



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Keytruda (pembrolizumab)**

**we wskazaniu:**

Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych  
pembrolizumabem (ICD-10 C43)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-53/2015

Data ukończenia: 30 grudnia 2015 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014. poz. 1182 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AJCC</b>	Amerykańskie Towarzystwo do Walki z Rakiem (American Joint Committee on Cancer)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCC</b>	rak podstawnokomórkowy barwnikowy
<b>BID</b>	dwa razy dziennie
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CR</b>	całkowita odpowiedź na leczenie (Complete response)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DAB</b>	dabrafenib
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DTIC</b>	dakarbazyne
<b>EADO</b>	the European Association of Dermato-Oncology
<b>EDF</b>	the European Dermatology Forum
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	the European Organization of Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GGN</b>	górną granicą normy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé

<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>i. v.</b>	podanie dożylnie
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IPI</b>	ipilimumab
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	istotny statystycznie
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>m. c.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MHRA</b>	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
<b>MRI</b>	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>n.d.</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	całkowity odsetek odpowiedzi (Overall response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PEMBR</b>	pembrolizumab
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (Progression-free survival)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>Pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych</b>	pismo znak: PLR.4600.2447.6.2015.DD z dnia 09.12.2015 r. przekazane Wnioskodawcy przez MZ, w którym wskazano niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, analiz HTA względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	wnioskowany program lekowy „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10) C43”
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PUO</b>	Polska Unia Onkologiczna
<b>Q2W</b>	co dwa tygodnie
<b>Q3W</b>	co trzy tygodnie
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UICC</b>	Międzynarodowa Unia ds. Nowotworów (Union Internationale Contre le Cancer)
<b>ULN</b>	górną granicą normy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WEM</b>	wemurafenib
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	30
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	31
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	33
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>42</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	42
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	42
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	49
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	56
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	57
5.4.	Komentarz Agencji .....	57
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>59</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	61
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	65
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	67
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	67
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	69
6.4.	Komentarz Agencji .....	69
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>70</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>71</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>75</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	75
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	79
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>80</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>83</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>86</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.11.2015 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.2447.5.2015.DD

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003
  - Wnioskowane wskazanie:  
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
- 

Podmiot odpowiedzialny

Merck Sharp and Dohme Limited

Hertford Road, Hoddesdon

Hertfordshire EN119BU

Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.

ul. Chłodna 51

00-867 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 02.11.2015 r., znak PLR.4600.2447.5.2015.DD (data wpływu do AOTMiT 03.11.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiolka, kod EAN: 5901549325003

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 25.11.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-53/MDa/2015. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 17.12.2015 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.2447.7.2015.DD z dnia 16.12.2015 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [REDACTED], Kraków, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [REDACTED] Kraków, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony d dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [REDACTED] Kraków 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [REDACTED], Kraków, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Keytruda zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.2447.6.2015.DD

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	• Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fio ka, kod EAN: 5901549325003
<b>Kod ATC</b>	L01XC18
<b>Substancja czynna</b>	pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43) – zgodnie z uzgodnionym projektem PL
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA to 2 mg/kg mc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie. Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Obserwowano reakcje nietypowe (tzn. początkowe przemijające zwiększenie rozmiaru guza lub pojawienie się nowych małych zmian w ciągu pierwszych kilku miesięcy z następującą redukcją wielkości guza). Zaleca się, aby stabilni klinicznie pacjenci z cechami początkowej progresji choroby kontynuowali leczenie do momentu potwierdzenia progresji.
<b>Droga podania</b>	Produkt leczniczy KEYTRUDA powinien być podawany we wlewie dożylnym w czasie 30 minut.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest przeciwciałem, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T, w stosunku do którego wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wspomaga odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodkowisku guza.

Źródło: *ChPL Ketruda* (data aktualizacji 30.07.2015 r.)

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	17.07.2015 r, EMA (rejestracja centralna)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
<b>Status leku sierocego</b>	n.d.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	n.d.

Źródło: *ChPL Ketruda* (data aktualizacji 30.07.2015 r.)

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	• [redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Nowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 4. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV;</li> <li>2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego;</li> <li>4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1;</li> <li>5) rozpoczynanie leczenia pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;</li> <li>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniach chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</li> <li>7) wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>8) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</li> <li>9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) liczba leukocytów <math>\geq 2000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>b) liczba granulocytów obojętnochłonnych <math>\geq 1000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>c) liczba płytek <math>\geq 75\ 000/\mu\text{L}</math>,</li> <li>d) stężenie hemoglobiny <math>\geq 9</math> g/dL lub <math>\geq 5,6</math> mmol/L</li> <li>e) stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5</math> x GGN</li> <li>f) aktywność AST/ALT <math>\leq 2,5</math> x GGN stężenie bilirubiny całkowitej <math>\leq 1,5</math> x GGN lub bilirubiny bezpośredniej <math>\leq</math> GGN u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej <math>&gt;1,5</math> GGN</li> </ol> </li> <li>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</li> <li>11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</li> </ol>
Określenie czasu leczenia w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami włączenia.
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) progresja choroby;</li> <li>2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą;</li> <li>3) wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem;</li> <li>4) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosteroidów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki <math>\leq 10</math> mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni;</li> <li>5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;</li> </ol>

	<p>6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu;</p> <p>7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu ( w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną;</p> <p>8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2,</li> <li>zapalenie jelita grubego stopnia 4,</li> <li>zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN,</li> <li>zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze: <ol style="list-style-type: none"> <li>wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN,</li> <li>u pacjentów z przerzutami do wątroby, którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem ( stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej;</li> </ol> </li> </ol> <p>9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;</p> <p>10) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;</p> <p>11) kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>innym przeciwciałem monoklonalnym;</li> <li>inhibitorem kinazy BRAF;</li> <li>inhibitorem kinazy MEK;</li> </ol>
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>histologiczne potwierdzenie czerniaka;</li> <li>diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze);</li> <li>miar masy ciała;</li> <li>pełne badanie przedmiotowe;</li> <li>ocena sprawności w skali ECOG;</li> <li>ocena obecności mutacji BRAF V600;</li> <li>test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</li> <li>elektrokardiogram (EKG);</li> <li>badania laboratoryjne: <ol style="list-style-type: none"> <li>pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,</li> <li>parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej &gt; 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</li> <li>badanie ogólne moczu.</li> </ol> </li> </ol>
<b>Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet</b>	<p>Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki pembrolizumabu.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze) przed upływem 12 tygodnia leczenia (przed podaniem piątego kursu leczenia) następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji;</li> <li>badania laboratoryjne co 6 – 12 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> <li>pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek,</li> <li>parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej &gt; 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4,</li> <li>badanie ogólne moczu..</li> </ol> </li> <li>Ocena działań niepożądanych.</li> </ol>
<b>Monitorowanie programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Keytruda ma być stosowany w populacji pacjentów, którzy spełniają kryteria kwalifikacji określone w treści przedmiotowego PL (powyższa tabela). Jednym z kryteriów, które zostało uwzględnione na drodze uzgodnień treści programu jest: *brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego*. Powyższy punkt zawęży wskazanie refundacyjne do I lub II linii leczenia. Tymczasem przedłożone wraz z wnioskiem analizy obejmowały ocenę skuteczności i bezpieczeństwa PEMBR w III linii leczenia w porównaniu z chemioterapią. Powyższa niezgodność wskazana została w Piśmie ws. niespełniania wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca oznaczył analizę PEMBR w III linii leczenia jako analizę dodatkową.

Wnioskowana technologia ma być stosowana w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”. Powyższa kategoria dostępności refundacyjnej warunkuje poziom odpłatności, bowiem w świetle zapisów Ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako: *lek wydawany bezpłatnie* [Dz. U. z 2015 r., poz. 345]. Zgodnie z informacjami zawartymi w AWB wnioskodawcy lek Keytruda ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Dyskusję dot. zasadności powyższego założenia przeprowadzono we właściwej części oceny analizy wpływu na budżet niniejszej AWA. Przedłożono również dokumenty dotyczące propozycji instrumentu dzielenia ryzyka, który obejmuje

. Należy zauważyć, że zgodnie z ChPL Keytruda lek ma być podawany we wlewie dożylnym co 3 tyg., co oznacza,

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej [Szczekliak 2014].

### Klasyfikacja

Obecnie obowiązującą klasyfikacją zaawansowania czerniaka skóry jest klasyfikacja według TNM Amerykańskiego Towarzystwa do Walki z Rakiem (AJCC, *American Joint Committee on Cancer*)/ Międzynarodowej Unii ds. Nowotworów (UICC, *Union Internationale Contre le Cancer*) z 2010 r. (szczegółowy zaprezentowano w poniższej tabeli) [Krzakowski 2015].

Tabela 5. Kliniczna diagnostyka różnicowa czerniaka skóry

<b>Wczesny czerniak skóry</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Znamię barwnikowe/ melanocytarne łagodne, znamię łączące, znamię złożone</li> <li>• Znamiona atypowe</li> <li>• Znamię błękitne (<i>blue naevus</i>)</li> <li>• Plama soczewnicowata (<i>lentigo simplex</i>)</li> <li>• Rogowaciec słoneczne barwnikowe</li> <li>• Powierzchnowy rak podstawnokomórkowy skóry (BCC, <i>basal cell carcinoma</i>)</li> <li>• Znamię Spitz</li> <li>• Pozbrodawkowa postać choroby Pageta</li> <li>• Tatuż</li> </ul>
<b>Czerniak zaawansowany miejscowo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brodawka łojotokowa (<i>seborrheic keratosis</i>)</li> <li>• Włóknik twardy skóry (<i>dermatofibroma</i>)</li> <li>• Rogowiak kolczystokomórkowy (<i>keratoacanthoma</i>)</li> <li>• Rak podstawnokomórkowy barwnikowy (BCC)</li> <li>• Naczyniak (<i>haemangioma</i>)</li> <li>• Wynaczynienie żyłne</li> <li>• Ziarniniak ropotwórczy, ziarniniak naczyniowy (<i>pyogenic granuloma, teleangiectatic granuloma</i>)</li> <li>• Barwnikowy torbielak potowy</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mięsak Kaposiego</li> <li>• Kłębczak</li> <li>• Inne guzy przydatkowe, szczególnie barwnikowe</li> <li>• Grzybica paznokci</li> <li>• Krwiak pod paznokciowy lub podrogowy</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Epidemiologia


Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Największą zachorowalność notuje się w Australii i Nowej Zelandii, krajach skandynawskich oraz w Stanach Zjednoczonych. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom [Krzakowski 2015].

### Rokowanie

W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia [Krzakowski 2015, Szczeklik 2014].

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej – oszacowania ekspertów klinicznych

Ekspert	Oszacowania populacji wnioskowanej*
<b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Stosowanie leków anti-PD-1 (niwolumab, ipilimumab i pembrolizumab) może być rozważane ogółem u około 600 chorych rocznie. W sytuacji jednoczesnego oceniania wniosków dotyczących niwolumabu i pembrolizumabu oraz wobec istniejącego programu leczenia drugiej linii ipilimumabem nie jest możliwe określenie liczby chorych z wskazaniami do stosowania poszczególnych leków z wymienionej grupy (w tym – pembrolizumab).</i>
<b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	<i>Ok. 400 na rok</i>
	<i>Okolo 300 pacjentów rocznie może być zakwalifikowana do leczenia pembrolizumabem, przy założeniu że kolejne 300 osób otrzyma lek o podobnym mechanizmie działania i skuteczności – niwolumab (możliwy program lekowy).</i>

\* podkreślenia wykonane przez analityka Agencji;

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu na podstawie danych NFZ

L. pacjentów z rozpoznaniem Czerniak złośliwy skóry ICD-10 C43 wraz z rozszerzeniami leczonych substancją czynną:	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
dakarbazyna	57	605	391	376	163	94	81	77	37
wemurafenib w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	171	373	322
iplimumab w ramach programu lekowego	-	-	-	-	-	-	-	74	156

\* dane otrzymane 14.12.2015 (zgodnie z informacją NFZ sprawozdane przez świadczeniodawców do września 2015).

