

Warszawa, 24 września 2024 r.

**Szanowny Pan**

**Daniel Rutkowski**

Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

**Dotyczy pisma znak OT.423.1.52.2024.3.MPK**

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo nr OT.423.1.52.2024.3.MPK dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełnić analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 10 ml, GTIN: 05909991220518,
- Opdivo, nivolumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, GTIN: 05909991220501

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.

**I. Dotyczy całości analiz**

**1) Dotyczy wskazania źródeł informacji zawartych w analizach**

**Odpowiedź:**

[Redacted content]

## 2) Dotyczy porównania z technologiami opcjonalnymi

### Odpowiedź:

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT<sup>1</sup> komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Podano też, że źródłem informacji o praktyce klinicznej mogą być m.in. wytyczne czy konsultacje z ekspertami klinicznymi.

Praktyka w Polsce, która u pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB-IIC zostanie zastąpiona przez niwolumab w przypadku jego refundacji to aktualnie **obserwacja pacjenta**. Wniosek ten potwierdzają zarówno polskie wytyczne praktyki klinicznej (wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej; PTOK 2022<sup>2</sup>), opinia eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Piotra Rutkowskiego<sup>3</sup>, jak i wnioski AOTMiT ujęte w AWA dla produktu leczniczego Keytruda stosowanego u chorych z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB-IIC<sup>2</sup>, a więc w tej samej populacji, której dotyczy przedmiotowy wniosek refundacyjny.

Polskie wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że czerniaka w stadium IIB-IIC należy poddać resekcji chirurgicznej, a następnie pacjent powinien być poddawany obserwacji. W podsumowaniu wytycznych<sup>2</sup> (str. 390 wytycznych PTOK) napisano także, że w leczeniu stopni I-III (operacyjnych) czerniaka, „radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II,1)”. Podobne wnioski zawarto w wytycznych europejskich ESMO, gdzie wskazano, że radioterapia adjuwantowa (pooperacyjna) nie może już być zalecana jako rutynowe postępowanie po resekcji zmiany chorobowej<sup>4</sup>.

Z kolei chemioterapia w ogóle nie jest wymieniana czy rozważana jako opcja leczenia choroby w stadium operacyjnym – zalecenia odnośnie do możliwości jej stosowania dotyczą wyłącznie dakarbazyny dla osób z chorobą zaawansowaną (str. 406 wytycznych PTOK), a zatem dla pacjentów, którzy nie są populacją docelową dla wnioskowanej interwencji. Trzeba tu wskazać, że chemioterapia (dakarbazyne) obecnie też nie stanowi głównej i powszechnej praktyki klinicznej w chorobie zaawansowanej, ponieważ pacjenci z rozsianym czerniakiem (stadium III–IV) mają w Polsce dostęp do opcji znacznie skuteczniejszych i nowocześniejszych jak immunoterapia czy leki celowane.

W procesie oceny produktu leczniczego Keytruda stosowanego u chorych z czerniakiem operacyjnym w stadium IIB-IIC w kwietniu 2024 roku opublikowano Analizę Weryfikacyjną

<sup>1</sup> Wytyczne HTA (AOTMiT 2016). Dostęp (17.09.2024): [https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf)

<sup>2</sup> Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol ClinPract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/2021.0042

<sup>3</sup> Keytruda – Analiza Weryfikacyjna AOTMiT Dostęp (17.09.2024):

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/015/AWA/15\\_AWA\\_OT.423.1.7.2024\\_Keytruda\\_11.04.24\\_BIP\\_r.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/AWA/15_AWA_OT.423.1.7.2024_Keytruda_11.04.24_BIP_r.pdf)

<sup>4</sup> Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Michielin, O. et al. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 12, 1884 - 1901

AOTMiT,<sup>3</sup> w ramach której przedstawiono opinię prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowskiego odnośnie do m.in. technologii opcjonalnych, którą jest obserwacja (str. 19, Tabela 8):

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego dotycząca ocenianej technologii medycznej

Pytanie	Odpowiedź
<b>prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski</b>	
Technologie opcjonalne	Obserwacja – aktualnie stosowana u 500 chorych, po objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej stosowana o <100. Nie ma innych technologii lekowych w tej sytuacji klinicznej.

