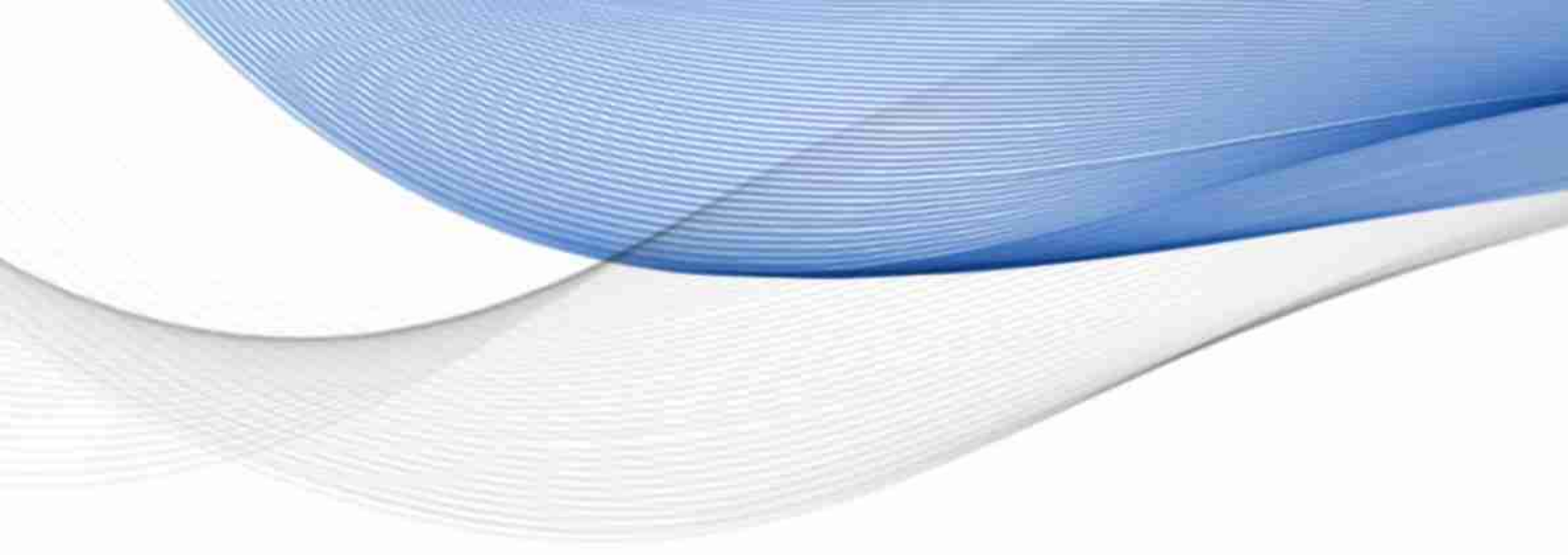




Niwolumab (Opdivo®) w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca z wysokim ryzykiem nawrotu u dorosłych pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosi $\geq 1\%$

Odpowiedź na pismo
nr OTAD.423.2.8.2025.2.BT

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lok. 2A
01-517 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

Spis treści.....	3
Uwaga 1.	4
Uwaga 2.	7
Prośba 1.	8
Prośba 2.	11
Bibliografia	16

Uwaga 1.

„W analizach klinicznej oraz ekonomicznej nie przedstawiono porównania z refundowanymi technologiami opcjonalnymi (§ 4, § 5 oraz § 6 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie:

a) W analizach przeprowadzono porównanie wyłącznie z pembrolizumabem stosowanym w leczeniu neoadjuwantowym a następnie adjuwantowym oraz chemioterapią opartą na związkach platyny. W części lub całości wnioskowanej populacji możliwy do zastosowania jest ponadto niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym. W opinii Agencji rozbieżności w schematach stosowania interwencji nie są podstawą do nie uznania technologii za opcjonalną, jeżeli jest możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym.

b) Chemioterapia neoadjuwantowa została uznana przez wnioskodawcę za komparator i została uwzględniona w analizach klinicznej oraz ekonomicznej. Jednakże w ramach analizy wpływu na budżet chemioterapia neoadjuwantowa nie została uwzględniona w strukturze rynku w scenariuszach istniejącym oraz nowym, co prowadzi do niespójności w obrębie analiz.”

Odpowiedź:

a) Niwolumab w leczeniu neoadjuwantowym NDRP nie może być uznany za właściwy komparator dla leczenia okołoperacyjnego niwolumabem, ponieważ nie obejmuje pełnego schematu terapeutycznego, tj. brak w nim fazy leczenia adjuwantowego. Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla niwolumabu dotyczy ściśle określonej strategii terapeutycznej u chorych na NDRP, polegającej na leczeniu okołoperacyjnym, obejmującym planowane rozpoczęcie immunoterapii w skojarzeniu z chemioterapią opartą na związkach platyny w okresie przedoperacyjnym, a następnie kontynuację leczenia w postaci terapii adjuwantowej po resekcji guza.