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- <http://kce.fgov.be>
- strony internetowe instytutów i towarzystw naukowych: PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej), NCI (National Cancer Institute), NCCN (National Comprehensive Cancer Network), EDF (the European Dermatology Forum), EADO (the European Association of Dermato-Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) i EORTC (the European Organization of Research and Treatment of Cancer).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 07-08.12.15 r. W niniejszej AWA zamieszczono wnioski płynące głównie z wytycznych polskich oraz z obszaru Ameryki Pn. (poniższa tabela). Opis pozostałych wytycznych znajduje się w rozdz. 4.2 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje Polskie</b>	
<b>Rutkowski 2015</b>	<p>W 2015 r. opublikowano angielskojęzyczną wersję wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu czerniaka skóry na 2016 r.</p> <p>Zgodnie z powyższą publikacją wyniki leczenia chorych na uogólnione czerniaki skóry są niezadowolające a mediana OS wynosi 6-12 mies., zaś 5-letnie przeżycia dot. jedynie ok. 10% chorych. Wytyczne te wskazują, iż ze względu na niewielką skuteczność klasycznych leków cytotoksycznych ww. wskazaniu postęp w terapii jest związany z nieswoistą immunoterapią przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD-1, jak również leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych. Niemniej jednak wskazują one, iż nadal zasadne jest włączanie pacjentów do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p>Wytyczne te – podobnie jak wytyczne PTOK z 2014 r. wymieniają dakarbazynę, jako jedyny lek cytotoksyczny zarejestrowany w uogólnionym czerniaku i wskazują na jej stosowanie w monoterapii. Wskazano jednocześnie, iż obecnie zastosowanie CTH <i>powinno być ograniczone jedynie do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.</i></p> <p><b>Immunoterapia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ipilimumab, którym terapia <i>powinna być prowadzona jedynie w ośrodkach o najwyższym poziomie referencyjności, które zapewnią możliwość kompleksowego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego;</i></li> <li>- inhibitory PD-1/PD-L1 w monoterapii (pembrolizumab lub niwolumab), bądź w skojarzeniu z przeciwciałami anty-CTLA-4 (kombinacja ta nie jest obecnie zarejestrowana w Unii Europejskiej).</li> </ul> <p>Jednocześnie wskazano, iż w świetle badań IPI <i>nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki (...), zaś leczenie należy rozpoczynać od przeciwciał anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) w monoterapii (...)</i></p> <p><b>Leczenie ukierunkowane molekularnie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibitory BRAF V600 (wemurafenib i dabrafenib) – dla populacji z potwierdzoną mutacją BRAF. Wskazano, iż oba leki charakteryzują się porównywalną skutecznością, ale o innym profilu bezpieczeństwa - DAB wykazuje mniejszą toksyczność skórą. Jak wskazano oba leki są dostępne w Polsce w ramach PL dla I linii terapii chorych na zaawansowane czerniaki z potwierdzoną obecnością mutacją BRAF.</li> <li>- inhibitory MEK – trametynib [dopuszczony do obrotu w UE w czerwcu 2014 r., ale nierefundowany w Polsce – przypis analityka Agencji]</li> </ul> <p>Wskazano jednocześnie, iż ze względu na uzyskanie szybkiej odpowiedzi na leczenie i kontroli nowotworu u większości chorych przy zastosowaniu inhibitorów BRAF (+ MEK), przy ograniczonym czasie trwania odpowiedzi związanym z aktywacją mechanizmów oporności, leki te powinny być rozważone jako postępowanie z wyboru u chorych z objawami choroby i/lub dużą masą nowotworu. Wskazano również, iż brak jest danych ostatecznych danych na kolejność zastosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie.</p>
<b>PTOK 2014 (Polska)</b>	<p><i>Postęp w uogólnionym czerniaku, przy niewielkiej skuteczności klasycznych leków cytotoksycznych, jest związany z immunoterapią nieswoistą za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 lub anty-PD1 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej (aktywacja limfocytów T) oraz leczeniem ukierunkowanym molekularnie za pomocą inhibitorów kinaz serynowo-</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje										
	<p>treoninowych. Nadal podstawowym zaleceniem u chorych na uogólnionego czerniaka jest rozważenie możliwości włączenia chorego do prospektywnych badań klinicznych.</p> <p><i>Ipilimumab jest lekiem wskazanym w leczeniu czerniaka uogólnionego, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii. Specyficzny mechanizm odpowiedzi na ipilimumab powoduje, iż korzyści z jego zastosowania pacjenci odnoszą dopiero po 3–4 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Ogranicza to zastosowanie ipilimumabu do chorych na zaawansowanego czerniaka o minimalnych objawach, dobrym stanie sprawności, powolnym przebiegu choroby oraz przy braku chorób autoimmunologicznych.</i></p> <p><i>W przypadku pacjentów z czerniakiem uogólnionym, u których stwierdzono występowanie mutacji BRAF, PTOK rekomenduje leczenie ukierunkowane molekularnie z wykorzystaniem inhibitorów kinaz serynowo-treoninowych (wemurafenib i dabrafenib). W 2014 roku potwierdzono, że skojarzenie inhibitora BRAF (dabrafenibu) z inhibitorem MEK (trametynibem) wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby w porównaniu z monoterapią dabrafenibem, jak również, że skojarzenie inhibitora BRAF i MEK wydłuża przeżycia całkowite w porównaniu z monoterapią inhibitorem BRAF.</i></p> <p><i>Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania ipilimumabu i wemurafenibu u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, chociaż aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po leczeniu ipilimumabem. U chorych na czerniaki bez mutacji BRAF podstawową opcją w drugiej linii leczenia jest ipilimumab.</i></p> <p><i>Dakarbazyne jest jedynym zarejestrowanym w uogólnionym czerniaku lekiem cytotoksycznym, przy czym jej skuteczność jest ograniczona.</i></p> <p><i>Paklitaksel w monoterapii lub stosowany łącznie z karboplatiną nie przedłuża zasadniczo czasu trwania odpowiedzi w ramach drugiej linii leczenia.</i></p> <p><i>Polskie wytyczne wskazują na niską skuteczność stosowania IL-2 w monoterapii lub w skojarzeniu z IFN<math>\alpha</math>, jak również niską skuteczność immunochemioterapii.</i></p>										
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>											
<b>ESMO 2015 (Europa)</b>	<p>Podstawą leczenia pacjentów z czerniakiem z przerzutami (stadium IV) jest immunoterapia i inhibitory kinazowe. Rekomenduje się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitorów sygnałów CTLA-4 – ipilimumab,</li> <li>• przeciwciał anty-PD-1 – niwolumab, <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• selektywne inhibitory BRAF – wemurafenib, encorafenib, dabrafenib (stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z inhibitorami MEK: binimetynib, cobimetynib, trametynib).</li> </ul> <p>Zaleca się wykonania badania w kierunku identyfikacji mutacji BRAF, w celu dobrania ewentualnej terapii celowanej.</p> <p>Zalecenia dot. pierwszej linii leczenia są wciąż konsultowane jednakże uzasadnionym podejściem jest stosowanie terapii anty-PD-1, a dla pacjentów z mutacją BRAF – kombinację inhibitorów BRAF i MEK.</p>										
<b>NICE 2015 (Wielka Brytania)</b>	<p>W przypadku pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (z przerzutami, nieoperacyjnym) ze stwierdzoną mutacją BRAF, rekomendowanym sposobem leczenia jest terapia wemurafenibem oraz dabrafenibem. <i>NICE rekomenduje również stosowanie ipilimumabu w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Dakarbazyne może być stosowana w przypadku braku możliwości otrzymania terapii celowanej lub immunoterapii.</i></p> <p><i>W momencie publikacji niniejszej</i></p>										
<b>NCI 2015 (USA)</b>	<p>Zgodnie z <i>National Cancer Institute</i> (ostatnia aktualizacja marzec 2015) dostępnymi opcjami terapeutycznymi stosowanymi w leczeniu czerniaka w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: dabrafenib, wemurafenib – inhibitory BRAF, trametynib, cobimetynib – inhibitory MEK, inhibitory c-KIT,</li> <li>• immunoterapia (niwolumab, ipilimumab oraz pembrolizumab),</li> <li>• chemioterapia,</li> <li>• lokalna terapia paliatywna.</li> </ul>										
<b>NCCN 2015 (USA)</b>	<p>Wytyczne NCCN z 2015 roku zalecają u pacjentów z czerniakiem w stadium III lub IV udział w badaniach klinicznych lub zastosowanie terapii systemowej. Schemat leczenia systemowego jest uwarunkowany statusem BRAF (typ dziki, typ zmutowany V600), oceną stanu klinicznego pacjenta na okres <math>\geq 12</math> tyg. oraz historią dotychczasowego leczenia chorego. W zależności od wyżej wymienionych parametrów zaleca się opcje zestawione poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="363 1697 1447 2020"> <thead> <tr> <th colspan="2" data-bbox="363 1697 730 1731">Status BRAF</th> <th data-bbox="730 1697 1034 1731">I linia terapii</th> <th data-bbox="1034 1697 1447 1731"><math>\geq</math>II linia terapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="363 1731 523 2020" rowspan="2">Typ dziki V600</td> <td data-bbox="523 1731 730 1843">Pacjent rokujący kliniczną stabilność <math>&gt;12</math> tyg.</td> <td data-bbox="730 1731 1034 1843"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• ipilimumab,</li> <li>• wysokie dawki IL-2.</li> </ul> </td> <td data-bbox="1034 1731 1447 2020" rowspan="2"> <p>W przypadku progresji choroby lub uzyskania maksymalnej korzyści z terapii celowanej BRAF, w zależności od stanu sprawności pacjenta (w skali 0–4) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów w lepszym stanie sprawności (ocenianym na 0–2):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>– niwolumab,</li> <li>– ipilimumab,</li> <li>– wysokie dawki IL-2,</li> </ul> </li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="523 1843 730 2020">Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego <math>\leq 12</math> tyg.</td> <td data-bbox="730 1843 1034 2020"> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• imatynib (dla pacjentów z mutacją C-KIT),</li> <li>• dakarbazyne,</li> <li>• temozolomid,</li> <li>• paklitaksel,</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	Status BRAF		I linia terapii	$\geq$ II linia terapii	Typ dziki V600	Pacjent rokujący kliniczną stabilność $>12$ tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• ipilimumab,</li> <li>• wysokie dawki IL-2.</li> </ul>	<p>W przypadku progresji choroby lub uzyskania maksymalnej korzyści z terapii celowanej BRAF, w zależności od stanu sprawności pacjenta (w skali 0–4) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów w lepszym stanie sprawności (ocenianym na 0–2):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>– niwolumab,</li> <li>– ipilimumab,</li> <li>– wysokie dawki IL-2,</li> </ul> </li> </ul>	Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego $\leq 12$ tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• imatynib (dla pacjentów z mutacją C-KIT),</li> <li>• dakarbazyne,</li> <li>• temozolomid,</li> <li>• paklitaksel,</li> </ul>
Status BRAF		I linia terapii	$\geq$ II linia terapii								
Typ dziki V600	Pacjent rokujący kliniczną stabilność $>12$ tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• ipilimumab,</li> <li>• wysokie dawki IL-2.</li> </ul>	<p>W przypadku progresji choroby lub uzyskania maksymalnej korzyści z terapii celowanej BRAF, w zależności od stanu sprawności pacjenta (w skali 0–4) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dla pacjentów w lepszym stanie sprawności (ocenianym na 0–2):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>– niwolumab,</li> <li>– ipilimumab,</li> <li>– wysokie dawki IL-2,</li> </ul> </li> </ul>								
	Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego $\leq 12$ tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• imatynib (dla pacjentów z mutacją C-KIT),</li> <li>• dakarbazyne,</li> <li>• temozolomid,</li> <li>• paklitaksel,</li> </ul>									



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje		
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• paklitaksel związany z albuminą,</li> <li>• karboplatyna + paklitaksel,</li> <li>• dakarbazyna + cisplatyna + winblastyna +/-IL-2+IFN<math>\alpha</math>,</li> <li>• temozolomid + cisplatyna + winblastyna +/-IL-2+IFN<math>\alpha</math>.</li> </ul>
	Typ zmutowany V600	Pacjent rokujący kliniczną stabilność >12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab,</li> <li>• ipilimumab,</li> <li>• dabrafenib + trametyn b,</li> <li>• wysokie dawki IL-2.</li> </ul>
		Pacjent z przewidywanym pogorszeniem stanu klinicznego $\leq$ 12 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dabrafenib + trametyn b,</li> <li>• wemurafenib,</li> <li>• dabrafenib,</li> <li>• <u>pembrolizumab</u>,</li> <li>• niwolumab</li> </ul>
EDF, EADO i EORTC 2012 (Europa)	<p><i>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF V600 zalecane jest stosowanie:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wemurafenibu (inhibitor BRAF),</li> <li>• dabrafenibu (inhibitor BRAF),</li> <li>• trametynibu (inhibitor MEK),</li> <li>• leczenie skojarzone dabrafenib + trametynib.</li> </ul> <p><i>U pacjentów ze stwierdzoną mutacją c-KIT zalecane jest zastosowanie imatynibu, który znajduje się obecnie w fazie badań klinicznych we wskazaniu czerniak. U pacjentów, u których choroba jest stabilna lub występuje wczesna faza progresji zalecany jest ipilimumab. Przeciwciała anty-PD-L1 i anty-PD-L2 będące obecnie przedmiotem badań wykazują obiecujące wyniki. W sytuacji, gdy niemożliwe jest stosowanie powyższych terapii rekomendowane jest zastosowanie chemioterapii, w której standardem jest dakarbazyna. Wytyczne zwracają uwagę na małą skuteczność oraz duży poziom toksyczności polichemioterapii.</i></p>		

Pomimo zarejestrowania nowych terapii celowanych w leczeniu czerniaka w stadium nieoperacyjnym III lub w stadium rozszania (stadium IV) wytyczne praktyki klinicznej w dalszym ciągu zalecają kierowanie pacjentów do udziału w badaniach klinicznych. Wśród możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych wskazywane są także następujące leki:

- u pacjentów z mutacją BRAF- inhibitory kinazowe szlaków sygnałowych: inhibitory BRAF (dabrafenib, wemurafenib), trametynib i inne inhibitory MEK;
- immunoterapia (ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab – dwa ostatnie wymieniane w najnowszych wytycznych: *NCI 2015, NCCN 2015, ESMO 2015*); W wytycznych polskich (*PTOK 2014*) IPI rekomendowany jest w drugiej linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, również u pacjentów bez mutacji BRAF;
- chemioterapia (dakarbazyna) – wskazywana jako alternatywa w przypadku braku możliwości otrzymania terapii celowanej lub immunoterapii (*NICE 2015*), natomiast w polskich wytycznych wskazano, iż: zastosowanie CTH powinno być ograniczone jedynie do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.

