



Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji

Odpowiedź na pismo OT.423.1.7.2024.5.KP z dnia 29 lutego 2024 r.

Warszawa, marzec 2024

Autorzy

[REDACTED]

Konsultanci

[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel/fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

W nawiązaniu do pisma AOTMiT o sygnaturze OT.423.1.7.2024.5.KP z dnia 29 lutego 2024 r. poniżej przedstawiamy odpowiedzi i wyjaśnienia odnośnie do uwag w nim zawartych.

Ad.I.

1. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:

- a. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2 Rozporządzenia). W szczególności, w AE wnioskodawcy założono możliwość ponownej terapii za pomocą leków anti-PD-1, pacjentów u których w ramach leczenia czerniaka w stadium IIB i IIC, zastosowano adjuwantowe leczenie pembrolizumabem. Zgodnie z zapisami wnioskowanego PL, nie jest to możliwe. Odpowiedni zapis, umożliwiający ponowne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anti-PD-1 (pkt 1.1 wnioskowanego PL), obejmuje jedynie pacjentów wcześniej leczonych w stadium zaawansowanym i brzmi: „ii. nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem).*

Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anti-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.” W związku z powyższym, w podstawowym wariantcie oszacowań AE wnioskodawcy nie powinno być uwzględnione to założenie.

Dodatkowo w AE wnioskodawcy powołano się na dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia aktualne go na dzień 16.10.2013 r. Należy zwrócić uwagę, iż na dzień składania wniosku, opublikowane było Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2023 r. Prosimy o weryfikację danych w AE na podstawie aktualnego na dzień złożenia wniosku obwieszczenia.

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że zapisy aktualnie obowiązującego PL B.59 nie wykluczają możliwości zastosowania leczenia adjuwantowego immunoterapią w przypadku nawrotu choroby w stadium resekcyjnym oraz zastosowania leczenia systemowego immunoterapią w przypadku nawrotu nieresekcyjnego. Potwierdzają to eksperci kliniczni, którzy byli ankietowani przez wnioskodawcę.

Dodatkowo, zwracamy uwagę, że zapisy proponowanego PL zostały opracowane w oparciu o obowiązujący w chwili składania wniosku PL B.59, którego treść nie adresowała zagadnienia stosowania leczenia adjuwantowego immunoterapią pacjentów z czerniakiem stopnia IIB i IIC. Tym samym zmiany wprowadzone w momencie tworzenia projektu programu lekowego, rozszerzające możliwość stosowania leczenia uzupełniającego pembrolizumabem o pacjentów z czerniakiem stopnia IIB-C, mogły doprowadzić do problemów interpretacyjnych.

Pragniemy zaznaczyć, że intencją wnioskodawcy nie jest ograniczenie możliwości stosowania kolejnych terapii dostępnych w programie B.59, w przypadku nawrotu choroby u pacjentów po leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu IIB-C. Zdaniem wnioskodawcy dostępność do leczenia u tych pacjentów w przypadku nawrotu choroby nie powinna być mniejsza od

możliwości jakie w tym momencie oferuje program B.59 pacjentom po leczeniu adjuwantowym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych (stopień III).

Dodatkowo pragniemy podkreślić, że od 1.04.2024 zaczną obowiązywać nowe zapisy PL B.59, które w jednoznaczny sposób stanowią, że „za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego”. Mając na uwadze powyższe, wnioskodawca wystosował pismo do MZ wyjaśniające powstanie niespójności interpretacyjnej oraz wskazujące na brak intencji ograniczania możliwości stosowania kolejnych terapii dostępnych w programie B.59, w przypadku nawrotu choroby u pacjentów po leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu IIB-C pembrolizumabem. Dodatkowo w piśmie wnioskodawca wskazał na konieczność dostosowania brzmienia proponowanego programu lekowego do zapisów nowego (obowiązującego od 01.04.2024 r.) PL B.59.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że leczenie adjuwantowe nie ma charakteru systemowego - jest leczeniem uzupełniającym do leczenia chirurgicznego. Nie jest logicznym i uzasadnionym klinicznie odmawiać pacjentom dostępu do terapii adjuwantowej w przypadku wznowy miejscowej (podobnie jak nielogicznym jest odmówienie im dostępu do leczenia chirurgicznego). Jednakże z uwagi na niepewności interpretacyjne zapisów programu oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji przygotowano scenariusz analizy wrażliwości, w którym uwzględniono brak możliwości podania leczenia adjuwantowego w nawrocie miejscowym choroby. Zwracamy uwagę, że scenariusz ten powoduje obniżenie ICER. Jednocześnie wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji zaktualizowano dokumenty ekonomiczne (CUA i BIA) w zakresie cen leków do aktualnych na dzień 18.04.2024 regulacji prawnych i danych NFZ.