Źródło: [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/015/AWA/15\\_AWA\\_OT.423.1.7.2024\\_Keytruda\\_11.04.24\\_BIP\\_r.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/AWA/15_AWA_OT.423.1.7.2024_Keytruda_11.04.24_BIP_r.pdf)

Jednocześnie w Rozdz. 3.5. tej samej AWA (str. 20) dotyczącym refundowanych technologii medycznych podano, że „dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB-IIC po całkowitej resekcji nie stosuje się leczenia systemowego, a jedynie obserwację pacjenta.” Także w Rozdz. 3.6. AWA (str. 21) oraz w wydanej w tym procesie refundacyjnym **Rekomendacji Prezesa AOTMiT<sup>5</sup>, obserwację pacjenta uznano za prawidłowy komparator.**

Podsumowując, analiza HTA dla produktu leczniczego Opdivo jest zgodna z minimalnymi wymaganiami, jakie muszą spełnić analizy dołączone do wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego. Prawidłowym komparatorem dla wnioskowanej interwencji jest aktualna praktyka tj. obserwacja pacjenta, a zarówno chemioterapia, jak i radioterapia nie stanowią obecnie praktyki klinicznej w Polsce w omawianym wskazaniu i nie są komparatorem dla produktu leczniczego Opdivo.

## II. Dotyczy analizy ekonomicznej

### 3) Dotyczy kalkulacji ceny zbytu netto

#### Odpowiedź:

Rozważanym komparatorem dla terapii adjuwantowej niwolumabem jest obserwacja pacjenta (placebo w badaniu klinicznym), odpowiadająca aktualnej praktyce klinicznej polegającej na podejściu „watch and wait”. **Pacjenci objęci obserwacją pomimo braku otrzymywania aktywnego leczenia poddawani są stałemu monitorowaniu stanu zdrowia.** Badania wykonywane u pacjentów z zaawansowanym miejscowo czerniakiem po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB-IIC) rekomendowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2022 roku<sup>6</sup> zestawiono poniżej. Badania te oraz częstotliwość ich wykonywania są zgodne z zaleceniami sekcji standaryzacji nadzoru po

<sup>5</sup> Keytruda – Rekomendacja Prezesa AOTMiT str. 7

[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/015/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2039%202024%20Keytruda%20BIP\\_REOPTR%201.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2039%202024%20Keytruda%20BIP_REOPTR%201.pdf)

<sup>6</sup> Rutkowski P, Wysocki PJ, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract.* 2022; 18. DOI: 10.5603/2021.0042

leczeniu onkologicznym Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w zakresie badań kontrolnych po zakończonym leczeniu u pacjentów z czerniakiem skóry z 2024 roku<sup>7</sup>.

**Tabela 1.**

Rekomendowane badania kontrolne wraz z częstotliwością ich wykonywania dla pacjentów z zaawansowanym miejscowo czerniakiem po wycięciu ogniska pierwotnego bez przerzutów do węzłów chłonnych (stopnie IIB-IIC) według PTOK 2022

Typ badania	Zalecana częstotliwość badania
<b>Badanie przedmiotowe i podmiotowe, obejmujące dokładną ocenę całej skóry, okolicy blizny po usuniętym czerniaku oraz regionalnych węzłów chłonnych</b>	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
<b>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie</b>	
<b>USG regionalnych węzłów chłonnych, gdy nie wykonano biopsji węzła wartowniczego w czerniakach skóry ≥ pT1b</b>	
<b>Zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, USG jamy brzusznej — opcjonalnie</b>	
<b>Należy rozważyć badania obrazowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy oraz szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN (rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego)</b>	Co 3–12 miesięcy przez pierwsze 2 lata, następnie co 6-12 miesięcy przez kolejne 3 lata nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań obrazowych po 3–5 latach
<b>Nie ma wskazań do rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych</b>	-
<b>Edukacja chorego obejmująca czynniki ryzyka oraz samokontrolę (ocena skóry i węzłów chłonnych)</b>	Co 3–6 miesięcy przez pierwsze 2–3 lata, następnie co 6–12 miesięcy do 5 lat i raz w roku po upływie 5 lat jeśli są wskazania kliniczne
<b>Badania dodatkowe (TK klatki piersiowej, jamy brzusznej, miednicy ± szyi z kontrastem lub PET-CT oraz MRI OUN lub inne) zawsze w razie objawów klinicznych</b>	W grupie chorych IIB–IIC można zastosować badania TK co 6–12 miesięcy i opcjonalnie raz w roku badanie MR mózgu (przez pierwsze 2–3 lata)

Wszystkie wymienione badania oraz wizyty monitorujące są finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia, a ich koszty ponoszone przez płatnika zostały naliczone w ramach analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet. Należy zatem uznać, że rozważana w analizie obserwacja pacjenta jest refundowanym komparatorem, a tym samym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Dodatkowo należy zauważyć, że w Rozdz. 5.2.2. AWA (str. 53) dla produktu leczniczego Keytruda stosowanego w tej samej co wnioskowana populacji pacjentów tj. chorych z czerniakiem w stadium zaawansowania IIB-IIC<sup>8</sup> oraz w wydanej w tym procesie