Ze względu na niedawną rejestrację pembrolizumabu (EMA – lipiec 2015, FDA – sierpień 2014), lek ten wymieniany jest jako opcja terapeutyczna jedynie w najnowszych wytycznych wydanych w 2015 r. Stosowanie leku zalecane jest niezależnie od linii leczenia.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad niniejszą AWA uwzględniono 3 stanowiska eksperckie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Niżej przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	<u>PIERWSZA LINIA LECZENIA</u> Chorzy z mutacją w genie BRAF otrzymują vemurafenib lub dabrafenib w ramach programu lekowego (pozostali – chemioterapia, a niewielka grupa – metody miejscowego leczenia). <u>DRUGA LINIA LECZENIA</u> Chorzy otrzymują ipilimumab lub chemioterapię (niewielka grupa – metody miejscowego leczenia).	W pierwszej linii leczenia – chorzy z mutacją BRAF V600 w ramach Programów Terapeutycznych bz Vemurafenibem i Dabrafenibem W pierwszej linii leczenia leczenia systemowe DTIC W drugiej linii leczenia w ramach Programu Terapeutycznego z Ipiilimumabem	Inhibitory BRAF: dabrafenib/vemurafenib (I rzut leczenia), Immunoterapia: ipilimumab (II rzut leczenia). W przypadku braku skuteczności j/w chemioterapia operat an DTIC, taxany. Leczenie miejscowe: radioterapia, chirurgia, elektrochemioterapia
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię</b>	<u>PIERWSZA LINIA LECZENIA</u> Stosowanie pembrolizumabu może zastąpić – u części chorych z mutacją w genie BRAF – leczenie vemurafenibem lub dabrafenibem oraz – u chorych z prawidłowym stanem genu BRAF – chemioterapię. <u>DRUGA LINIA LECZENIA</u> Stosowanie pembrolizumabu może zastąpić leczenie ipilimumabem i chemioterapię.	Częściowe zastąpienie leczenia wg Programu Terapeutycznego w II-giej linii z Ipiilimumabem	W praktyce medycznej pembrolizumab <b>najprawdopodobniej zastąpi</b> ipilimumab (obecnie stosowany w II linii leczenia) oraz dakarbazyne w kombinacji z innymi cytotetykami (lub w monoterapii).
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Najtańszą metodą leczenia chorych na czerniaki skóry lub błon śluzowych jest chemioterapia (dakarbazyne).	Leczenie systemowe preparatem DTIC , ale i skuteczności rzędu ok. 10 - 15 % odp. obiektywnej	<b>Najtańszą</b> technologią stosowaną w Polsce we wskazaniu j/w jest chemioterapia. W świetle publikowanych badań, chemioterapia jest najmniej skuteczna. Towarzystwa onkologiczne nie rekomendują obecnie chemioterapii w I lub II linii, natomiast jej stosowanie w Polsce wynika z ograniczeń refundacyjnych oraz programów lekowych.
<b>Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we</b>	Najskuteczniejszą metodą leczenia chorych na czerniaki skóry lub błon śluzowych bez mutacji w genie BRAF jest stosowanie inhibitorów PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab). W przypadku chorych z mutacją	Dla grupy chorych z obecna mutacją BRAF V600 – leczenie w ramach Programu Terapeutycznego z Vemurafenibem Lub Dabrafenibem z obiektywna odp. Rzędu 50%	Przeciwciała anti-PD-1 (czyli pembrolizumab lub niwolumab) są obecnie najskuteczniejszą terapią w leczeniu zaawansowanego czerniaka niezależnie od statusu mutacji BRAF. W pierwszej linii leczenia chorych na czerniaki BRAF dodatnie można stosować

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej	[REDACTED]
<b>wnioskowanym wskazaniu *</b>	w genie BRAF skuteczne są inhibitory BRAF (wemurafenib, dabrafenib) stosowane samodzielnie lub w skojarzeniu z lekami anty-MEK (trametynib, kabozantynib) oraz leki anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab), przy czym wskazania do stosowania leków anty-PD-1 zamiast anty-BRAF nie zostały ostatecznie określone.	Brak skutecznej terapii dla chorych bez mutacji BRAF V600 w pierwszej linii – pozostaje tylko terapia oparta o DTIC z odp. Obiektywna rzędu 10-15% W drugiej linii leczenia Program Terapeutyczny oparty o przeciwciało monoklinalny anty CLTLA-4, odsetek rocznych odpowiedzi można uzyskać u ok. 46% pacjentów, a dwuletni okres utrzymującej się odpowiedzi u 24%, jednak leczenie to wiąże się z dużą toksycznością. Odsetek obiektywnych odpowiedzi jest niewielki, ale korzyść jaką chorzy uzyskują to wydłużenie przeżycia. z Onkologii Klinicznej Tom II pod redakcją Macieja Krzakowskiego 2015, Zalecenia Postępowania Diagnostyczno Terapeutycznego W Nowotworach Złośliwych – 2013 pod redakcją Macieja Krakowskiego., Onco Targets Ther. 2015, New England Journal of Medicine, April 19, 2015., Clin Nucl. Med 2015 Nov 6, Dermatol. Ther. 2015, Sep 19	immunoterapię lub inhibitor BRAF w monoterapii lub w kombinacji z inhibitorem MEK – brak danych która opcja kliniczna jest lepsza (badania kliniczne w toku).
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu *</b>	Metodami rekomendowanymi jest stosowanie leków anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab). [3] Dummer i wsp. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 (supl 5): 126-132. [4] Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology version 3.2015 (WWW.nccn.org/patients). [5] Rutkowski i wsp. Czerniaki skóry – zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. Onk Prakt Klin 2015; 11: 216-	Jak wyżej	Zastosowanie przeciwciał anty-PD-1, do których należą pembrolizumab i niwolumab, u chorych na czerniaki nieoperacyjne/w rozsiewie opiera się na wynikach badań z randomizacją. Leki zarejestrowane są przez FDA/EMA. Leczenie jest również rekomendowane przez polskie zalecenia wielospecjalistyczne (PTOK - Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A i wsp. Czerniaki skóry - zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w 2016 roku. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2015 (w druku); amerykańskie (NCCN Guidelines Version 1.2016) oraz europejskie (ESMO - R.Dummer, A.Hauschild, N.Lindenblatt, G. Pentheroudakis, U.Keilholz, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v126-v132).

\* **Komentarz analityka Agencji:** należy sprostować, że IPI nie należy do grupy leków anty PD-1, a jest CTLA-4;

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2015.66), obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- ipilimumab [II linia leczenia, niezależnie od mutacji BRAF],
- wemurafenib [I linia leczenia, pacjenci z mutacją BRAF],
- dabrafenib [I linia leczenia, pacjenci z mutacją BRAF]
- chemioterapia (niezależnie od linii leczenia, niezależnie od mutacji BRAF).

Trzy pierwsze substancje dostępne są w Polsce w ramach programów lekowych, które skierowane są do pacjentów z czerniakiem skóry (wemurafenib, dabrafenib) lub z czerniakiem skóry oraz błon śluzowych (ipilimumab). Ponadto zgodnie z zapisami powyższych programów lekowych dabrafenibem oraz wemurafenibem mogą być leczeni jedynie ci chorzy, u których potwierdzono mutację BRAF V600. W ramach chemioterapii we wskazaniu *czerniak* stosuje się szereg substancji aktywnych, które zaprezentowano poniżej. Należy jednakże zauważyć, iż jedynie jeden z nich ma zarejestrowane wskazanie dot. leczenia czerniaka złośliwego przerzutowego. Jest to dakarbazyna. Zgodnie z Ustawą o refundacji wszystkie ww. produkty lecznicze dostępne są dla pacjenta z poziomem odpłatności: bezpłatny.

Poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dot. cen dla komparatorów przyjętych w ramach niniejszej AWA, a także wymieniono ogólne informacje dot. refundacji pozostałych produktów leczniczych wskazanych w czerniaku w ramach chemioterapii, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. 2015.86).

Tabela 10. Podstawowe produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>Ipilimumab</b>							
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990872442	18 443,16	19 365,32	19 365,32	bezpłatne	0
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990872459	73 773,72	77 462,41	77 462,41		
<b>Wemurafenib</b>							
Ze boraf, tabl. powl., 240 mg	56 tabl. powl.	5909990935581	8 964	9 412,2	9 412,2	bezpłatne	0
<b>Dabrafenib</b>							
Tafinlar, kaps., 50 mg	28 kaps.	5909991078584	5 129,94	5 386,44	5 386,44	bezpłatne	0
Tafinlar, kaps., 50 mg	120 kaps.	5909991078591	21 985,44	23 084,71	23 084,71		
Tafinlar, kaps., 75 mg	28 kaps.	5909991078607	7 694,9	8 079,65	8 079,65		
Tafinlar, kaps., 75 mg	120 kaps.	5909991078645	32 978,16	34 627,07	34 627,07		
<b>Dakarbazyna</b>							
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.a 100 mg	5909990466924	196,73	206,57	158,76	bezpłatne	0
Dacarbazin Teva, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.a 200 mg	5909990467020	310,07	325,57	317,52		
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol.po 100 mg	5909991029500	151,2	158,76	158,76		
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.po 1000 mg	5909991029807	151,2	158,76	158,76		
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol.po 200 mg	5909991029609	302,4	317,52	317,52		

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.po 500 mg	5909991029708	75,6	79,38	79,38		

Tabela 11. Inne leki cytostatyczne refundowane w Polsce we wskazaniu czerniak

Substancja	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu czerniak	Odpłatność
Bleomycyna	Bleomedac	Bezpłatne
Karboplatyna	Carbomedac, Carboplatin-Ebewe, Carboplatin-Accord, Carboplatin Actavis, Carboplatin Pfizer	
Cisplatyna	Cisplatin-Ebewe, Cisplatin Actavis, Cisplatin Teva, Cisplatinum Accord	
Cyklofosfamid	Endoxan	
Dokсорubicyna	Adriblastina PFS, Adriblastina RD, Doxorubicin-Ebewe, Doxorubicin medac, Doxorubicin Accord	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe, Etoposid Actavis, Etopozyd Accord,	
Ifosfamid	Holoxan	
Melfalan	A keran	
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa	
Paklitaksel	Paclitaxel Kabi, Paclitaxel-Ebewe, Paclitaxelum Accord, Paclitaxelum Teva, Sindaxel	
Tamoksifen	Nolvadex D, Tamoxifen Sandoz, Tamoxifen-EGIS, Tamoxifen-Ebewe	
Winblastyna	Vinblastin-Richter	
Winkrystyna	Vincristin-Richter, Vincristine Teva	
Winorelbina	Navelbine, Navirel, Neocitec	
Interferonum alfa-2b	IntronA	

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż niemal wszystkie z ww. substancji jest stosowane w leczeniu czerniaka. Nie stwierdzono jedynie zastosowania substancji czynnych: melfalan oraz mitomycyna.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<u>I linia terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dakarbazyne w monoterapii</li> <li>wemurafenib* (mutacja BRAF)</li> <li>dabrafenib* (mutacja BRAF)</li> </ul> <u>II linia terapii:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>ipilimumab</li> </ul>	<u>I linia terapii:</u> Wskazane technologie alternatywne są zalecane przez wytyczne do stosowania u chorych uprzednio nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka oraz są refundowane w Polsce w ww. wskazaniu. Wybór monoterapii dakarbazynej jako komparatora dla populacji bez stwierdzonej mutacji BRAF został uzasadniony faktem, iż jest to <i>jedyna CTH zarejestrowana w terapii czerniaka</i> . Wskazano również na <i>niskie koszty stosowania</i> . Wybór monoterapii dakarbazynej spośród innych schematów CTH, które mogłyby być potencjalnie zastosowane we wnioskowanym wskazaniu, uzasadniono danymi z badania <i>Ługowska 2012</i> . Zgodnie z ww. publikacją 70% chorych w I linii leczenia otrzymywało bowiem dakarbazyne w monoterapii, zaś pozostali chorzy otrzymywali CTH opartą na dakarbazyne. <u>II linia terapii:</u> <i>Pacjenci, którzy zastosowali jedną nieskuteczną linię leczenia systemowego mogą zostać zakwalifikowani do programu lekowego obejmującego stosowanie ipilimumabu. Lek ten można stosować u chorych niezależnie od występowania mutacji BRAF. Jest to opcja terapeutyczna zalecana do stosowania w większości opublikowanych wytycznych dla terapii czerniaka</i>	<b>Wybór komparatorów zasadny</b> – szczegóły przedstawiono pod tabelą.

\* **Komentarz analityka AOTMiT:** Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy wemurafenib oraz dabrafenib zostały ostatecznie uznane za komparatory dodatkowe. Powyższe założenie zostało uzasadnione treścią opinii [REDACTED], który wskazał, iż przy braku zmian zakresu wskazań refundacyjnych dla WEM, PEMBR nie zastąpi go w I linii terapii u pacjentów z mutacją BRAF. Aktualne terapie WEM i DAB są refundowane jedynie w I linii leczenia. Powyższe spowodowałoby więc, że pacjenci nie mogliby wówczas otrzymać terapii z zastosowaniem inhibitorów BRAF w dalszych liniach leczenia. Pomimo przedstawienia powyższego uzasadnienia należy pamiętać, iż uzgodniony projekt PL nie zawęża wnioskowanej populacji dla I linii terapii do pacjentów bez mutacji w genach BRAF. Implikuje to konieczność uwzględnienia WEM i DAB jako komparatorów w ramach wszystkich przedłożonych analiz, co nie miało miejsca w przypadku przedłożonej AWB (szczegółowy komentarz we właściwej części AWA). W związku z powyższym w ramach AWA przedstawiono wyniki porównań zastosowania PEMBR w I linii leczenia zarówno z DTIC (w populacji bez mutacji BRAF) jak i z WEM i DAB (w populacji z mutacją BRAF).