2. Analiza kliniczna:

- a. *AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie uwzględniono następujących publikacji:*

Sheng F., Yan Y., Zeng B. et al., Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors and targeted therapies in resected melanoma: a systematic review and network meta-analysis, Front. Pharmacol. 14:1284240. doi: 10.3389/fphar.2023.1284240.

Odpowiedź:

Powyżej wymieniony przegląd systematyczny nie dotyczy wnioskowanej populacji. W przypadku pembrolizumabu, w przeglądzie uwzględniono badania, do których rekrutowano pacjentów z czerniakiem w stadium IIB-C (badanie KEYNOTE-716), III (badanie KEYNOTE-054) jak i IV (badanie SWOG S1404 – pacjenci z czerniakiem w stadium III i IV). Wyniki przedstawiono łącznie dla wszystkich badań, tj. pembrolizumab oceniany we wszystkich włączonych badaniach porównano vs uwzględnione w przeglądzie komparatory (w przypadku komparatorów, również większość uwzględnionych badań dotyczyła innej populacji niż wnioskowana). Podsumowując, wnioski przedstawione w przeglądzie Sheng 2023, nie dotyczą pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów (nie

przedstawiają wyników wyłącznie dla wnioskowanej populacji), w związku z czym nie można ich wykorzystać w ramach porównania z wynikami przeprowadzonej analizy.

- b. *AKL wnioskodawcy nie zawiera wskazania wszystkich badań spełniających kryteria włączenia (§ 4. ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia); W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy nie poddano analizie następującej publikacji:*

Shah M., Shafi S., Kendra K.L., Real-world comparison between 6 weeks versus 3 weeks adjuvant pembrolizumab in high-risk stage IIB-IIID cutaneous malignant melanoma: Experience from an academic cancer center, Journal of Clinical Oncology,

https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9545

Odpowiedź:

Powyżej wymienione źródło stanowi abstrakt konferencyjny, abstrakty konferencyjne stanowiły kryterium wykluczenia z przeglądu badań z zakresu efektywności praktycznej. Ponadto, w badaniu uwzględniono szerszą populację niż wnioskowana. W badaniu uwzględniono pacjentów z resekowanym czerniakiem w stadium IIB-IIID. Większość włączonych pacjentów, stanowili pacjenci z czerniakiem w stadium III, tj. jedynie 10% pacjentów stanowili pacjenci z czerniakiem w stadium IIB-C. Wyniki raportowano łącznie dla wszystkich pacjentów uwzględnionych w badaniu.

- c. *AKL wnioskodawcy nie zawiera przeglądu, spełniającego kryteria zgodności, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia); W szczególności, wnioskowane wskazanie obejmuje m.in. pacjentów z czerniakiem błon śluzowych (pkt 1.2, ppkt 1 wnioskowanego PL). W badaniu klinicznym KEYNOTE-716 występowanie czerniaka błon śluzowych stanowiło kryterium wyłączenia. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono żadnych innych dowodów naukowych, dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii medycznej u pacjentów z czerniakiem błon śluzowych. W ramach uzupełnień, proszę o przedstawienie dowodów lub uzasadnienia dla uwzględnienia w PL, powyżej omawianej populacji.*

Odpowiedź:

Informujemy, że brak jest dowodów pochodzących z RCT dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii w populacji pacjentów z czerniakiem błon śluzowych w stadium zaawansowania IIB-C. Podobna sytuacja dotyczy populacji pacjentów z czerniakiem błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych (po całkowitej resekcji), w której wnioskowana technologia jest refundowana jako leczenia adjuwantowe. Historycznie populacja pacjentów z czerniakiem błon śluzowych z zajęciem węzłów chłonnych (po całkowitej resekcji) została włączona do refundacji przez MZ na wniosek ekspertów klinicznych. W obecnym wniosku, przyjęto założenie, że analogicznie do populacji z czerniakiem z zajęciem węzłów chłonnych (po całkowitej resekcji), również w populacji z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB-C, konieczne jest uwzględnienia lokalizacji choroby w obrębie błon śluzowych. Zwracamy

uwagę, że lokalizacji czerniaka w obrębie błon śluzowych jest rzadką lokalizacją (<5% ogółu rozpoznań).