<sup>7</sup> Zalecenia sekcji standaryzacji nadzoru po leczeniu onkologicznym Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w zakresie badań kontrolnych po zakończonym leczeniu u pacjentów z czerniakiem skóry (2024) <https://www.pto.med.pl/sites/default/files/page-2024/Zalecenia%20sekcji%20follow-up%2007.01.2024.pdf>

<sup>8</sup> Keytruda – Analiza Weryfikacyjna AOTMiT Dostęp (17.09.2024): [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/015/AWA/15\\_AWA\\_OT.423.1.7.2024\\_Keytruda\\_11.04.24\\_BIP\\_r.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/AWA/15_AWA_OT.423.1.7.2024_Keytruda_11.04.24_BIP_r.pdf)

refundacyjnym Rekomendacji Prezesa AOTMiT<sup>9</sup> przy analogicznej sytuacji (odnalezione randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie KEYNOTE-716, porównujące pembrolizumab z placebo) uznano, że nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

#### 4) Dotyczy analizy podstawowej

#### Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

#### Dotyczy dodatkowych kwestii

Przeanalizowano cytowane w piśmie nr OT.423.1.52.2024.3.MPK oceny kanadyjskiej i szkockiej agencji HTA:

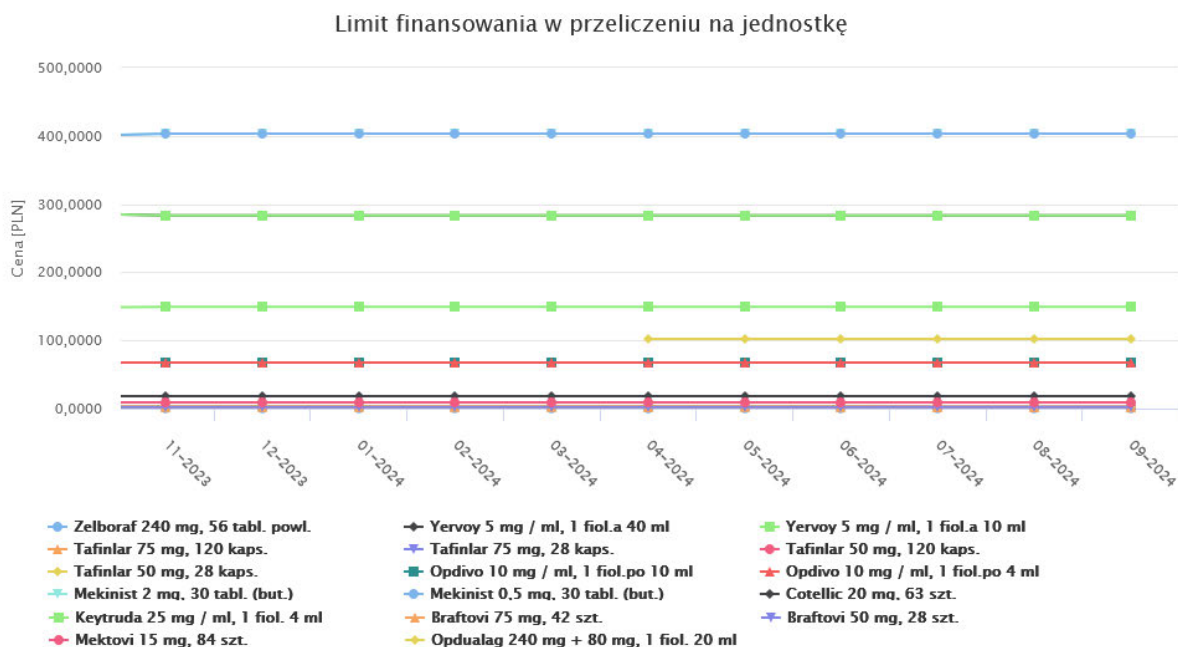
- kanadyjska CADTH wydała **pozytywną** rekomendację finansową dla pacjentów z czerniakiem w stadium IIB-IIC wskazując, na **dodatkowe korzyści kliniczne** niwolumabu w tej populacji chorych<sup>10</sup>; wskazano, że dzięki terapii niwolumabem w porównaniu z placebo zmniejsza się ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, co odpowiada na niezaspokojone medyczne potrzeby pacjentów;
- szkocka SMC wydała rekomendację negatywną<sup>11</sup>, której przyczyną był brak złożenia odpowiedniego wniosku przez podmiot odpowiedzialny i brak możliwości przeprowadzenia oceny terapii.