W ocenie analityków Agencji **wybór komparatorów był zasadny**. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce (zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi) oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego (szczegóły *rozd. 3.4.1. AWA*). Leki te są również refundowane ze środków publicznych, a więc spełniają wymogi określone przez § 4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu wnioskodawcy była *ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab, PEMBR) stosowanego w ramach terapii pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV stadium zaawansowania (przerzutowy)*.

W ramach przedłożonej AKL wnioskodawca przeprowadził zarówno przegląd systematyczny nakierowany na badania dotyczące wnioskowanej technologii, jak również przegląd mający na celu odnalezienie badań, które miały posłużyć wykonaniu porównania pośredniego. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych, dotyczące bezpośrednio wyszukiwania wykonanego dla PEMBR (określone w poniższej tabeli jako *przegląd PEMBR*) oraz badań wyszukanych w celu przeprowadzenia porównania pośredniego (określone w tabeli jako *przegląd komparatory*).

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Przegląd PEMBR	Przegląd komparatory		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci z zaawansowanym czerniakiem w stadium III (czerniak nieoperacyjny) lub IV (czerniak przerzutowy).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania przeprowadzone u dzieci.</li> </ul>	Kryterium selekcji określone dla populacji warunkuje włączenie do AKL badań przeprowadzonych w szerszej niż wnioskowana populacji. Jest to spowodowane specyficznym zawężeniem wnioskowanej populacji przez kryteria kwalifikacji do uzgodnionego projektu PL (m.in. do I i II linii terapii). Szczegółowe porównanie populacji docelowej względem tej z badań przedstawiono w rozdz. 8. Należy jednakże zauważyć, iż zastosowanie kryteriów selekcji dla szerszej populacji zapewniło większą czułość przeglądu i umożliwiło włączenie większej liczby badań do oceny bezpieczeństwa stosowania.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monoterapia pembrolizumabem (PEMBR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pembrolizumab (PEMBR)</li> <li>Ipilimumab (IPI),</li> <li>wemurafenib (WEM),</li> <li>dabrafenib (DAB),</li> <li>dakarbazyna (DTIC).</li> </ul>	PEMBR stosowany w skojarzeniu z inną terapią przeciwnowotworową	-
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>Brak ograniczeń do komparatorów.</li> </ul>	badania, które zawierały przynajmniej 2 ramiona uwzględniające ww. interwencje (w monoterapii lub skojarzeniu ze sobą)	Nie określono	Brak ograniczenia dla komparatorów umożliwiło zachowanie wysokiej czułości przeglądu i odnalezienie wszystkich badań, które mogły posłużyć do porównania pośredniego wykonanego metodą metaanalizy sieciowej.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>przeżycie wolne od progresji (PFS),</li> <li>odpowiedź na leczenie,</li> <li>jakość życia – ty ko dla przeglądu PEMBR [przyp. analityka],</li> <li>toksyczność terapii (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane).</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania niezawierające przynajmniej jednego z wymienionych punktów końcowych</li> </ul>	Kryteria selekcji uwzględniają zarówno kliniczne punkty końcowe jak i surogaty.

Parametr	Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	Przegląd PEMBR	Przegląd komparatory		
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</i></li> <li>• <i>badania nierandomizowane.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>randomizowane badania kliniczne (RCT) z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</i></li> <li>• <i>porównania w ramach badań umożliwiające dokonanie przejść w metaanalizie sieciowej.</i></li> </ul>	<p><i>Badania nierandomizowane zawierające tylko ocenę skuteczności PEMBR</i></p>	<p>Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy w czasie przeprowadzania selekcji badań włączano również nRCT w celu przeprowadzenia oceny porównawczej efektywności różnych dawek PEMBR oraz analizy bezpieczeństwa PEMBR. Uwzględnienie w przeglądzie również nRCT umożliwia wyszukanie badań dot. skuteczności praktycznej – jeżeli takie byłby dostępne.</p>
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim,</i></li> <li>• <i>badania opublikowane w postaci pełnych tekstów, raporty z badań klinicznych, a także doniesienia konferencyjne.</i></li> </ul>		Nie określono	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania m.in. w bazach: MEDLINE, EMBASE oraz CENTRAL, jak również na stronach internetowych towarzystw naukowych i organizacji zajmujących się problematyką nowotworów (ASCO, ESMO, PTOK, PUO). Źródła danych wykorzystane w przebiegu przeglądu systematycznego były zgodne z Wytycznymi Agencji. Jako datę wyszukiwania podano 27 lipca 2015 r. (data aktualizacji wyszukiwania).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł słownikowych, konstrukcji strategii (zastosowanych operatorów logicznych) oraz braku zastosowanych filtrów, ograniczających w sposób automatyczny liczbę zidentyfikowanych abstraktów (poza wyszukiwaniem w bazie EMBASE, w którym zastosowano ograniczenie wyszukiwania do haseł zaindeksowanych jedynie w tej bazie – szczegóły rozdz. 21 Aneks AKL). Schemat wykonania strategii (uwzględnienie jedynie haseł dot. populacji i interwencji w przypadku strategii wykonanej dla PEMBR) zapewniał odpowiednią czułość wykonanego wyszukiwania, co zostało potwierdzone wynikami wyszukiwania własnego AOTMiT. Tym niemniej należy zauważyć, iż w przypadku strategii stworzonej na potrzeby przeglądu systematycznego badań mających posłużyć do porównania pośredniego zawężono liczbę odnalezionych abstraktów do badań RCT (zaślepionych i otwartych). Strategia ta jest zgodna ze wskazanym kryterium selekcji dla typu badań, które wskazuje, że włączano badania RCT niezależnie od zastosowania zaślepienia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w analogicznych do wnioskodawcy bazach z zastosowaniem haseł dotyczących populacji [np. *melanoma, (skin or dermal) and neoplasm*] oraz interwencji (np. *pembrolizumab, lambrolizumab, MK-3475*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10 listopada 2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 pierwotnych badań z randomizacją, w tym:

- 2 badania dla interwencji, porównujące PEMBR vs.:
  - CTH (KEYNOTE-002) – powyżej II linii leczenia,
  - IPI (KEYNOTE-006) – I i II linia terapii,
- 4 badań dla komparatorów, które posłużyły do metaanalizy sieciowej, porównujących:
  - IPI+DTIC vs DTIC (*Robert 2011a*),
  - IPI vs IPI+DTIC (*Hersh 2011*),



- WEM vs DTIC (BRIM-3),
- DAB vs DTIC (BREAK-3).

Powyższe 4 badania umożliwiły porównanie skuteczności wnioskowanej technologii z interwencjami stosowanymi w I linii leczenia: DTIC, DAB oraz WEM. Poza powyższymi do AKL włączono również 1 badanie I fazy (KEYNOTE-001), składające się z części nierandomizowanej oraz randomizowanej, która to posłużyła do porównania dwóch dawek PEMBR między sobą (dawki zarejestrowanej w UE: 2 mg/kg m.c. Q3W vs dawki niezarejestrowanej - 10 mg/kg m.c. Q3W). Wyniki z tego badania zostały omówione w rozdziale 4.3. *Komentarz Agencji* niniejszej AWA. Ze względu na fakt, iż analiza skuteczności PEMBR w III linii leczenia nie jest przedmiotem wniosku (zgodnie z zapisami uzgodnionego PL) badanie KEYNOTE-002 nie zostało uwzględnione w ramach niniejszej AWA.

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<b>Porównanie bezpośrednie PEMBR vs IPI – II linia leczenia</b>			
<p><b>KEYNOTE-006</b> (Robert 2015a)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Merck Sharp &amp; Dohme</p>	<p>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe (ośrodki w 16 krajach), - liczba ramion: 3, - typ badania: RCT, III fazy, - randomizacja: tak, 1:1:1, randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ocenę ECOG (0 vs 1), linię terapii (I vs II), ekspresję PD-L1 (obecna vs brak), - zaślepienie: brak, - typ hipotezy: <i>superiority</i> PEMBR vs IPI dla parametru PFS w I analizie oraz <i>superiority</i> dla PEMBR vs IPI dla OS w II analizie pośredniej (ang. <i>interim analysis</i>), - utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny, - okres obserwacji: badanie w toku; mediana okresu obserwacji przy analizie pośredniej – 7,9 mies., Leczenie PEMBR może trwać do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienia progresji choroby,</li> <li>wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych,</li> <li>wystąpienia potwierdzonej całkowitej odpowiedzi na leczenie (po terapii trwającej min. 6 mies. oraz otrzymaniu 2 dawek po stwierdzeniu całkowitej odpowiedzi na leczenie),</li> <li>wycofania zgody pacjenta na udział w badaniu,</li> <li>decyzji oceniającego o przerwaniu terapii,</li> <li>konieczności rozpoczęcia innej terapii przeciw nowotworowej zgodnie z oceną opiekuna.</li> </ul> <p>24 mies. trwania leczenia; Leczenie IPI może trwać do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przyjęcia w sumie 4 dawek (w cyklach 3 tyg.),</li> <li>wystąpienia progresji choroby,</li> <li>wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania zdarzeń niepożądanych,</li> <li>do wycofania zgody na udział w badaniu na podstawie decyzji pacjenta/opiekuna.</li> </ul> <p>- interwencja: Grupa A: PEMBR 10mg/kg co 2 tyg. (Q2W),</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>histologiczne lub cytologiczne potwierdzonego czerniaka w stopniu III (nieoperacyjny) lub IV, niekwalifikujący się do leczenia miejscowego;</li> <li>nie więcej niż jedna antynowotworowa terapia systemowa w historii leczenia,</li> <li>znany status mutacji BRAF V600,</li> <li>uprzednie leczenie inhibitorami BRAF nie było wymagane u pacjentów z mutacją BRAF o normalnym poziomie LDH, brakiem znaczących objawów związanych z nowotworem lub gwałtownej progresji choroby,</li> <li>stan sprawności wg ECOG: 0 lub 1,</li> <li>próbka guza odpowiednia do oceny ekspresji PD-L1,</li> <li>bezwzględna liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, płytki krwi <math>\geq 100000/\mu\text{l}</math>, Hb <math>\geq 9</math> g/dl lub <math>\geq 5,6</math> mmol/l; kreatynina w surowicy <math>\leq 1,5</math>-krotna wartość górnej granicy ULN, całkowite stężenie bilirubiny w osoczu <math>\leq 1,5</math>-krotna wartość ULN lub stężenie bilirubiny związanej <math>\leq</math>ULN u pacjentów z całkowitym stężeniem bilirubiny w osoczu <math>&gt;1,5</math> ULN; stężenie AST i ALT <math>\leq 2,5</math>-krotnej wartości ULN lub <math>\leq 5</math>-krotne ULN u pacjentów z przerzutami do wątroby, międzynarodowy współczynnik znormalizowany lub czas protrombinowy <math>\leq 1,5</math>-krotnej wartości ULN (tyko w przypadku braku stosowania antykoagulantów), czas częściowej tromboplastyny po aktywacji <math>\leq 1,5</math>-krotnej wartości ULN (tyko w przypadku braku stosowania antykoagulantów)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>uprzednia terapia IPI lub jakimkolwiek innym lekiem anty-CTLA-4, anty-PD-1, anty-PD-L1 lub anty-PD-L2;</li> <li>czerniak gałki ocznej,</li> <li>aktywne przerzuty do mózgu,</li> <li>występująca obecnie lub w przeszłości choroba autoimmunologiczna;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 834 pacjentów poddanych randomizacji oraz włączonych do populacji ITT: PEMBR 10mg/kg Q2W: 279 PEMBR 10mg/kg Q3W: 277 IPI 3 mg/kg Q3W: 278</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PFS (ang. <i>progression-free survival</i>) – przeżycie wolne od progresji</li> <li>OS (ang. <i>overall survival</i>) – przeżycie całkowite,</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ORR (ang. <i>objective response rate</i>),</li> <li>DOR (ang. <i>duration of response</i>),</li> <li>ocena bezpieczeństwa;</li> </ul>