- d. *AKL wnioskodawcy nie zawiera porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia); W szczególności, w ramach AKL wnioskodawcy, w związku z brakiem aktywnych refundowanych komparatorów, należy uwzględnić porównanie z niwolumabem, którego jedno z zarejestrowanych wskazań brzmi: „Leczenie uzupełniające czerniaka; OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC oraz czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej, po całkowitej resekcji”. W związku z powyższym niespełnione są również: § 5. ust. 2 pkt 1, 2, 4, 7 Rozporządzenia.*

Odpowiedź:

Zwracamy uwagę, że obecnym standardem postępowania w Polsce jest zastosowanie leczenia chirurgicznego bez leczenia uzupełniającego. Tym samym technologią opcjonalną dla wnioskowanej, zgodnie z § 4. ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia może być jedynie postępowanie oparte na leczeniu chirurgicznym.

Ponadto zwracamy uwagę, że lek OPDIVO nie jest w tej chwili refundowany we wnioskowanym wskazaniu, a tym samym nie ma ustalonej ceny dla płatnika publicznego. Tym samym nie ma możliwości wykonania porównania kosztów obu terapii z perspektywy płatnika publicznego, który w pełni pokrywa koszt stosowania leków w programie lekowym.

Dodatkowo należy wskazać, że zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych, wersja 3.0 Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, *Ocena inkrementalnych korzyści (w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) związanych z wprowadzeniem nowej technologii medycznej do praktyki klinicznej w ramach oceny technologii medycznych dokonywana jest poprzez porównanie wyników zdrowotnych i kosztów nowej interwencji z konsekwencjami kontynuacji opcjonalnych sposobów postępowania, tj. obecnie stosowanych w populacji docelowej (rozdział 2.4 Wytycznych).*

- e. *Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4. ust. 3 pkt 5 lit f Rozporządzenia); W szczególności w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono informacji o ocenianych w badaniu KEYNOTE-716 punktach końcowych dotyczących farmakokinetyki oraz biomarkerów.*

Odpowiedź:

Dane o ocenianych w badaniu KEYNOTE-716 punktach końcowych dotyczących farmakokinetyki i biomarkerów uzupełniono w Aneksie 8 (Tabela nr 45) w dokumencie analizy klinicznej.

3. *Analiza wpływu na budżet:*

- a. *AWB podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (§ 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia) W szczególności, do przedmiotowego wniosku refundacyjnego nie załączono pliku z modelem AWB wnioskodawcy.*

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia wniosku załączono aktualny dokument elektroniczny stanowiący model analizy wpływu na budżet.

4. *Analiza wpływu na budżet:*

- a. *AR podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (§ 7 ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia) W szczególności, do przedmiotowego wniosku refundacyjnego nie załączono pliku z modelem AR wnioskodawcy.*

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia wniosku załączono aktualny dokument elektroniczny stanowiący model analizy wpływu na budżet, w którym uwzględniono również obliczenia z zakresu przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej.

5. *Źródła informacji:*

- a. *AKL oraz AE wnioskodawcy nie zawiera danych bibliograficznych wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia). W szczególności w AKL wnioskodawcy nie przedstawiono źródeł danych dla informacji przedstawionych w tabelach nr: 12, 13, 16 i 17. W AE nie przedstawiono źródeł danych dla informacji przedstawionych m.in. w tabeli 3 [US Oncology Network's iKnowMed (iKM), Limited Access Death Master File (LADMF)].*

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia wniosku, w dokumencie analizy klinicznej oraz w dokumencie analizy ekonomicznej podano szczegółowe informacje dotyczące źródeł danych wykorzystanych w przypadku wymienionych tabel. W przypadku analizy klinicznej, dane zawarte w wymienionych tabelach zostały przekazane przez wnioskodawcę (dane nieopublikowane).

US Oncology Network's iKnowMed (iKM) jest to baza elektronicznej dokumentacji medycznej, natomiast *Limited Access Death Master File (LADMF)* jest bazą raportującą zgony pacjentów zgłaszane do Zakładu Ubezpieczeń Społecznych w Stanach Zjednoczonych. W dokumencie analizy ekonomicznej podano referencje z odnośnikami do stron z powyżej wymienionymi bazami (rozdział 2.3.2.2 oraz bibliografia). Dane z powyżej wymienionych

rejestrów zostały wykorzystane w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano alternatywny sposób szacowania wartości prawdopodobieństwa przejścia ze stanu nawrót lokoregionalny do stanu przerzuty odległe i do stanu zgon.

