

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	<wypełnia analityk>
<b>Tytuł:</b>	<wypełnia analityk>

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. 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 AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

**Antoni Żarski, Dyrektor ds. Market Access, Bristol-Myers Squibb Polska sp. z o.o.**

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

**AOTMiT-OT-4351-52/2015**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego: .....
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....
- Złożenie uwag w związku z upublicznięnym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu .....

<sup>1</sup> 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.)

<sup>2</sup> 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.)

<sup>3</sup> 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.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

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 pożyciu<sup>5</sup>:

**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.

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

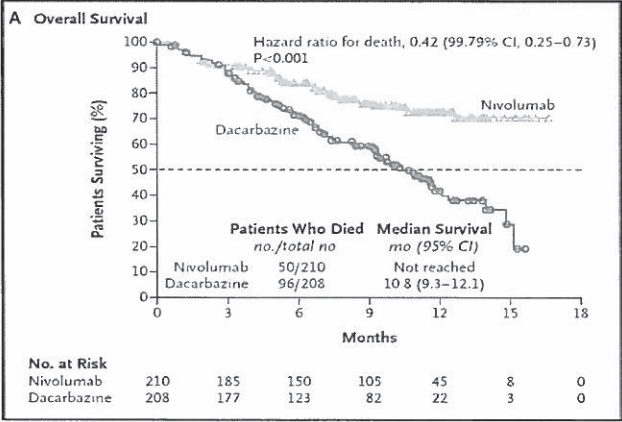
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DKl** ... 05.01.2016 ... 

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić



## Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

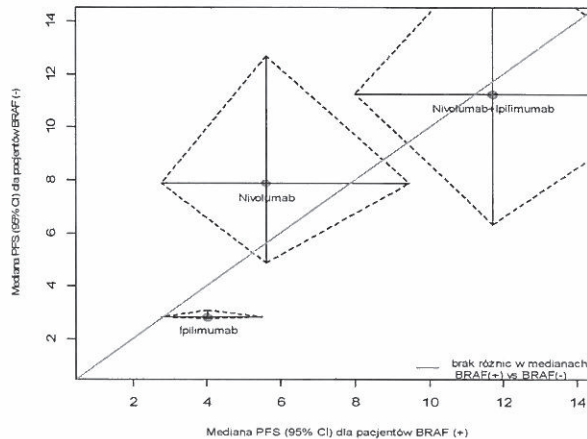
Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi															
<p>Rozdział 4.1.3.2 str. 32-33 („Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków”)</p>	<p><i>Komentarz analityków AOTMiT dotyczący dodatkowych ograniczeń zidentyfikowanych przez analityków Agencji w zakresie badania Robert 2014, prowadzący do wniosku, iż wiarygodność wyników badania Robert 2014 należy uznać za ograniczoną:</i></p> <p><u>Uwaga do komentarza:</u></p> <p>Badanie <i>Robert 2014</i> zostało przerwane 2 miesiące przed jego planowanym zakończeniem z powodu zaobserwowanych <b>znaczących korzyści z zastosowania niwolumabu</b>. W przypadku pacjentów z zaawansowanym nowotworem, zmiana sposobu leczenia, które nie jest skuteczne w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów na skuteczną terapię jest <b>etycznie uzasadniona</b>.</p>  <p>Po wystąpieniu <b>istotnej różnicy w przeżyciu całkowitym</b> wśród chorych leczonych niwolumabem (NIVO) zdecydowano o odśpieniu badania i umożliwieniu pacjentom zmiany nieskutecznej terapii dakarbazyną (DTIC) na niwolumab. W związku z powyższym należy stwierdzić, że <b>zmiana długości leczenia potencjalnie przeszacowuje efekt zdrowotny stosowania DTIC, bez wpływu na efekt zdrowotny dla NIVO</b>.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że badanie <i>Robert 2014</i> pod względem <b>metodologicznym reprezentuje najwyższy poziom dowodów naukowych</b> (randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie III fazy porównujące bezpośrednio niwolumab z dakarbazyną u wcześniej nieleczonych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem) a skrócenie badania po <b>zaobserwowaniu znaczących korzyści z zastosowania niwolumabu</b> uzasadnione było względami etycznymi, <u>nie jest zasadne ograniczanie wiarygodności danych uzyskanych z tego badania</u>.</p> <p>Dodatkowo, na korzyść niwolumabu przemawia szeroki program badań klinicznych obejmujący 815 pacjentów w jednym badaniu fazy I i trzech badaniach fazy III ogółem. We wszystkich badaniach stosowany był spójny schemat dawkowania.</p> <table border="1" data-bbox="504 1682 1289 1989"> <thead> <tr> <th></th> <th>faza I</th> <th>faza II</th> <th>faza III</th> <th>SUMA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba chorych leczona niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tyg</td> <td>17 (CA209-003)<sup>1</sup></td> <td></td> <td>798 CA209-056<sup>2</sup> (n=210) CA209-067<sup>1</sup> (n=316) CA209-037<sup>1</sup> (n=272)</td> <td>815</td> </tr> <tr> <td>Liczba chorych leczona pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg co 3 tyg</td> <td>140 (Keynote-001)<sup>5</sup></td> <td>180 (Keynote-002)<sup>1</sup></td> <td>0</td> <td>320</td> </tr> </tbody> </table>		faza I	faza II	faza III	SUMA	Liczba chorych leczona niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tyg	17 (CA209-003) <sup>1</sup>		798 CA209-056 <sup>2</sup> (n=210) CA209-067 <sup>1</sup> (n=316) CA209-037 <sup>1</sup> (n=272)	815	Liczba chorych leczona pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg co 3 tyg	140 (Keynote-001) <sup>5</sup>	180 (Keynote-002) <sup>1</sup>	0	320
	faza I	faza II	faza III	SUMA												
Liczba chorych leczona niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tyg	17 (CA209-003) <sup>1</sup>		798 CA209-056 <sup>2</sup> (n=210) CA209-067 <sup>1</sup> (n=316) CA209-037 <sup>1</sup> (n=272)	815												
Liczba chorych leczona pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg co 3 tyg	140 (Keynote-001) <sup>5</sup>	180 (Keynote-002) <sup>1</sup>	0	320												