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
	Grupa B: PEMBR 10mg/kg co 3 tyg. (Q3W), Grupa C: IPI 3 mg/kg co 3 tyg. (Q3W).		
<b>Porównanie pośrednie PEMBR vs DTIC/ WEM/ DAB – badania włączone do metaanalizy sieciowej</b>			
<p><b>BREAK-3</b> (Hauschild 2012b)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe: 70 ośrodków w 12 krajach,</li> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- typ badania: RCT, III fazy,</li> <li>- randomizacja: tak, 3:1, randomizacja za pomocą IVRS (ang. <i>interactive voice response system</i>), ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby,</li> <li>- zaślepienie: brak, jednakże komisja oceniająca skany, na podstawie których zdecydowano o przeniesieniu pacjentów do drugiej grupy była poddana zaślepieniu,</li> <li>- typ hipotezy: b. d.,</li> <li>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny,</li> <li>- okres obserwacji: dane na dzień 19.12.2011 r.: mediana okresu leczenia wynosiła 4,9 mies.</li> </ul> <p>Leczenie DAB może trwać do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji choroby, zgonu, zakończenia przyjmowania leków lub wycofania zgody na badanie,</li> <li>• wystąpienia AEs w st. 4, związanych z leczeniem DEB,</li> </ul> <p>Leczenie DTIC może trwać do czasu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• progresji choroby, zgonu, zakończenia przyjmowania leków lub wycofania zgody na badanie,</li> <li>• wystąpienia AEs w st. 3-4, które po krótkotrwałym odstawieniu leczenia i/lub redukcji dawki nie ustępowały lub uległy złagodzeniu do stopnia 2. w przebiegu 2 tyg. w grupie leczonej DTIC,</li> <li>• nawrotu hematologicznych AEs w st. 4. w grupie DTIC po krótkotrwałym odstawieniu,</li> </ul> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: DAB 150 mg BID Grupa B: DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> Q3W</p> <p>Protokół uwzględniał możliwość redukcji dawki ze względu na występowanie zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Pacjenci z grupy DTIC mogli przejść do grupy DAB po wystąpieniu progresji choroby potwierdzonej przez niezależną komisję oceniającą.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat;</li> <li>- potwierdzone histologicznie, mierzalne, wcześniej nieleczone, nieoperacyjne stadium III lub IV czerniaka,</li> <li>- brak wcześniejszej terapii przeciwnowotworowej zaawansowanego i przerzutowego czerniaka (z wyjątkiem stosowania IL-2),</li> <li>- obecność mutacji BRAF V600E;</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0–1,</li> <li>- niezaburzona czynność wątroby, nerek, serca i układu krwiotwórczego;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leczenie chirurgiczne, radioterapia lub immunoterapia w okresie 4 tyg. przed planowanym udziałem w badaniu klinicznym,</li> <li>- infekcja HIV,</li> <li>- niedobór G-6-PD,</li> <li>- nowotwory złośliwe w przebiegu ostatnich 5 lat w historii choroby,</li> <li>- przerzuty do mózgu (z wyjątkiem przerzutów nieaktywnych przez co najmniej 3 mies. po zabiegu chirurgicznym lub radiochirurgii stereotaktycznej),</li> <li>- skorygowany odstęp QT ≥480 ms, ostry zespół wieńcowy, angioplastyka wieńcowa, wprowadzenie stentu, zaburzenia rytmu serca (inne niż arytmie zatokowe) występujące w przebiegu 24 tyg. przed planowanym przyjęciem leków badanych,</li> <li>- zaburzenia morfologii zastawki serca stopnia ≥II w echokardiografii, lub potwierdzona obecność przerzutów do serca;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 250 pacjentów poddanych randomizacji: DAB 150 mg BID: 187 DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> Q3W: 63</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS;</li> </ul>
<b>Robert 2011a</b>	- liczba ośrodków: wieloośrodkowe: 127 ośrodków,	<u>Kryteria włączenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u>

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squ bb</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- typ badania: RCT, III fazy,</li> <li>- randomizacja: tak, 1:1, ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby, ośrodek i stan wg. ECOG,</li> <li>- zaślepienie: podwójne, brak opisu metody zaślepienia,</li> <li>- typ hipotezy: b. d.,</li> <li>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny,</li> <li>- okres obserwacji: 36,6 – 54 mies.; bezpieczeństwo monitorowano od podania pierwszej dawki do 10 tyg. po podaniu ostatniej dawki,</li> <li>- interwencja:</li> </ul> <p>Faza podstawowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPI 10 mg/kg + DTIC 850 mg/m<sup>2</sup></li> <li>• DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> + PLC;</li> <li>• po 10 tyg. wyłącznie DTIC do 22 tyg.,</li> </ul> <p>Faza podtrzymująca (po 24 tyg. terapii):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPI vs PLC co 12 tyg. (do momentu progresji choroby, wystąpienia toksycznych efektów terapii, zakończenia badania);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- uprzednio nieleczone stadium III (nieoperacyjne) lub stadium IV czerniaka,</li> <li>- obecność mierzalnych zmian,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0 –1,</li> <li>- oczekiwana długość życia ≥16 tyg.;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- uprzednio leczone stadium przerzutowe choroby (z wyjątkiem uprzedniego stosowania terapii adjuwantowej),</li> <li>- towarzyszące leczenie lekami immunosupresyjnymi,</li> <li>- długotrwałe ogólnoustrojowe stosowanie gl kokortykosteroidów (z wyjątkiem stosowania ich w celu przeciwdziałania AEs w trakcie trwania badania),</li> <li>- występowanie przerzutów do mózgu (potwierdzone obrazowo),</li> <li>- rozpoznanie czerniaka gałki ocznej, czerniaka śluzówki lub choroby autoimmunologicznej;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> IPI 10 mg/kg + DTIC 850 mg/m<sup>2</sup>: 250 DTIC 850 mg/m<sup>2</sup> + PLC: 252</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OS;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS,</li> <li>- odpowiedź na leczenie,</li> <li>- ocena bezpieczeństwa;</li> </ul>
<p><b>BRIM-3</b> (McArthur 2014)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> La Roche Ltd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe: 104 ośrodki w 12 krajach,</li> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- typ badania: RCT, III fazy, w schemacie <i>cross-over</i>,</li> <li>- randomizacja: tak, 1:1, z zastosowaniem IVRS, ze stratyfikacją ze względu na stadium choroby, stan wg ECOG, region geograficzny, poziom LDH,</li> <li>- zaślepienie: brak</li> <li>- typ hipotezy: b. d.,</li> <li>- utrata pacjentów z badania: brak informacji u utracie pacjentów z badania,</li> <li>- okres obserwacji: Analiza pośrednia: grupa WEM - czas do momentu progresji choroby + mediana okresu <i>follow-up</i> wynosząca 3,8 mies.,</li> <li>- Grupa DTIC: czas do momentu progresji choroby + mediana okresu <i>follow-up</i> wynosząca 2,3 mies..</li> <li>- interwencja:</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• WEM 960 mg p.o. BID</li> <li>• DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. Q3W</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> <li>- wcześniej nieleczone, nieoperacyjne stadium IIIC lub IV czerniaka,</li> <li>- obecność mutacji BRAF V600E,</li> <li>- oczekiwana długość życia ≥3 miesiące,</li> <li>- stan sprawności wg ECOG 0–1,</li> <li>- niezaburzona czynność wątroby, nerek i układu krwiotwórczego;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wystąpienie nowotworu w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry i raka szyjki macicy),</li> <li>- przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (z wyjątkiem przerzutów wyleczonych ≥3 miesiące wcześniej bez oznak progresji i konieczności kontynuowania leczenia glikokortykosteroidami),</li> <li>- inne równoległe leczenie przeciwnowotworowe;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 675 pacjentów poddanych randomizacji: WEM 960 mg BID: 337 DTIC 1000 mg/m<sup>2</sup> Q3W: 338</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- OS,</li> <li>- PFS;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenie;</li> </ul>
<p><b>Hersh 2011</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ośrodków: wieloośrodkowe: 9 ośrodków w 6 stanach,</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek ≥18 lat,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p>

Badanie (publikacja główna)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe*
<p><i>Źródło finansowania:</i> Bristol-Myers Squibb Co.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba ramion: 2,</li> <li>- typ badania: RCT, II fazy, w schemacie <i>cross-over</i>,</li> <li>- randomizacja: tak, brak opisu metody randomizacji,</li> <li>- zaślepienie: brak</li> <li>- typ hipotezy: b. d.,</li> <li>- utrata pacjentów z badania: dostępna informacja o utracie pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyny,</li> <li>- okres obserwacji: Grupa IPI: max. czas trwania leczenia: 4 mies.; mediana okresu <i>follow-up</i> wynosząca 16,4 mies.</li> <li>Grupa IPI + DTIC: max. czas trwania leczenia 4,5 mies.; mediana okresu <i>follow-up</i> wynosząca 20,9 mies.</li> <li>- interwencja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPI (3 mg/kg) co 4 tyg. 4 dawki.</li> <li>• IPI (3 mg/kg) co 4 tyg. 4 dawki + DTIC (250 mg/m<sup>2</sup>/dzień) przez 5 kolejnych dni co 3 tyg., maks. przez 6 cykli;</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- histologiczna diagnoza nieoperacyjnego, przerzutowego czerniaka,</li> <li>- progresja choroby zgodna z definicją RECIST,</li> <li>- obecność <math>\geq 1</math> mierzalnej zmiany,</li> <li>- oczekiwana długość życia <math>\geq 12</math> tyg.,</li> <li>- zakończone uprzednie leczenie czerniaka <math>\geq 4</math> tyg. przed włączeniem do badania;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wcześniejsza chemioterapia, leczenie lekami immunosupresyjnymi, immunoterapia szczepionkami lub terapia p/ciałami anti-CTLA-4,</li> <li>- rozpoznanie innego nowotworu/zmiany złośliwej,</li> <li>- historia lub kliniczne dowody występowania choroby autoimmunologicznej,</li> <li>- leczenie środkami chemioterapeutycznymi w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem chemioterapii regionalnej/miejscowej),</li> <li>- czynne zakażenie wymagające leczenia,</li> <li>- przewlekłe WZW typu B lub C,</li> <li>- HIV;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 76 pacjentów poddanych randomizacji (ITT), z czego 72 przyjęło min. 1 dawkę leku (PP): IPI: 37 IPI + DTIC: 35</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odpowiedź na leczenia;</li> </ul>

\* definicje poszczególnych punktów końcowych znajdują się w *rozdz. 2.7.1 AKL* wnioskodawcy;

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w *rozdziale 21.3 AKL* wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie badania włączone do AKL wnioskodawcy dotyczące porównania wnioskowanej technologii z wybranymi komparatorami, które uwzględniono w ramach niniejszej AWA, były badaniami RCT. Ocena w skali Jadad wykonana przez wnioskodawcę pokazała, że są to badania średniej jakości. Badanie KEYNOTE-006, które było badaniem porównującym PEMBR vs IPI uzyskało 3/5 pkt, ze względu na brak zaślepienia. Badania włączone do porównania pośredniego, na podstawie którego wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii w pierwszej linii leczenia uzyskały 2 pkt (*Hersh 2011*) lub 3 pkt (*Robert 2011a*, BREAK-3, BRIM-3) w skali Jadad. W przypadku badań BREAK-3, BRIM-3 oraz *Hersh 2011* ocena została obniżona ze względu na brak zaślepienia. Ponadto w badaniu *Hersh 2011* autorzy nie przedstawili metody przeprowadzenia randomizacji, a w przypadku *Roberts 2011a* – metody zaślepienia. Dodatkowo niejasne jest czy kod randomizacji w badaniu *Roberts 2011a* był utajniony w związku z czym ocena została obniżona o kolejny pkt. Analitycy Agencji zgadzają się ze wszystkimi powyższymi ocenami. Wnioskodawca wskazuje, iż wszystkie ww. badania zaprojektowane zostały względem hipotezy *superiority*, jednakże analitycy nie odnajdują takich informacji w odniesieniu do badań włączonych do porównania pośredniego. Analiza skuteczności w badaniach KEYNOTE-006, BRIM-3, BREAK-3 oraz *Robert 2011a* została przeprowadzona w populacji ITT, natomiast bezpieczeństwa – w mITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). W przypadku badania *Hersh 2011* zarówno analiza bezpieczeństwa jak i skuteczności odbywały się w populacji mITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną lub częściową dawkę leku, a w przypadku bezpieczeństwa dodatkowo 2 pacjentów, którzy nie spełnili kryteriów włączenia protokołu i byli leczeni w ramach programu *compassionate-use*).

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Badanie KEYNOTE-006 przeprowadzono w populacji mieszanej uwzględniającej pacjentów uprzednio nieleczonych (I linia terapii zaawansowanego czerniaka), a także leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI (II linia terapii zaawansowanego czerniaka). Dostępne są jednak dane dla dwóch podstawowych punktów końcowych (OS, PFS) w odpowiednich subpopulacjach.
- Badania dla PEMBR nie są jeszcze zakończone, co wpływa na dostępność wyników, m.in. brak median OS w badaniu KEYNOTE-006.
- Brak zaślepienia w badaniach dla PEMBR, a także w większości badań włączonych do porównania pośredniego.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Autorzy badania KEYNOTE-006 podają, że pacjenci z mutacją BRAF, którzy nie otrzymywali wcześniej terapii celowanej BRAF, którzy równocześnie mają wysoki poziom dehydrogenazy mleczanowej lub objawową bądź szybko postępującą chorobę nie byli włączani do badania. Argumentowane jest to faktem, iż terapie celowane anty-BRAF mogą powodować uzyskanie bardzo szybkiej korzyści klinicznej w tak zdefiniowanej subpopulacji pacjentów;

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Brak porównania bezpośredniego dla PEMBR vs DTIC, PEMBR vs WEM oraz PEMBR vs DAB, co powodowało konieczność wnioskowania w oparciu o porównanie pośrednie.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- badanie BREAK-3 odbywało się w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*) co miało wpływ na wartości HR dla OS ( );
- Zgodnie z treścią publikacji do badania KEYNOTE-006 badanie to decyzją niezależnej komisji na podstawie uzyskanych wyników dla OS zostało wcześniej zakończone w celu umożliwienia przejścia pacjentów z ramienia IPI na terapię PEMBR. Jednocześnie wskazano, iż w żadnej z analizowanych grup nie osiągnięto mediany OS. Ze względu na umożliwienie pacjentom zmiany terapii z IPI na PEMBR wysoce

prawdopodobnym jest nie wykazanie różnic w medianach OS w końcowej analizie wyników z badania KEYNOTE-006.

