowania terapeutycznego w mCRC. Podkreślić zatem trzeba, że wnioskowanie w raporcie HTA nie ulega zmianie, a informacje zawarte w APD należy traktować jako aktualne.

Rekomendacje finansowe opisane w APD pozostają w większości aktualne. Zmianie uległa jedynie informacja odnośnie rekomendacji SMC (w pierwotnej wersji APD opisana jako procedura „w toku”). W dniu 13 grudnia 2021 roku SMC opublikowało pozytywną⁵ rekomendację finansową dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipiliumumabem w mCRC z obecnością dMMR/MSI-H, którą uzasadniono wynikami badania II fazy CheckMate-142.

Odnosząc się do aktualności danych warto też wspomnieć o

II. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. *W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (w ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem), analiza ekonomiczna nie zawiera:*
 - a. *oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);*
 - b. *oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);*
 - c. *kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).*

Odp. Oszacowanie kosztu stosowania technologii wnioskowanej przedstawiono w tabeli 59 AE w wariancie z uwzględnieniem RSS oraz w tabeli 62 AE w wariancie bez uwzględnienia RSS.

Oszacowanie wskazanych współczynników (CUR, cena progowa względem CUR) przeprowadzono w oparciu o komparator uwzględniony w analizach, stanowiący agregat poszczególnych interwencji stosowanych w praktyce klinicznej. Uzasadnienie przyjętego podejścia przedstawiono we wcześniejszej części pisma.

³ http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_1_Wytyczne_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_u_chorych_na_raka_okreznicy_i_zagiecia_esiczo-odbytniczego_20200716.pdf

⁴ http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_04_Nowotwory_ukladu_pokarmowego_20151202.pdf

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6534/nivolumab-opdivo-final-november-2021-for-website.pdf>

W Rozporządzeniu wskazano na wymóg oszacowania urzędowej ceny zbytu, przy której koszt stosowania technologii wnioskowanej jest nie wyższy niż koszt stosowania technologii opcjonalnej. **Nie podano jednak precyzyjnej definicji „kosztu stosowania technologii”**. O ile w przypadku analizy minimalizacji kosztów można przyjąć, że koszt ten jest faktycznym wynikiem analizy, to w przypadku analizy kosztów-użyteczności (a więc metodyki zastosowanej w przedłożonej analizie) nie jest sprecyzowane m.in.:

- jakie kategorie kosztowe powinny być uwzględnione w ramach „kosztu stosowania technologii”,
- w jakim horyzoncie powinny być przeprowadzone oszacowania „kosztu stosowania technologii”,
- w jaki sposób koszty stosowania technologii powinny uwzględniać różnicę w efektach zdrowotnych.

Naturalnym wydaje się przyjęcie jako kosztów stosowania interwencji i komparatora **całkowitych wyników kosztowych uzyskanych w horyzoncie czasowym analizy**. Niemniej jednak, koszty te uwzględniają różnicę w efektach zdrowotnych między interwencją i komparatorem, a zatem **nie mogą być interpretowane w oderwaniu od wyniku zdrowotnego (QALY)**, gdyż byłoby to podejście wewnątrznie sprzeczne:

- z jednej strony uwzględniałoby ono wyższość interwencji nad komparatorem (zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego) i wpływ tej wyższości na koszty, np. poprzez wydłużenie przeżycia,
- z drugiej strony zrównywałoby ono koszty terapii w sposób, który jest właściwy dla analizy minimalizacji kosztów, a zatem w sytuacji stwierdzenia braku różnic między porównywanymi technologiami.

W konsekwencji, w przypadku analizy kosztów-użyteczności jako koszt stosowania technologii powinien zostać przyjęty koszt uzyskania określonego efektu zdrowotnego, w tym przypadku powinien być to zatem **koszt stosowania technologii pozwalający na uzyskanie roku życia w pełnym zdrowiu (co jest jednocześnie interpretacją współczynnika CUR)**.

Ewentualne inne podejście do oszacowania kosztów stosowania technologii polegające na prostym oszacowaniu kosztu interwencji i komparatora w ustalonym horyzoncie czasowym, z pominięciem uzyskanego efektu zdrowotnego, byłoby właściwe jedynie w przypadku analizy minimalizacji kosztów. Dla porównania NIV + IPI vs SoC ocenę przeprowadzono metodą kosztów-użyteczności, biorąc pod uwagę wyniki przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej porównania pośredniego metodami zestawienia jakościowego oraz [REDACTED],

[REDACTED] Pomimo niepewności związanych z ograniczeniami przyjętej metody porównania, różnice w efektach leczenia są na tyle duże, że przewaga NIV + IPI nad komparatorami w populacji docelowej nie budzi wątpliwości. W przypadku NIV + IPI 24-miesięczne przeżycie całkowite i przeżycie wolne od progresji wyniosły odpowiednio 75% i 63%, podczas gdy w przypadku SoC nie przekraczały odpowiednio [REDACTED]. W świetle wykazanej przewagi wybór techniki analitycznej jest zgodny z Wytocznymi AOTMiT wskazującymi, że: „analiza ekonomiczna standardowo powinna składać się z analizy użyteczności kosztów lub analizy efektywności kosztów”, natomiast „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana, jeśli istniejące dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (efektywność porównywanych technologii medycznych) są terapeutycznie równorzędne”. Ocena kosztów stosowania porównywanych interwencji powinna być prowadzona zgodnie z przyjętą techniką analityczną, nie zaś w oderwaniu od niej.

Podsumowując powyższą argumentację, można wnioskować, że przedstawienie cen, przy których współczynniki CUR dla NIV + IPI i SoC są sobie równe stanowi spełnienie wymogu przedstawionego w §5. ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia, przyjmując interpretację „kosztu stosowania technologii” właściwą dla analizy kosztów-użyteczności, tj. jako **kosztu stosowania technologii pozwalającego na uzyskanie roku życia w pełnym zdrowiu.**

III. Wskazanie źródeł danych:

4. *Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia).*

Odp. Do niniejszego pisma załączono wskazane w piśmie nr OT.4231.29.2022.BK.2 dokumenty:

[Redacted content]

Ponadto, w związku z faktem, że w lipcu br. ukazała się pozytywna rekomendacja dla innego preparatu o analogicznym mechanizmie działania (Keytruda) w populacji pacjentów z mCRC oraz obecnością MSI-H i dMMR w pierwszej linii zaawansowanego w załączeniu do niniejszego pisma przekazuję również krótkie porównawcze zestawienie najważniejszych informacji o obu technologiach tj. Keytruda vs Opdivo + Yervoy.

Mam nadzieję, iż przedłożone uzupełnienia pozwolą Państwu na przejrzystą i obiektywną ocenę wnioskowanego programu lekowego.

Z wyrazami szacunku,

Katarzyna Pawluczyk
Dyrektor ds. Market Access