Rozdział 4.1.4  
str. 33-34  
(„Dodatkowe  
ograniczenia  
zidentyfikowane  
przez  
analityków”)

Komentarz analityków dotyczący zasadności wnioskowania nt skuteczności niwolumabu w populacji chorych z mutacją BRAF. (...) „pomimo szerokiej i wnikliwej analizy wpływu mutacji BRAF na rokowanie pacjentów i skuteczność leczenia niwolumabem i dakarbazyną, odnalezione dowody są słabej jakości nie pozwalają jednoznacznie stwierdzić, że owa mutacja nie ma wpływu na oceniane aspekty kliniczne, a tym samym że populacje uwzględnione w porównaniach pośrednich są do siebie wystarczająco podobne. Stanowi to istotne ograniczenie analizy NIVO vs WEM i NIVO vs DBF, potencjalnie obniżające jego wiarygodność.”

Uwagi do komentarza:

Metodologiczna możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego niwolumabu z wemurafenibem (WEM) oraz dabrafenibem (DBF) w oparciu o badania kliniczne obejmujące heterogeniczne populacje chorych (pacjenci BRAF (-) oraz BRAF (+)) została poprzedzona wnikliwą „Analizą czynników prognostycznych oraz predykcyjnych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w zależności od obecności mutacji w genie BRAF”.



Mediana PFS: BRAF(-) vs BRAF(+); Larkin 2015/CheckMate 067)

Zasadność przyjętej metodologii oraz wnioskowania przedstawionego w powyższej analizie została **poparta przez ekspertów klinicznych**. W opinii ekspertów:

„Niwolumab jest korzystną opcją terapeutyczną, u chorych z czerniakiem skóry, niezależnie od mutacji BRAF”.