- w badaniu BREAK-3 ok. 25% pacjentów w obu badanych grupach było wcześniej poddawanych immunoterapii. W związku z powyższym, pacjenci przyjmujący wcześniejszą immunoterapię, nie stanowią populacji docelowej w I linii leczenia, a ich stosunkowo wysoki odsetek ogranicza wiarygodność zewnętrzną badania oraz obniża jakość wykonanej z wykorzystaniem tego badania metaanalizy;
- założono, że *skuteczność poszczególnych dawek komparatorów nie różni się znacząco między sobą, np. jeżeli w danej publikacji badanie porównujące ipilimumab 3 mg/kg z ipilimumabem 3 mg/kg + DTIC jest łączone z badaniem porównującym ipilimumab 10 mg + DTIC z DTIC, zakładano wówczas, że ipilimumab 3 mg/kg + DTIC oraz ipilimumab 10 mg/kg + DTIC mają podobną skuteczność*. Należy zauważyć, iż dawka 10mg nie jest zarejestrowana dla IPI. Powyższe założenie może wpływać na wyniki porównania pośredniego dla wnioskowanej technologii vs DAB, DTIC oraz WEM, gdyż powoduje ono, iż w celu uzyskania wyniku porównania pośredniego będą wykorzystywane wyniki uzyskane względem różnych dawek IPI, a więc uwzględniających potencjalnie różną skuteczność IPI. Niemniej jednak należy zauważyć, iż przyjęcie powyższego założenia umożliwiło wykonanie metaanalizy sieciowej na podstawie dostępnych dowodów naukowych.

W przedłożonej analizie klinicznej wnioskodawca przedstawił wyniki uzyskane przez autorów poszczególnych badań oraz przez autorów dostarczonej przez zamawiającego analizy pośredniej (niepublikowanej metaanalizy sieciowej). Weryfikacja przeprowadzona przez analityków nie wykazała błędów w ekstrakcji danych. Ze względu na brak odpowiedniej liczby badań nie przeprowadzono syntezy ilościowej. Wnioskodawca wykonał analizę heterogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy badaniami włączonymi do przeglądu (ocena pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki), jednakże nie przeanalizował wpływu ewentualnych różnic na wyniki. Dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii uzupełniano wynikami zawartymi w suplementach oraz raportach z badań (dane poufne). W ramach porównania z komparatorami dla pacjentów nieleczonych z powodu zaawansowanego czerniaka (I linia leczenia) opierano się na przeprowadzonej metaanalizie sieciowej (metaanaliza Bayesowska). W swoich analizach wnioskodawca korzystał z programów MS Excel 2007, Sophie v. 1.5.0., natomiast metaanalizę przeprowadzono w programie OpenBugs.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W ramach niniejszego rozdziału zaprezentowano wyniki uzyskane dla analizy skuteczności wnioskowanej technologii w podziale na linie leczenia oraz komparatory. W przypadku, gdy dostępne były wyniki dla podgrup pacjentów (np. w podziale na I i II linię leczenia), przedstawiano dane, które dotyczyły populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej. Wyniki, dla których uzyskano IS różnicę pomiędzy analizowanymi grupami oznaczano **pogrubioną czcionką**.

Należy podkreślić, że wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały dot. dawki PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W, podczas gdy dawką zarejestrowaną jest dawka 2 mg/kg mc. Q3W. Niemniej jednak brak jest badań klinicznych, w których analizowano by skuteczność technologii wnioskowanej w dawce zarejestrowanej. Szerszy komentarz analityków znajduje się w *rozdziale 4.3. niniejszej AWA*.

- **I linia leczenia – PEMBR vs DTIC, WEM, DAB** – porównania pośrednie

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w I linii leczenia vs DTIC, WEM oraz DAB wykonano na podstawie nieopublikowanej metaanalizy sieciowej dostarczonej przez wnioskodawcę. Poniżej przedstawiono wyniki uzyskane dla [redacted]

<sup>1</sup> Komentarz analityka AOTMiT: badanie *Hersh 2011* zaprojektowane zostało w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*); Ponadto pacjenci włączeni do tego badania mogli przyjmować immunoterapię przed rozpoczęciem badania (ok. 50% chorych poddanych było wcześniejszemu leczeniu). Biorąc pod uwagę powyższe ograniczenia uznano, [redacted] charakteryzuje się lepszą wiarygodnością względem pozostałych scenariuszy.

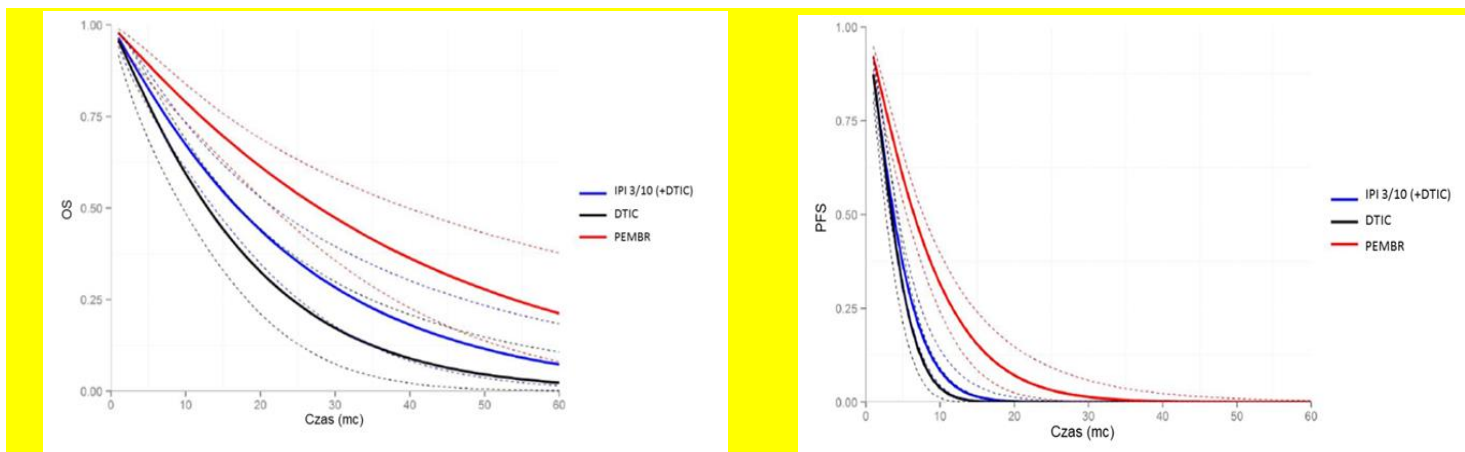
Wyniki uzyskane dla klinicznego punktu końcowego OS wskazują na Dla parametru PFS

**Tabela 14. Analiza skuteczności PEMBR vs. DTIC, WEM, DAB – I linia leczenia – porównanie pośrednie**

Interwencja	Czas (mies.)	OS	PFS
		- HR (95% CI)	
DTIC	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
WEM	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
DAB	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

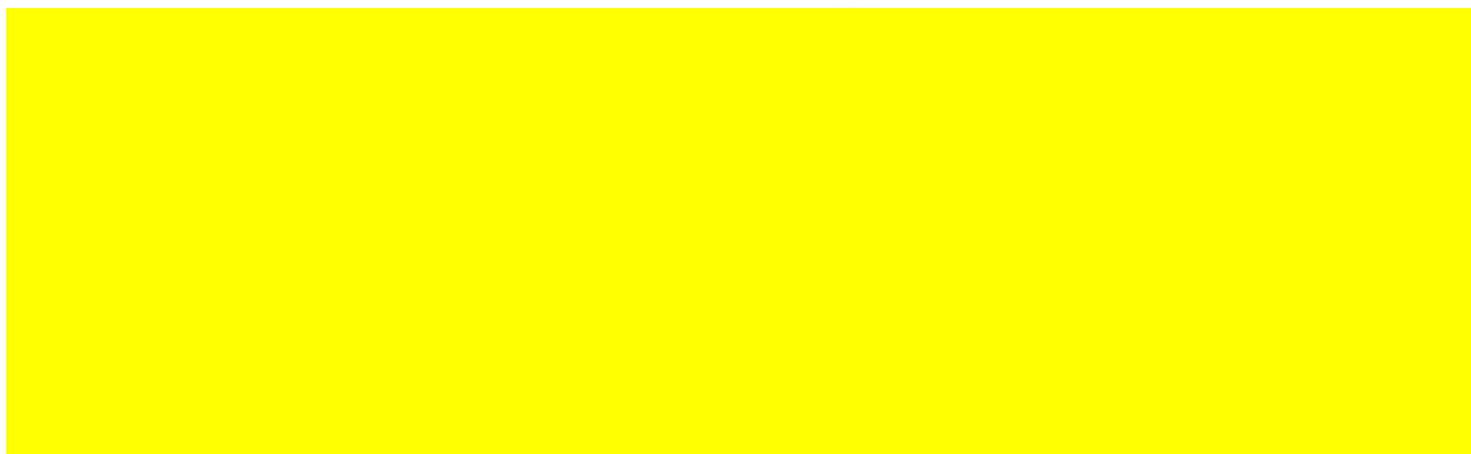
Poniżej zamieszczono wykresy przedstawiające wyniki uzyskane dla parametru OS dla porównania wnioskowanej technologii z terapiami stosowanymi w ramach I linii leczenia: WEM, DAB (Rysunek 2) oraz DTIC (Rysunek 1). Widać na nich, że dla terapii PEMBR uzyskiwano wyższe wartości parametru OS niż dla pozostałych technologii. Analogiczne wnioski uzyskano dla parametru PFS (PEMBR vs DTIC – Rysunek 1, PEMBR vs DTIC, WEM oraz DAB – Rysunek 2).

**Rysunek 1 Wyniki porównania pośredniego dla PEMBR vs DTIC oraz IPI dla parametru OS/PFS; scenariusz 2; brak mutacji BRAF (dane poufne)**





**Rysunek 2 Wyniki porównania pośredniego dla PEMBR vs DTIC, IPI, WEM oraz DAB dla parametru OS/PFS; scenariusz 2; mutacja BRAF (dane poufne)**



- **II linia leczenia – PEMBR vs IPI (badanie KEYNOTE-006)**

Analiza wyników z badania KEYNOTE-006 dla przeżycia całkowitego (OS) w podgrupie pacjentów, dla których terapia zastosowana była w ramach II linii leczenia nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami.

**Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PEMBR vs IPI – II linia leczenia (badanie KEYNOTE-006)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	HR(95% CI) PEMBR vs IPI
OS*	12 mies.	0,69 (0,44; 1,09)

\* brak danych dot. liczby zgonów w poszczególnych badanych podgrupach;

Wyniki badania KEYNOTE-006 dla parametru PFS uzyskane w subpopulacji pacjentów, dla których terapia zastosowana była jedynie w ramach II linii leczenia nie wykazały IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami (poniższa tabela).

**Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności dla porównania PEMBR vs IPI – II linia leczenia (badanie KEYNOTE-006)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	HR (95% CI)
PFS	6 mies.	0,80 (0,56; 1,14)

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

- **I linia leczenia – PEMBR vs WEM, DAB, DTIC**

Ocena bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w I linii leczenia vs wybrane komparatory wykonana przez wnioskodawcę ograniczała się do zestawienia wyników uzyskanych dla technologii wnioskowanej oraz komparatorów w poszczególnych badaniach włączonych do porównania pośredniego. Porównanie to jest bardzo mało wiarygodne, co widać m. in. po różnicach w wynikach uzyskiwanych w poszczególnych badaniach dla tej samej interwencji (np. SAE ogółem dla DTIC). W związku z powyższym wnioskowanie na jego podstawie byłoby obciążone dużą niepewnością i nie zostało przeprowadzone. WW. zestawienie wyników znajduje się w AKL wnioskodawcy.

- **III linia leczenia – PEMBR vs IPI (badanie KEYNOTE-006) – ocena profilu bezpieczeństwa na podstawie badań RCT`**

Wyniki badania KEYNOTE-006 wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych w grupie PEMBR niż w grupie IPI: AEs w stopniu 3.-5., uznane za związane z leczeniem, [redacted]. Dla pozostałych wyników nie uzyskano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa PEMBR vs IPI (w populacji łącznej – I i II linia terapii)

Punkt końcowy	n (%)		RR (95% CI)
	PEMBR 10 mg Q3W N=277	IPI N=256	
<b>AEs</b>			
Ogółem			
Uznane za związane z leczeniem	202 (73)	187 (73)	1,00 (0,90; 1,11)
W stopniu 3.-5. uznane za związane z leczeniem	28 (10)	51 (20)	<b>0,51 (0,33; 0,78)</b>
<b>SAE</b>			
Ogółem			
Uznane za związane z leczeniem			
W stopniu 3.-5. uznane za związane z leczeniem			
Zgon			
Zgon uznany za związany z leczeniem	0	1 (<1%)	0,31 (0,01; 7,53)
<b>Przerwanie terapii</b>			
Z powodu AEs			
Z powodu AEs uznanych za związane z leczeniem	19 (7)	24 (9)	0,73 (0,41; 1,30)
Z powodu SAE			
Z powodu SAE uznanych za związane z leczeniem			

W poniższej tabeli zaprezentowano dane dotyczące szczegółowego profilu bezpieczeństwa PEMBR w porównaniu z IPI. Przedstawiono wyniki, dla których uzyskano IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami.