W przeciwieństwie do refundowanego w Polsce schematu leczenia neoadjuwantowego z wykorzystaniem niwolumabu, okołoperacyjne leczenie pembrolizumabem stanowi bardziej adekwatny i klinicznie uzasadniony komparator dla ocenianej technologii. Schemat leczenia pembrolizumabem obejmuje zarówno fazę neoadjuwantową, jak i adjuwantową - analogicznie do ocenianej interwencji z niwolumabem. Dodatkowo, pembrolizumab w omawianym wskazaniu uzyskał pozytywną rekomendację AOTMiT i został objęty refundacją od lipca 2025 r., co potwierdza jego miejsce w aktualnej praktyce klinicznej w Polsce.

Potwierdzeniem zasadności takiego podejścia są również najnowsze dane przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT (AWA) dla durwalumabu w leczeniu okołoperacyjnym NDRP z 2025 roku (AWA Imfinzi 2025). W dokumencie tym przywołano opinie dwóch ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, oraz prof. dr hab. n. med. Pawła Krawczyka. Konsultant Krajowy prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski jako technologię alternatywną dla durwalumabu w leczeniu okołoperacyjnym wskazał wyłącznie pembrolizumab stosowany w skojarzeniu z chemioterapią w okresie przedoperacyjnym oraz pembrolizumab w monoterapii w leczeniu pooperacyjnym. Prof. dr hab. n. med. Paweł Krawczyk podkreślił,

że chemioimmunoterapia przedoperacyjna u chorych na NDRP w stopniu II-IIIa jest rzadko stosowana ze względu na obawy torakochirurgów dotyczące progresji w trakcie leczenia i ryzyka braku operacyjności. Ekspert zwrócił również uwagę, że u znacznej części chorych nowotwór nie jest rozpoznawany przed zabiegiem operacyjnym, a dostęp do badań PET-CT pozostaje ograniczony. Jednocześnie wskazano, że jednym z kluczowych działań mogących usprawnić ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną pacjentów jest organizacja wielodyscyplinarnych konsyliów, umożliwiających optymalną kwalifikację chorych do odpowiednich strategii leczenia.

Podsumowując, leczenie neoadjuwantowe z zastosowaniem niwolumabu nie stanowi właściwego komparatora dla wnioskowanej technologii obejmującej leczenie okołoperacyjne, ponieważ nie odzwierciedla pełnego schematu terapeutycznego, który zakłada zarówno fazę przedoperacyjną, jak i leczenie adjuwantowe po resekcji guza. Wnioskowane wskazanie dotyczy ściśle określonej, zintegrowanej strategii leczenia chorych na NDRP. Stanowisko to znajduje potwierdzenie w opiniach ekspertów klinicznych, przytaczanych w AWA dla durwalumabu, zgodnie z którymi jedyną technologią alternatywną dla leczenia okołoperacyjnego pozostaje pembrolizumab stosowany w analogicznym schemacie. W konsekwencji, wybór komparatorów powinien być ograniczony do technologii odpowiadających pełnemu zakresowi wnioskowanej interwencji terapeutycznej.

W związku z powyższym, pembrolizumab okołoperacyjny stanowi zarówno klinicznie, jak i systemowo właściwy komparator do oceny skuteczności i efektywności kosztowej niwolumabu w leczeniu okołoperacyjnym NDRP. W analizach chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona wyłącznie jako komparator o charakterze technicznym, odzwierciedlając jej historyczną rolę w leczeniu - stosowaną przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej oraz refundacji immunoterapii.

b) W odniesieniu do drugiej uwagi należy wskazać, że chemioterapia neoadjuwantowa została uwzględniona w analizach wyłącznie jako komparator o charakterze technicznym, co wynika z jej obecnej roli w leczeniu - interwencji o znaczeniu historycznym, stosowanej przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej oraz refundacji immunoterapii. W aktualnych warunkach klinicznych chemioterapia neoadjuwantowa nie stanowi realnie wybieranej opcji terapeutycznej, gdyż u pacjentów kwalifikujących się do leczenia okołoperacyjnego preferowane jest zastosowanie immunoterapii.

Takie podejście znajduje dodatkowe uzasadnienie w wynikach badania rejestracyjnego CheckMate 77T, w którym porównanie immunoterapii okołoperacyjnej z samą chemioterapią neoadjuwantową wykazało istotną i klinicznie znaczącą przewagę skuteczności leczenia immunologicznego. Wyniki te stanowiły podstawę do rejestracji analizowanej terapii w rozpatrywanym wskazaniu, które następnie zostało zawężone do populacji pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach nowotworowych $\geq 1\%$. Tym samym chemioterapia neoadjuwantowa pełni obecnie rolę punktu odniesienia o charakterze metodologicznym, a nie rzeczywistej alternatywy terapeutycznej w praktyce klinicznej.

Jednocześnie uznano, że jedynym właściwym i rzeczywistym komparatorem dla wnioskowanej terapii w warunkach polskiej praktyki klinicznej jest pembrolizumab stosowany w leczeniu okołoperacyjnym. Wobec braku bezpośrednich badań porównawczych pomiędzy poszczególnymi immunoterapiami, zastosowanie chemioterapii neoadjuwantowej jako komparatora technicznego było zasadne z metodologicznego punktu widzenia, gdyż umożliwiło przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy immunoterapiami.