„Przyjęte w analizie podejście w kontekście braku randomizowanych badań klinicznych porównujących bezpośrednio skuteczność niwolumabu z dakarbazyną oraz niwolumabu i wemurafenibu w pierwszej linii leczenia chorych na czerniaka z mutacją BRAF jest uzasadnione i w pełni akceptowalne”.

W związku z powyższym można wnioskować o **zasadności metodologii porównania pośredniego NIVO vs WEM oraz DBF przez wspólną grupę referencyjną (DTIC)**, w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, bez względu na obecność mutacji w genie BRAF.

W populacji BRAF (+) monoterapia niwolumabem jest dominująca nad wemurafenibem i dabrafenibem (skuteczniejsza i tańsza).

Rozdział 5.1.1  
str. 43; (akapit:  
„Komentarz  
analityków  
AOTMiT”)

Uwaga dotycząca komentarza analityków AOTMiT sugerujących, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy odstąpiono od uwzględnienia skuteczności ipilimumabu zastosowanego w 2. linii po dakarbazynie, wemurafenibie oraz dabrafenibie zastosowanych w 1. linii.

Rozdział 5.3.1  
str. 48  
(cały rozdział)

Uwagi do komentarza:

**Opracowany model uwzględnia zarówno koszty terapii ipilimumabem, jak i skuteczność ipilimumabu stosowanego w 2.linii leczenia chorych z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu terapii 1.linii.**

Rozdział 5.4  
str. 51  
(wiersze 4-7  
w akapicie 2.)

a) NIVO vs DTIC

Przeżycie całkowite u pacjentów leczonych DTIC zostało wyznaczone w oparciu o wyniki badania CA209-066. W badaniu CA209-066 przeżycie całkowite uwzględniało



przeżycie całkowite zarówno przed progresją, jak i po progresji (*"OS will be followed continuously while subjects are on the study drug and every 3 months via in-person or phone contact after subjects discontinue the study drug."*; na podstawie [1]). W rzeczonym suplemencie podano informację, że u 39,9% pacjentów zastosowano immunoterapię (w tym u 38% stosowano IPI) po DTIC.

W związku z powyższym wyniki badania CA209-066 w zakresie przeżycia całkowitego uwzględniały wpływ immunoterapii zastosowanej po DTIC, w 2. linii leczenia. Zatem krzywe Kaplana-Meiera przeżycia całkowitego dla DTIC, które to krzywe posłużyły modelowaniu przeżycia całkowitego w modelu dla DTIC uwzględniały skuteczność immunoterapii (w tym IPI) zastosowanych po DTIC. Wobec powyższego całkowicie zasadne było uwzględnienie kosztów IPI po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem DTIC.

Powyższe podejście do modelowania jest ponadto zgodne z wynikami badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby analiz wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem chorych z czerniakiem w Polsce. W analizie ekonomicznej przyjęto, że u 54% pacjentów leczonych DTIC (w 1. linii) w kolejnej linii zastosowany zostanie IPI. W związku z przyjęciem, że model powinien jak najdokładniej odwzorowywać polskie realia, bardzo ważne było uwzględnienie wyników badania ankietowego dostarczającego wiarygodnych danych na temat polskiej praktyki klinicznej. Przyjęty odsetek jest nieznacznie wyższy od odsetka stosującego immunoterapię w kolejnej linii leczenia w badaniu CA209-066 (39,9%), co nie powinno przekładać się istotnie na wiarygodność oszacowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu DTIC. Testowane w wariantach 12-14 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej alternatywne krzywe przeżycia całkowitego dla DTIC nie wiązały się z istotną zmianą wyników analizy ekonomicznej dla porównania NIVO (niwolumab) vs DTIC.

Wobec powyższego nie jest również zasadne stwierdzenie, że w analizie ekonomicznej zawyżono relację kosztów do efektów w ramieniu DTIC, co miałyby wpłynąć na zaniżenie wartości ICUR dla porównania NIVO vs DTIC.

#### b) NIVO vs DBF

W badaniu BRAK-3 oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo dabrafenibu (DBF) z DTIC, w kolejnej linii leczenia (po niepowodzeniu DBF) IPI stosowany był u 28,7% pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby (25 pacjentów spośród 87 ze stwierdzoną progresją choroby). W związku z powyższym wyniki badania BRAK-3 w zakresie przeżycia całkowitego uwzględniały wpływ immunoterapii zastosowanej po DBF w kolejnej linii leczenia.