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa PEMBR vs IPI

Rodzaj AE/SAE	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W IS zmniejszenie ryzyka względem IPI	PEMBR 10 mg/kg mc. Q3W IS zwiększenie ryzyka względem IPI
<b>AEs</b>		
Ogółem		
W stopniu 3.–5.		
Ogółem, uznane za związane z leczeniem	Biegunka, świąd	Osłabienie, ból stawów, bielactwo nabyte
W stopniu 3.–5., uznane za związane z leczeniem	Zapalenie okrężnicy	x
Specjalnego zainteresowania*		Niedoczynność tarczycy
Specjalnego zainteresowania w stopniu 3.–5.		x
<b>SAE</b>		

• **≥III linia leczenia - PEMBR vs CTH (badanie KEYNOTE-002)**

W celu przeprowadzenia pełnej oceny bezpieczeństwa wnioskowanej technologii zdecydowano się zaprezentować wyniki pochodzące z badania KEYNOTE-002 – badania II fazy, w którym analizowano skuteczność i bezpieczeństwo PEMBR w porównaniu z CTH. Należy podkreślić, iż poniższe wyniki uzyskano dla populacji, która zgodnie z zapisami przedmiotowego PL, nie jest populacją docelową, ze względu na fakt, iż badanie to dot. zastosowania PEMBR w co najmniej III linia leczenia. Pacjenci włączeni do badania KEYNOTE-

002 w ramach CTH przyjmowali terapie wybrane przez ich lekarzy: paklitaxel+karboplatinę, paklitaxel w monoterapii, dakarbazynę lub temozolomid p.o. W związku z powyższym należy zauważyć, iż przedstawione w poniższej tabeli wyniki dla CTH nie dotyczą jedynie dakarbazyny (która jako jedyna terapia cytotoksyczna jest komparatorem dla PEMB we wnioskowanym wskazaniu), ale również innych schematów CTH, które zgodnie z polską praktyką kliniczną stosowane są znacznie rzadziej. Poniższe wyniki uzyskano dla populacji ApaT, czyli wszystkich pacjentów poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (poniższa tabela).

Wyniki badania KEYNOTE-002 pokazują, że następujące PK występowały istotnie częściej w grupie PEMB: [redacted], [redacted], [redacted] oraz [redacted].

Natomiast istotnie rzadziej w grupie PEMB vs CTH występowały: [redacted] oraz [redacted]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa PEMB vs CTH w III linii leczenia – badanie KEYNOTE-002**

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W n/N (%)	CTH n/N (%)	RR [95% CI]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
AE w stopniu 1.–2. uznane za związane z leczeniem	101/178 (57%)	93/171 (54%)	1,04 [0,86; 1,26]
AE w stopniu 3. uznane za związane z leczeniem	18/178 (10%)	34/171 (20%)	<b>0,51 [0,30; 0,87]</b>
AE w stopniu 4. uznane za związane z leczeniem	1/178 (≤1%)	11/171 (6%)	<b>0,09 [0,01; 0,67]</b>
AE w stopniu 3.–4. uznane za związane z leczeniem	20/178 (11%)	45/171 (26%)	<b>0,43 [0,26; 0,69]</b>
[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]
SAE w stopniu 1.–2. uznane za związane z leczeniem	3/178 (2%)	3/171 (2%)	0,96 [0,20; 4,69]
SAE w stopniu 3. uznane za związane z leczeniem	9/178 (5%)	8/171 (5%)	1,08 [0,43; 2,74]
SAE w stopniu 4. uznane za związane z leczeniem	1/178 (≤1%)	6/171 (4%)	0,16 [0,02; 1,32]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Punkt końcowy	PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W n/N (%)	CTH n/N (%)	RR [95% CI]
[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]

W poniższej tabeli przedstawiono poszczególne zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane, dla których osiągnięto IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami, dla porównania PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH.

[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]

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii. Poniżej przedstawiono wyniki badania KEYNOTE-002, które porównywało zastosowanie PEMBR vs CTH w co najmniej III linii leczenia oraz badania KEYNOTE-006 dla porównania PEMBR vs CTH u wszystkich włączonych pacjentów, niezależnie od linii terapii (I i II linia łącznie). Wszystkie ograniczenia tych porównań zostały opisane w poprzednim rozdziale w ramach oceny bezpieczeństwa.

- **III linia leczenia – PEMBR vs DTIC** (analiza w podgrupach badania KEYNOTE-002)

W niniejszym podrozdziale przedstawiono wyniki uzyskane w badaniu KEYNOTE-002, w którym analizowano skuteczność PEMBR w III linii leczenia vs CTH, czyli w linii terapii, która **nie jest objęta wnioskowanym programem lekowym** (PL obejmuje dwie pierwsze linie leczenia).

Tabela 21. Analiza skuteczności PEMBR vs DTIC w III linii leczenia – analiza dla podgrup

Podgrupy pacjentów		PEMBR 2 mg/kg mc. Q3W vs CTH	
		n/N	HR [95% CI]
Ogółem		284/359	HR = 0,57 [0,45; 0,73]
Mutacja BRAF	Tak	76/85	HR = 0,74 [0,46; 1,18]
	Nie (typ dziki)	208/274	HR = 0,51 [0,39; 0,67]
	P dla interakcji	0,177	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

- **I i II linia leczenia – PEMBR vs IPI** (analiza wszystkich włączonych pacjentów badania KEYNOTE-006)

##### Kliniczne punkty końcowe

Wyniki badania KEYNOTE-006 uzyskane dla wszystkich włączonych pacjentów, niezależnie od linii terapii (I i II linia łącznie), wskazały, iż dla przeżycia całkowitego (OS) dla porównania PEMBR vs IPI uzyskano wynik HR wskazujący na istotnie niższe ryzyko zgonu w ramieniu PEMBR vs IPI, dla okresu obserwacji 12 mies.

**Tabela 22. Przeżycie całkowite PEMBR vs IPI, I + II linia leczenia (badanie KEYNOTE-006)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Linia leczenia	n/N (%)		HR (95% CI)
			PEMBR 10 mg Q3W	IPI	
OS	12 mies.	Ogółem	189/277 (68)	162/278 (58)	<b>0,69 (0,52; 0,90)*^</b>

\* 12 mies. OS dla PEMBR vs. IPI: 68 vs 58% **RB=1,17 (95% CI: 1,03; 1,33)** – prawdopodobieństwo przeżycia, różnice między badanymi grupami są IS;

^ **Komentarz analityka Agencji:** Badanie KEYNOTE-006 nie zostało zakończone, a mediana dla przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w żadnej z analizowanych grup;

#### Pozostałe punkty końcowe – surogaty

Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-006 uzyskanymi dla wszystkich włączonych do tegoż badania pacjentów, bez względu na linię leczenia (I i II linia), mediana okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była istotnie dłuższa w grupie PEMBR, bez względu na zastosowane kryteria oceny (RECIST bądź irRC – ang. *immune-related response criteria* – odpowiedź na leczenie wg kryteriów immunologicznych). Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23. Przeżycie wolne od progresji – PEMBR vs IPI (badanie KEYNOTE-006)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Mediana (95% CI)		HR (95% CI)
		PEMBR 10 mg Q3W N=277	IPI N=278	
PFS	6 mies.	RECIST		<b>0,58 (0,47; 0,72)</b>
		4,1 mies. (2,9; 6,9)	2,8 mies. (2,8; 2,9)	
		irRC		
Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		RR (95% CI)
		PEMBR 10 mg Q3W	IPI	
PFS	6 mies.	RECIST		<b>1,75 (1,39; 2,21)</b>
		129/277 (46)	74/278 (27)	
		irRC		

Wyniki uzyskane dla punktu końcowego: obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR – zdefiniowana jako odsetek pacjentów z całkowitą bądź częściową odpowiedzią, zgodnie z kryteriami RECIST lub irRC) wskazują na istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią w grupie PEMBR. Analiza przeprowadzona dla całkowitej odpowiedzi na leczenie (CR) również wykazała istotnie większy odsetek pacjentów z danym punktem końcowym w grupie technologii wnioskowanej względem ramienia komparatora. Na istotność wyników oraz wnioskowanie nie miały wpływu zastosowane kryteria oceny.

**Tabela 24. Odpowiedź na leczenie – PEMBR vs IPI (badanie KEYNOTE-006)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)		HR (95% CI)
		PEMBR 10 mg Q3W	IPI	
ORR	b.d.	RECIST		<b>2,77 (1,93; 3,97)</b>
		91/277 (33)	33/278 (12)	
CR		17/277 (6)	4/278 (1)	<b>4,27 (1,45; 12,51)</b>
ORR		irRC		
CR				

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Keytruda (data ostatniej aktualizacji: 30.07.2015 r.)

Profil bezpieczeństwa pembrolizumabu oceniano w ramach badań klinicznych w grupie 1012 pacjentów przyjmujących trzy różne dawki (2 mg/kg mc. co 3 tygodnie, 10 mg/kg mc. co 2 lub 3 tygodnie). Do najczęściej występujących działań niepożądanych (>10%) podczas stosowania pembrolizumabu w tej populacji pacjentów należały: biegunka (15%), nudności (12%), świąd (25%), wysypka (25%), bóle stawów (13%) i zmęczenie (33%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

- **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego**

Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

W ChPL Keytruda w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dot. stosowania PEMBR wymienia się następujące działania niepożądane:

- pochodzenia immunologicznego:
  - zapalenie płuc,
  - zapalenie jelita grubego,
  - zapalenie wątroby,
  - zapalenie nerek,
  - endokrynopatie: zapalenie przysadki mózgowej, cukrzycę typu 1, cukrzycową kwasicę ketonową, niedoczynność tarczycy i nadczynność tarczycy,
  - inne: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie trzustki, ciężkie reakcje skórne, zespół miasteniczny, zapalenie nerwu wzrokowego, rabdomioliza, niedokrwistość hemolityczna oraz częściowe napady drgawkowe występujące u pacjentów z ogniskami zapalnymi w tkance mózgowej;

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4., za wyjątkiem zaburzeń endokrynologicznych, które mogą być kontrolowane substytucją hormonalną.

- reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Keytruda muszą otrzymać Kartę Ostrzeżeń dla pacjenta oraz zostać poinformowani o ryzyku związanym z leczeniem produktem leczniczym Keytruda.

#### Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa, w celu identyfikacji alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania preparatu Keytruda w leczeniu czerniaka, w AKL wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie (aktualizacja w lipcu 2015 r.) na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA) oraz Agencji Żywności i Leków (FDA). Wnioskodawca przeszukał również powyższe źródła dla komparatorów oraz substancji refundowanych i stosowanych w Polsce w ramach chemioterapii.

Na stronach URPL i EMA nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dla przedmiotowej substancji. FDA w ramach programu MedWatch opublikował informacje dotyczące środków ostrożności oraz bezpieczeństwa, które zostały wprowadzone do ulotki produktu leczniczego Keytruda.

Wnioskodawca odnalazł jeden komunikat na stronie FDA (czerwiec 2015 r.; FDA 2015), w którym ostrzega się przed wystąpieniem **endokrynopatii o podłożu immunologicznym** (zapalenia przysadki mózgowej, zaburzeń tarczycy, cukrzycy typu 1) oraz innych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym czy też reakcji związanych z infuzją leku. Szczegółowy opis powyższego komunikatu znajduje się w rozdz. 13.1 AKL wnioskodawcy. Należy podkreślić, iż analogiczna informacja znajduje się w aktualnej ChPL Keytruda.

Strona MHRA opublikowała zestawienie (tzw. „Drug Analysis Prints”) obserwowanych zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów i pracowników służby zdrowia w ramach programu „Yellow Card Scheme”. Od czerwca 2014 do momentu publikacji ostatniego zestawienia (kwiecień 2015) złożono 11 doniesień dla pembrolizumabu, które łącznie raportowały 17 zdarzeń niepożądanych, w tym jedno śmiertelne (raportowane jako zakażenia i zarażenia pasożytnicze). Szczegółowe dane przedstawiono w aneksie 21.9 AKL wnioskodawcy. Wg wnioskodawcy należy podkreślić, że agencja MHRA przestrzega przed wyciąganiem wniosków dotyczących ryzyka z przedstawionych danych „Yellow Card Scheme”. Zebrane informacje są tylko wskaźnikiem potencjalnych zdarzeń niepożądanych.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego przeprowadzonego przez analityków Agencji w dn. 30 listopada 2015 r. nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dot. bezpieczeństwa.

Zgodnie z Dyrektywą Parlamentu Europejskiego i Rady 2010/84/UE z dnia 15 grudnia 2010 r., produkt leczniczy Repatha objęty jest dodatkowym monitorowaniem bezpieczeństwa, podobnie jak wszystkie leki zawierające nową substancję czynną, dopuszczone do obrotu po wprowadzeniu ww. aktu prawnego.

### 4.3. Komentarz Agencji

Na drodze przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł 20 opracowań wtórnych, w których oceniano bezpieczeństwo chemioterapii, immunoterapii i terapii celowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka w stadium III i IV. Żadne z opracowań nie spełniało predefiniowanych kryteriów włączenia do niniejszej analizy. W jednym z odnalezionych dokumentów, wydanym przez EMA (EMA 2015), który stanowi streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego (EPAR) podano wyniki badań dla porównania PEMBR vs CTH (które to porównanie nie jest przedmiotem oceny w ramach niniejszej AWA) oraz wstępne wyniki badania dla porównania vs IPI, które zostały przedstawione w ramach niniejszej AWA. W związku z powyższym, podsumowując, nie znaleziono opracowań wtórnych, które mogłyby posłużyć do porównania i weryfikacji wyników przeprowadzonych analiz. Warto jednak zwrócić uwagę na informacje zawarte w dokumencie EMA argumentujące na jakiej podstawie zatwierdza się produkt Keytruda: *Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Agencji uznał, że korzyści ze stosowania produktu Keytruda przewyższają ryzyko, i zalecił jego dopuszczenie do stosowania w UE. CHMP uznał, że dostępne wyniki badań, choć nie są ostateczne, wykazały korzyści ze stosowania produktu Keytruda u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Profil bezpieczeństwa uznano za korzystny w porównaniu z innymi metodami leczenia, w tym z leczeniem ipilimumabem i chemioterapią, a działania niepożądane wydają się możliwe do kontrolowania z istniejącymi zaleceniami [EMA 2015].*

Należy podkreślić, że brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego PL. Powyższe ma związek z faktem, iż w Polsce porównywane leki refundowane są jedynie w określonych liniach leczenia. W treści większości odnalezionych wytycznych klinicznych rekomendowano stosowanie poszczególnych terapii bez wskazywania ograniczeń dot. określonej linii leczenia. Należy również podkreślić, iż zgodnie z ChPL Keytruda lek *jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych*. Powyższy dokument nie zawęża możliwości stosowania leku do konkretnej linii leczenia.