<sup>9</sup> Keytruda – Rekomendacja Prezesa AOTMiT str. 7  
[https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2024/015/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2039%202024%20Keytruda%20BIP\\_REOPTR%201.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/015/REK/2024%2004%2025%20BP%20Rekomendacja%20nr%2039%202024%20Keytruda%20BIP_REOPTR%201.pdf)

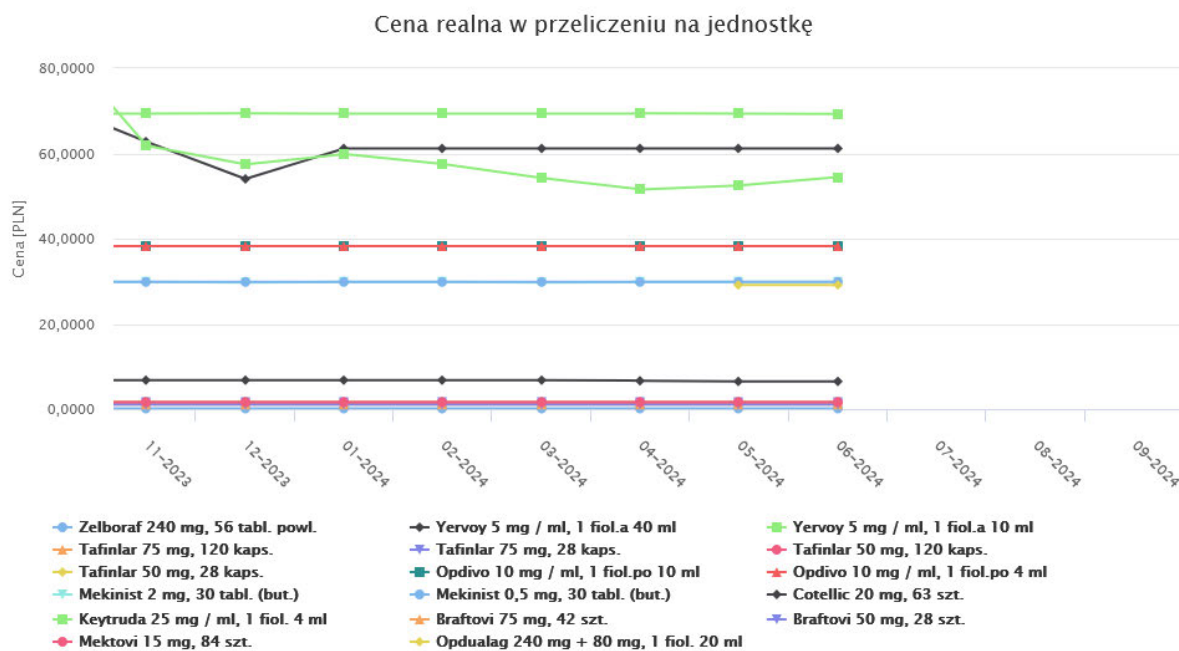
<sup>10</sup> Rekomendacja CADTH Opdivo [https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0339\\_Final\\_Recommendation.pdf](https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0339_Final_Recommendation.pdf)

<sup>11</sup> Wynik oceny SMC Opdivo <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-nonsub-smc2704/>

Nie przeprowadzono aktualizacji 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. Zgodnie z wynikami przedstawionymi w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet, największymi nośnikami kosztów i wydatków płatnika publicznego są koszty wnioskowanej interwencji oraz koszty kolejnej linii, w szczególności koszty leków finansowanych w ramach programu lekowego B.59 *Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych*. Porównując aktualne limity finansowania dla tych leków (zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r.) oraz ich ceny realne (najnowsze z czerwca 2024 r.) raportowane na stronie IkarPro (<https://ikarpro.pl/>) z wartościami cen dostępnymi na dzień złożenia wniosku i opisanymi w ramach analizy ekonomicznej (dane z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. oraz ceny realne z grudnia 2023 r.) należy zauważyć, że są one stabilne i nie zmieniły się znacząco. Dlatego należy oczekiwać, że potencjalna aktualizacja kosztów nie wpłynęłaby istotnie na wyniki analiz, w szczególności nie zmieniłaby wyników jakościowych oraz wnioskowania analiz. W związku z powyższym odstąpiono od aktualizacji kosztów w analizach. Należy podkreślić, że złożone analizy HTA są aktualne na dzień złożenia wniosku, a zatem spełniają minimalne wymagania w tym zakresie.



ikarpro.pl



Źródło: Wykresy wygenerowane przez stronę IkarPro (<https://ikarpro.pl/>)

Z wyrazami szacunku,

Marzena Labak-Klimasara  
Kierownik ds. Farmakoekonomiki, Cen i Refundacji

Załączniki:

1. Badanie ankietowe – plik excel.