W oparciu o wyniki badania ankietowego wśród pięciu polskich ekspertów klinicznych w analizie ekonomicznej przyjęto, że u 38% pacjentów leczonych DBF w kolejnej linii zastosowany zostanie IPI. Przyjęty odsetek jest nieznacznie wyższy od odsetka stosującego immunoterapię w kolejnej linii leczenia w badaniu BREAK-3 (28,7%; na podstawie [2]), co nie powinno przekładać się istotnie na wiarygodność oszacowanej liczby lat życia skorygowanych o jakość przy zastosowaniu DBF. Testowane w wariantach 30 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej alternatywne krzywe przeżycia całkowitego dla DBF nie wiązały się z istotną zmianą wyników analizy ekonomicznej dla porównania NIVO vs DBF.

Wobec powyższego nie jest zasadne stwierdzenie, że w analizie ekonomicznej zawyżono relację kosztów do efektów w ramieniu DBF, co miałyby wpłynąć na zaniżenie wartości ICUR dla porównania NIVO vs DBF.

#### c) NIVO vs WEM

W badaniach klinicznych włączonych do analizy klinicznej oceniających skuteczność i bezpieczeństwo wemurafenibu (WEM) nie odnaleziono danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących IPI w kolejnej linii leczenia (po niepowodzeniu terapii WEM). Jednak analiza wizualna krzywych przeżycia przyjętych w modelu (możliwa do przeprowadzenia z wykorzystaniem wykresu 6, str. 36 analizy ekonomicznej) sugeruje, że modelowane przeżycie całkowite jest bardzo zbliżone pomiędzy WEM i DBF. W związku ze zbliżonym przeżyciem całkowitym oraz przeżyciem bez progresji dla WEM i DBF zasadne było przyjęcie założeń dotyczących terapii stosowanych po niepowodzeniu WEM identycznych jak w przypadku DBF.

Testowane w wariantach 29 analizy wrażliwości analizy ekonomicznej alternatywne krzywe przeżycia całkowitego dla WEM nie wiązały się z istotną zmianą wyników



analizy ekonomicznej dla porównania NIVO vs WEM. Wobec powyższego nie jest zasadne stwierdzenie, że w analizie ekonomicznej zawyżono relację kosztów do efektów w ramieniu WEM, co miało wpłynąć na zaniżenie wartości ICUR dla porównania NIVO vs WEM.

[1] Supplement to: Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015;372:320-30

[2] Hauschild A. et al. An update on BREAK -3, a phase III, randomized trial dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E positive mutation metastatic melanoma (MM). Abstrakt konferencyjny ASCO 2013).

*Uwaga dotycząca komentarzy analityków AOTMiT sugerujących, że w analizie ekonomicznej wnioskodawcy niezasadnie odstąpiono od uwzględnienia kosztu ipilimumabu w 2. linii po niwolumabie zastosowanym w 1. linii.  
(...)Nie zidentyfikowano również ograniczeń formalnych, które wskazywałyby na niemożliwość stosowania ipilimumabu po niwolumabie.*

Uwagi do komentarza:

W analizie ekonomicznej, modelowanie przebiegu życia chorego z zaawansowanym czerniakiem oparto na wynikach badania ankietowego (pięciu polskich ekspertów klinicznych) dostarczającego wiarygodnych danych na temat polskiej praktyki klinicznej. Wyniki badania ankietowego odzwierciedlają aktualną praktykę kliniczną, jak również wyznaczają prognozę zmian w praktyce klinicznej wynikających z wprowadzenia wnioskowanego programu lekowego dla niwolumabu. Eksperci jednogłośnie stwierdzili, że po niepowodzeniu leczenia niwolumabem nie będzie miało miejsca stosowanie ipilimumabu. Powyższe wynika z faktu, że **stosowanie immunoterapii (IPI) po niwolumabie (NIVO) nie znajduje uzasadnienia klinicznego, tj. brak jest racjonalnych przesłanek pozwalających przyjąć, że zastosowanie IPI po wcześniejszej immunoterapii (w tym przypadku NIVO) przyniesie istotne korzyści w wynikach zdrowotnych.**