- b. *W analizach farmakologicznych wnioskodawcy nie wskazano innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). W szczególności, w AE i AWB wnioskodawcy nie przedstawiono danych osobowych ekspertów, których opinie z wykorzystano.*

Odpowiedź:

W tabeli poniżej zestawiono dane osobowe ekspertów, których opinie wykorzystano w analizie ekonomicznej oraz w analizie wpływu na budżet.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obowiązującego w momencie składania uzupełnień oraz aktualnych komunikatów DGL.

Odpowiedź:

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji zaktualizowano dokumenty ekonomiczne (CUA i BIA) w zakresie cen leków do aktualnych na dzień 18.04.2024 regulacji prawnych i danych NFZ.

Dodatkowo proszę o uwzględnienie w analizach również następującej publikacji, która ukazała się po dacie złożenia wniosku:

- *Saiag P, Meyer N, Zhang S, Cost-effectiveness of pembrolizumab as an adjuvant treatment for adults and adolescents aged 12 years and older with resected stage iib/ iic melanoma in France, VALUE IN HEALTH - DECEMBER 2023, [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(23\)04063-9/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)04063-9/fulltext)*

Odpowiedź:

Powyżej wymienione źródło stanowi abstrakt konferencyjny z opisem analizy ekonomicznej. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w dokumencie analizy ekonomicznej dołączonej do wniosku, kryterium włączenia do przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych stanowiły jedynie prace pełnotekstowe (szczegółowe informacje dotyczące przyjętych kryteriów

włączenia omówiono w aneksie nr 2). W toku przeszukiwania baz danych (MEDLINE oraz Cochrane Library), zidentyfikowano dwie prace spełniające kryteria włączenia do analizy. Dodatkowo w toku przeszukiwania stron internetowych agencji zrzeszonych w INAHTA, innych agencji oraz organizacji działających w ochronie zdrowia zidentyfikowano trzy dokumenty z opisem analizy ekonomicznej, które również spełniły kryteria włączenia do analizy. Wszystkie powyżej wymienione dokumenty, opisano szczegółowo w aneksie nr 2 w załączonym dokumencie analizy ekonomicznej.

Ze względu na brak spełnienia założonych kryteriów włączenia, powyżej wymienionej analizy ekonomicznej (Saiag 2023), nie opisano w dokumencie analizy ekonomicznej. Przy czym należy podkreślić, że wnioski przedstawione w analizie Saiag 2023 pokrywają się z danymi raportowanymi w zidentyfikowanych źródłach, tj. w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzonej z perspektywy płatnika publicznego we Francji, wykazano, że stosowanie pembrolizumabu w leczenie resekowanego czerniaka w stadium IIB-C jest efektywne kosztowo, poprawia oczekiwaną długość życia oraz wyniki z zakresu QALY, przyczynia się również do redukcji ryzyka nawrotu oraz progresji do cięższego stadium czerniaka.

oraz wytycznych klinicznych:

- *Seth R., Agarwala S. S., et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update, J Clin Oncol (2023) 41:4794-4820; <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>;*
- *Garbe C., Amaral T., et al., European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2022, European Journal of Cancer 170 (2022) 256e284, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.04.018>*

Odpowiedź:

W ramach uzupełnienia wniosku zaktualizowano wytyczne ASCO (rozdział 2.7, tabela 7 w dokumencie analizy problemu decyzyjnego). Zaktualizowano również wytyczne NCCN (w momencie uzupełniania wniosku dostępna była wersja 1 z 12.02.2024 roku).

W przypadku publikacji Garbe 2022 (konsensus europejskich ekspertów), nie zawarto żadnych rekomendacji dotyczących leczenia resekowanego czerniaka w stadium IIB-C. W publikacji zawarto jedynie rekomendacje dotyczące leczenia resekowanego czerniaka w stadium III/IV. W przypadku resekowanego czerniaka w stadium II w publikacji omówiono wyniki badania KEYNOTE-716, bez uwzględnienia najnowszych wyników oraz wyników z zakresu DMFS (w momencie opracowywania konsensusu dostępne były jedynie wczesne wyniki z badania KEYNOTE-716). Ze względu na brak rekomendacji dotyczących leczenia wnioskowanej populacji pacjentów, konsensusu europejskich ekspertów nie uwzględniono w rozdziale z opisem wytycznych klinicznych.