Odmienne podejście przyjęto z kolei w analizie wpływu na budżet, której celem jest odzwierciedlenie rzeczywistej struktury rynku oraz faktycznych decyzji terapeutycznych podejmowanych w praktyce klinicznej. W analizowanej populacji docelowej chemioterapia neoadjuwantowa nie stanowi obecnie realnej alternatywy terapeutycznej wobec finansowanej immunoterapii okołooperacyjnej, tj. pembrolizumabu, stosowanej u tej samej grupy chorych. W związku z tym chemioterapia neoadjuwantowa nie została uwzględniona w strukturze rynku w scenariuszach istniejącym i nowym w BIA, ponieważ jej uwzględnienie prowadziłoby do zniekształcenia oszacowań wpływu na budżet poprzez wprowadzenie interwencji, która w praktyce klinicznej nie jest wybierana u pacjentów kwalifikujących się do skuteczniejszego leczenia okołooperacyjnego.

Brak uwzględnienia chemioterapii neoadjuwantowej w analizie wpływu na budżet nie stanowi zatem niespójności pomiędzy analizami, lecz jest konsekwencją odmiennego celu poszczególnych ocen. Analizy kliniczna i ekonomiczna odnoszą się do skuteczności i efektywności kosztowej technologii w ujęciu porównawczym, z kolei BIA koncentruje się na rzeczywistych konsekwencjach finansowych decyzji refundacyjnej, przy założeniu wymiany pomiędzy aktualnie finansowanymi opcjami terapeutycznymi. W rozpatrywanym wskazaniu taka wymiana dotyczy wyłącznie immunoterapii okołooperacyjnych.

Uwaga 2.

„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać źródła informacji, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).

Wyjaśnienie: Z uwagi na wykorzystanie w analizach opinii ekspertów oraz danych niepublikowanych (NMA Wnioskodawcy), konieczne jest przedstawienie pełnej dokumentacji tych źródeł, w tym: imion i nazwisk autorów opinii, daty ich pozyskania, pełnej treści opinii oraz dokładnych źródeł wykorzystanych danych.”

Odpowiedź:

Autorem dokumentu NMA Wnioskodawcy [REDACTED]

[REDACTED]. Dokument NMA Wnioskodawcy został dołączony do odpowiedzi na pismo nr OTAD.423.2.8.2025.2.BT. W dokumencie przedstawiono referencje wyłącznie do tych fragmentów NMA, które zostały wykorzystane do opisu wyników porównania skuteczności w analizie klinicznej.

Prośba 1.

„Ponadto, zwracam się z uprzejmą prośbą o przedstawienie porównań z durwalumabem stosowanym neoadjuwantowo w skojarzeniu z chemioterapią a następnie adjuwantowo w monoterapii.”

Odpowiedź:

W celu porównania durwalumabu skojarzonego z chemioterapią w leczeniu neoadjuwantowym a następnie w monoterapii jako leczenie adjuwantowe (periDURV) z wnioskowaną terapią, wykorzystano wyniki z [REDACTED]. Pod uwagę brano wyłącznie wyniki dla podgrupy pacjentów, u których ekspresja PD-L1 na komórkach nowotworowych wynosiła $\geq 1\%$.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

Prośba 2.

„Proszę również o aktualizację analiz względem aktualnego na dzień uzupełnienia wymagań minimalnych progu opłacalności.”

Odpowiedź:

Zaktualizowano analizę progową, uwzględniając aktualną wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), ustalonego ustawowo na trzykrotność Produktu Krajowego Brutto (art. 12 ust. 13, Rozporządzenie MZ). Zgodnie z komunikatem Prezesa GUS, średni trzyletni PKB wynosi obecnie 81 607 zł, co daje wartość progu opłacalności na poziomie 244 821 zł/QALY (AOTMiT 2025).

Zaktualizowane wyniki analizy progowej względem terapii PeriPembro+neoCT oraz neoCT przedstawiono odpowiednio w [REDACTED] i [REDACTED]. Wyniki wskazują, że [REDACTED]

[REDACTED] Zaktualizowane wyniki analizy progowej dla scenariuszy analizy wrażliwości przedstawiono odpowiednio w [REDACTED] i [REDACTED].

Zaktualizowane w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości krzywe akceptowalności efektywności kosztowej porównania periNivo+neoCT z PeriPembro+neoCT oraz neoCT, z RSS jak i bez RSS względem aktualnego progu ICUR, przedstawiono odpowiednio na [REDACTED]-[REDACTED].

Zaktualizowany o wyniki analizy progowej model dołączono do niniejszego pisma.

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

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

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

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

	[REDACTED]	-	-	-	-	-
[REDACTED]	[REDACTED]	-	-	-	-	-
	[REDACTED]	-	-	-	-	-

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bibliografia

- AOTMiT 2025** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość.
<https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/> [dostęp: 07.01.2026].
- AWA Imfinzi 2025** https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/190/AWA/190_AWA_OTAD.423.2.2.2025_Imfinzi_BIP.pdf [dostęp: 07.01.2026]

[redacted]

[redacted]