Rozdział 5.1.1 str. 43; (akapit: „Komentarz analityków AOTMiT”)

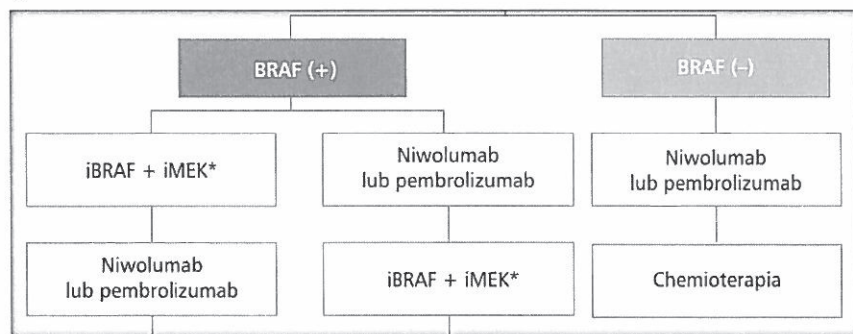
Ważne potwierdzenie niezasadności stosowania ipilimumabu po uprzednio stosowanej immunoterapii znajduje się w najnowszych wytycznych postępowania w diagnostyce i leczeniu czerniaka skóry w 2016 roku [3]. Zalecenia zostały załączone do niniejszego formularza zgłaszania uwag do Analizy Weryfikacyjnej.

Rozdział 5.3.1 str. 48 (cały rozdział)

Według zapisów zaleceń: „**ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anti-PD-1), zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anti-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) w monoterapii**”.

Rozdział 5.4 str. 51 (wiersze 4-7 w akapicie 2.)

Podawanie ipilimumabu nie jest również zalecane w kolejnej linii leczenia w sytuacji, gdy pacjent uprzednio leczony był z zastosowaniem immunoterapii (Rycina 3, str. 52 zaleceń).



**Jak wskazano wyżej, nie istniały przesłanki, pozwalające racjonalnie przyjąć, że w polskiej praktyce klinicznej po niepowodzeniu NIVO stosowany będzie IPI. W związku z powyższym zasadne było odstąpienie od uwzględnienia kosztów aktywnej terapii następującej po niepowodzeniu leczenia NIVO.**

Należy również podkreślić, iż w Analizie Weryfikacyjnej Agencji dla produkty leczniczego Keytruda® (pembrolizumab) ocenianego w tym samym wskazaniu, analogiczna uwaga Agencji dotycząca sekwencyjności leczenia nie miała miejsca (w analizie ekonomicznej dla pembrolizumabu przyjęto, że po niepowodzeniu leczenia każdy pacjent przejdzie na leczenie w rodzaju opieki paliatywnej) [4].



	<p>[3] Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku; autorzy: Piotr Rutkowski, Piotr J. Wysocki, Anna Nasierowska-Guttmejer, Jacek Fijuth, Ewa Kalinka-Warzocho, Tomasz Świtaj, Arkadiusz Jeziorski, Milena Szacht, Wojciech Zegarski, Wojciech M. Wysocki, Lidia Rudnicka, Witold Owczarek, Maciej Krzakowski).</p> <p>[4] Analiza weryfikacyjna Nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015.</p>
<p>Rozdział 5.3.4. str. 39-50 (cały rozdział „Obliczenia własne Agencji”)</p>	<p><i>Uwagi dotyczące obliczeń własnych Agencji dla porównania NIVO vs DTIC oraz NIVO vs WEM.</i></p> <p>Analitycy AOTMiT uznali za:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezasadne uwzględnienie w modelu kosztu ipilimumabu (IPI) zastosowanego w 2. linii leczenia po dakarbazynie (DTIC), wemurafenibie (WEM) oraz dabrafenibie (DBF) zastosowanych w 1. linii, przy jednoczesnym nie uwzględnieniu skuteczności ipilimumabu w ramach 2. linii leczenia;</li> <li>niezasadnie odstępianie od uwzględnienia kosztu ipilimumabu w 2. linii po niwolumabie zastosowanym w 1. linii.</li> </ul> <p>W świetle powyższych wątpliwości analitycy AOTMiT przeprowadzili obliczenia własne dla porównań NIVO vs DTIC oraz NIVO vs WEM, przyjmując zerowe koszty leczenia w ramach 2. linii leczenia, argumentując, że poczynione założenia niwelują niezasadnie w opinii analityków odstępianie od uwzględnienia kosztu IPI w 2. linii po NIVO zastosowanym w 1. linii.</p> <p><u>Uwagi do komentarza:</u></p> <p>Jak wykazano we wcześniejszych uwagach do komentarzy, przyjęte w modelu założenia dotyczące sekwencyjności leczenia w modelu były <u>poprawne i uzasadnione w świetle polskiej praktyki klinicznej, wyników badań klinicznych, jak i aktualnych zasad postępowania w diagnostyce i leczeniu czerniaka skóry w 2016 roku</u> [3]. <b>W związku z powyższym nie jest zasadne uwzględnienie wyników obliczeń własnych Agencji w ocenie opłacalności niwolumabu.</b></p> <p><b>Należy również stwierdzić, że obliczenia własne Agencji nie spełniają Wymagań minimalnych ani Wytycznych AOTMiT, gdyż:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poczynione założenia nie są zgodne z polską praktyką kliniczną w zakresie 2. linii leczenia, co sprawia, że modelowanie nie odzwierciedla realiów, lecz odpowiada pewnej hipotetycznej, mało prawdopodobnej sytuacji;</li> <li>horyzont czasowy dla kosztów (tylko 1. linia leczenia) jest inny niż horyzont czasowy dla wyników zdrowotnych (1. i kolejne linie leczenia).</li> </ul> <p><b>W związku z powyższym należy uznać, że obliczenia własne Agencji przedstawiają jedynie szacunkowe wyniki w celach orientacyjnych i stanowić mogą jedynie dodatkowy wariant analizy wrażliwości.</b></p>
<p>Rozdział 5.4 str. 51</p>	<p><i>Komentarz analityka Agencji: Interpretując wyniki analizy ekonomicznej należy pamiętać, że – za wyjątkiem dakarbazyny – porównań dokonano z drogimi lub nieefektywnymi-kosztowo terapiami. Wnioskowanie o efektywności kosztowej na podstawie porównania z terapią kosztowo-nieefektywną jest wątpliwe.</i></p> <p><u>Uwagi do komentarza:</u></p> <p>W analizie ekonomicznej uwzględniono technologie opcjonalne zdecydowanie najczęściej stosowane w aktualnej polskiej praktyce klinicznej: dakarbazyna w 1. linii leczenia w populacji chorych z BRAF(-), wemurafenib oraz dabrafenib w 1. linii leczenia w populacji chorych z BRAF(+) oraz ipilimumab w ramach 2. linii leczenia. <b>Zbiór technologii opcjonalnych przyjęto zgodnie z Wymaganiami minimalnymi oraz Wytycznymi AOTMiT. Terapie nieefektywne kosztowo, o których mowa w komentarzu, stanowią aktualną, finansowaną ze środków publicznych, praktykę kliniczną.</b></p> <p>Należy zaznaczyć, że w analizie ekonomicznej przedstawiono wyniki dla dodatkowego porównania, z „komparatorem uśrednionym”, uwzględniając łączną populację pacjentów z BRAF(+) i BRAF(-). <b>W porównaniu z „komparatorem uśrednionym” niwolumab jest opłacalną technologią medyczną.</b> „Komparator uśredniony” uwzględniając dakarbazynę uwzględnia komparator efektywny kosztowo w ocenie analityków Agencji.</p>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w

przypadku uwag ogólnych.

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### b. Uwagi do analizy ekonomicznej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* 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

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

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

### d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

<sup>6</sup> 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.