We wszystkich analizowanych badaniach pierwotnych, na podstawie których wnioskowano o skuteczności wnioskowanej technologii, pierwszym punktem końcowym był parametr OS (ang. *overall survival*, przeżycie całkowite) lub PFS (ang. *progression-free survival*, przeżycie wolne od progresji). W rozdziale 3. AKL wnioskodawcy przedstawiono krótką dyskusję dot. powyższych punktów końcowych oraz uwzględnienia w ramach AKL również surogatu – PFS. Wskazano, że *zaletami OS jest prostota pomiaru, istotność kliniczna i łatwość w interpretacji wyników. Wadą OS jest natomiast wpływ jaki mają na niego kolejne stosowane linie leczenia i inne czynniki pośrednio związane z chorobą. Ponadto dla uzyskania wiarygodnych wyników wyrażonych za pomocą OS istotny jest odpowiedni okres obserwacji, który wynosi zwykle od 5 do 10 lat*. Mając na uwadze nie osiągnięcie mediany OS w badaniu KEYNOTE-006 w przedłożonej analizie wyniki skuteczności prezentowano również w postaci parametru PFS. Jako dodatkowe uzasadnienie przedstawienia oprócz HR dla OS również wyników dla PFS wnioskodawca wskazał opracowanie *Flaherty 2014a*, które jest metaanalizą 12 badań RCT, mającą na celu ocenę zasadności i wiarygodności stosowania PFS jako surogatu dla OS. Zgodnie z wnioskowaniem autorów tegoż badania, PFS może być uznany za wiarygodny surogat dla OS w badaniach dla przerzutowego czerniaka, w których grupa kontrolna przyjmuje DTIC. W związku z powyższym należy zauważyć, iż związek surogatu – PFS z OS nie został w tym badaniu wykazany dla badań w czerniaku z IPI jako grupą kontrolną. Tym niemniej w dokumencie wydanym w 2009 r. przez FDA (*FDA 2009*), który stanowi wytyczne dot. PK w badaniach klinicznych w kontekście rejestracji nowych leków, przeprowadzono analizę PFS jako surogatu.



Ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest również brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie PEMBR w I linii leczenia względem przyjętych komparatorów. Implikowało to koniecznością przeprowadzenia porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej. Należy również podkreślić, iż metaanaliza ta dotyczyła jedynie oceny skuteczności. Ocena bezpieczeństwa została natomiast wykonana poprzez proste zestawienie częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach, wykorzystanych ww. metaanalizie, dla poszczególnych leków. Powyższe znacznie ogranicza wiarygodność uzyskanych dla tego porównania wyników przedłożonej AKL. Dodatkowo wyniki metaanalizy wskazują na jej niską jakość. Dla punktów końcowych OS oraz PFS, uzyskano IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami dla porównania PEMBR vs WEM, natomiast różnice dla PEMBR vs DAB nie osiągnęły istotności. Biorąc pod uwagę fakt, iż dwa ww. komparatory charakteryzują się takim samym mechanizmem działania, a ich skuteczność jest porównywalna (co jest wskazane m.in. w najnowszych wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku – Rutkowski 2015) różnice w istotności uzyskanych różnic poddają pod wątpliwość jakość oraz wiarygodność przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Ograniczeniem niniejszej analizy, które należy mieć również na uwadze jest fakt, iż ocena skuteczności stosowania leku Keytruda w II linii leczenia przeprowadzona została na podstawie badania, w którym pembrolizumab był stosowany w dawce 10 mg/kg mc Q3W, podczas gdy zarejestrowaną dawką jest 2 mg/kg mc. Q3W. Wnioskodawca podkreśla brak różnic pomiędzy wskazanymi dawkami, na podstawie wyników badania KEYNOTE-001 oraz podgrupy pacjentów w badaniu KEYNOTE-002. Weryfikacja przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała, iż w powyższych badaniach brak jest IS różnic w wynikach, pomiędzy grupami pacjentów leczonymi przedmiotowymi dawkami. Dla punktu końcowego OS w badaniu KEYNOTE-002 uzyskano medianę o wartości [redacted] dla PEMBR 2 mg/kg Q3W oraz [redacted] dla 10 mg/kg Q3W [redacted]. Natomiast dla parametru PFS uzyskano mediany [redacted] dla obu badanych dawek [redacted]. Należy podkreślić, że niższa dawka może charakteryzować się lepszym profilem bezpieczeństwa, jednakże nie uzyskano IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami również w odniesieniu do częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Zastrzeżeniem do powyższego założenia jest fakt, iż powyższe badania nie były zaprojektowane względem hipotezy *equivalence* dla porównywanych dawek wnioskowanej technologii. Nie wykazanie IS różnic pomiędzy dawkami pozwala jedynie na wnioskowanie, że nie jest możliwe stwierdzenie, iż występują różnice pomiędzy powyższymi dwoma schematami dawkowania PEMBR.

Ponadto badanie KEYNOTE-006, na podstawie którego wnioskowano o skuteczności PEMBR zarówno w I (porównanie pośrednie) jak i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, zostało przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów, u których PEMBR był stosowany zarówno jako I jak i II linia leczenia. Należy przy tym zauważyć, iż IS różnice pomiędzy grupami dla OS i PFS nie zostały wykazane dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii leczenia. Natomiast wnioskodawca przedstawił jako główne wyniki te, które uzyskano dla łącznej populacji (niezależnej od linii leczenia), dla której wykazano znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami.

Należy również podkreślić, że niektóre badania uwzględnione w ramach niniejszej AWA nie są jeszcze zakończone. Wnioskodawca wskazuje na badanie KEYNOTE-002, którego nie uwzględniono w ramach niniejszej AWA, jednakże analitycy Agencji podkreślają, że również dla badania KEYNOTE-006 pełna analiza nie jest jeszcze dostępna, a mediana dla punktu końcowego OS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)” u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV bez względu na mutację genu BRAF. Zgodnie z zaakceptowanym projektem PL wnioskowana technologia miałaby być stosowana w I oraz II linii leczenia.

##### Technika analityczna

W ocenie ekonomicznej zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA).

##### Porównywane interwencje

Terapię produktem leczniczym Keytruda porównano z następującymi terapiami:

- ✓ wemurafenibem stosowanym w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w I linii,
- ✓ dabrafenibem stosowanym w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)” w I linii,
- ✓ CTH z zastosowaniem dakarbazyny w monoterapii stosowanej w I linii,
- ✓ ipilimumabem refundowanym w ramach programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w II linii.

Dodatkowo przedstawiono porównanie z chemioterapią systemową w III linii leczenia. Niemniej jednak porównanie to nie zostało uwzględnione w niniejszej AWA, gdyż w związku z przyjętym projektem PL nie wnioskuje się o objęcie refundacją stosowania PEMBR w III linii leczenia. Szerszy komentarz znajduje się w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA.

##### Perspektywa

W ramach analizy podstawowej przyjęto perspektywę NFZ.<sup>2</sup>

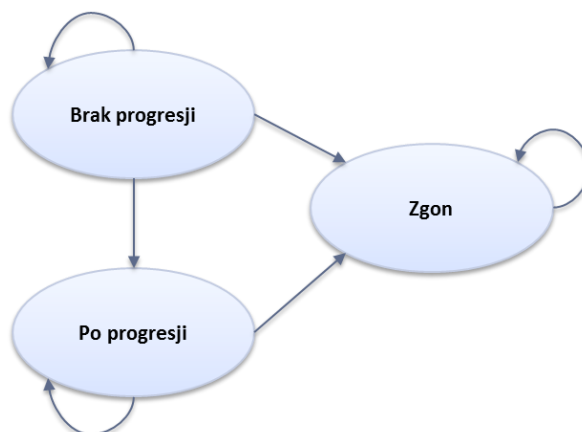
**Horizont czasowy** – dożywni (40-letni).

##### Model

Analizę oparto na dostosowanym do warunków polskich modelu centralnym. Adaptacja modelu polegała na wprowadzeniu danych charakterystycznych dla Polski w szczególności kosztowych, a także charakterystyki populacji oraz dodaniu kalkulatora ceny progowej. W modelu uwzględniono 3 stany: brak progresji, po progresji oraz zgon. W momencie wejścia do modelu pacjent znajduje się w stanie brak progresji. Przyjęta długość cyklu to 1 tydzień. Przejścia między stanami zostały uzależnione od czasu pozostawania w modelu, poprzez oparcie ich na krzywych przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby.

<sup>2</sup> W ramach analizy podstawowej przedstawiono jedynie perspektywę płatnika publicznego, natomiast perspektywę wspólną przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości. W związku z wnioskowaną kategorią dostępności tj. w ramach PL, nie dochodzi do współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne. Kosztami różniącym obie perspektywy są jedynie koszty leczenia działań niepożądanych.

### Rysunek 3 Schemat modelu wnioskodawcy



#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W przedłożonym wraz z wnioskiem o objęcie refundacją modelu uwzględniono komparatory wybrane dla I oraz II linii leczenia. Dodatkowo w AE przedstawiono wyniki symulacji zastosowania pembrolizumabu w III linii leczenia z zaznaczeniem faktu, iż populacja ta nie jest uwzględniona w uzgodnionym projekcie PL. Zapisy PL wskazują, iż terapia pembrolizumabem ma być stosowana w przypadku braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo w przypadku wcześniejszego jednego leczenia systemowego czerniaka lub braku tolerancji nie pozwalającego na jego kontynuację. W PL znajduje się także zapis o braku wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1. Wnioskodawca wyjaśnił, iż przedstawione porównanie pembrolizumabu vs. chemioterapia systemowa stosowana w III linii jest jedynie wariantem dodatkowym, przedstawionym w celu pełnego zobrazowania opłacalności pembrolizumabu w leczeniu czerniaka. W związku z powyższym w niniejszej AWA przedstawiono jedynie wyniki porównań dla I i II linii leczenia.

#### Populacja

W analizie uwzględniono populację z czerniakiem nieoperacyjnym w stadium III lub rozsiałym, niezależnie od występowania mutacji BRAF, spełniającą kryteria kwalifikacji zapisane w PL „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ISD-10 C43)*”. W poniższej tabeli przedstawiono wejściową charakterystykę populacji do modelu. Należy zauważyć, iż przyjęte wartości w odniesieniu do średniego wieku oraz odsetka mężczyzn są zbliżone do tych wartości określonych na podstawie przekazanych do Agencji danych NFZ, zgodnie z którymi ww. wartości w populacji chorych leczonych w ramach aktualnie realizowanych PL w leczeniu czerniaka wynoszą średnio odpowiednio: 56,0 lat oraz 55%.

Tabela 25. Charakterystyka populacji wejściowej\*

Parametr	Średnia wartość parametru	Źródło
Wiek [lata]	60,1	KEYNOTE-002
	60,3	KEYNOTE-006
Odsetek mężczyzn [%]	60,6	KEYNOTE-002
	59,6	KEYNOTE-006
Masa ciała [kg]	72,09	CUA dla Yervoy
Powierzchnia ciała pacjenta [m <sup>2</sup> ]	1,70	Ługowska 2012
Odsetek pacjentów z czerniakiem w stadium IV [%]	96,2	KEYNOTE-006
	93,7	KEYNOTE-002

\*W ramach analizy podstawowej dla I i II linii zaimplementowano wartości z badania KEYNOTE-006

#### Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczna dla I linii leczenia została określona na podstawie nieopublikowanej metaanalizy sieciowej dostarczonej wykonawcy raportu przez Podmiot odpowiedzialny dla PEMBR, w której wykorzystano następujące badania, w celu porównania PEMBR z DAB, WEM i DTIC:

- PEMBR vs IPI (KEYNOTE-006)
- IPI DTIC vs IPI (*Hersh 2011*)
- WEM vs DTIC (BRIM-3)

- DAB vs DTIC (BREAK-3)
- DTIC vs IPI + DTIC (*Robert 2011*)

W przeprowadzonej metaanalizie sieciowej uwzględniono 4 scenariusze uwzględniające różne badania. W ramach przedłożonej AE uwzględniono jedynie [REDAKTOWANE], które to odpowiadają przedmiotowi przedłożonej analizie. Ze względu na fakt, iż [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] W związku z powyższym ww. scenariusz został uwzględniony w analizie podstawowej AE. Podejście to jest zgodne z wyborem scenariusza wykorzystanego w ramach AKL. Uwzględnienie w AE [REDAKTOWANE] jest natomiast jednym z wariantów przeprowadzonej analizy wrażliwości.

Wyniki analizy skuteczności wskazały, iż w I linii leczenia w populacji pacjentów wcześniej nieleczonych dla porównania PEMBR vs. DAB – PEMBR wykazał porównywalną skuteczność, zaś dla porównań PEMBR vs. WEM oraz vs. DTIC, stosowanie PEMBR wiązało z wydłużeniem PFS oraz OS.

Dla II linii leczenia w populacji pacjentów nieleczonych oraz leczonych jedną linią nieobejmującą terapii IPI skuteczność dla PEMBR oraz IPI określono na podstawie wyników z badań klinicznych KEYNOTE-002 oraz KEYNOTE-006. Wyniki porównania wskazały, iż stosowanie PEMBR zamiast terapii IPI skutkowało wydłużeniem PFS. Szczegółowe wyniki analizy skuteczności oraz komentarz dot. przedmiotowej metaanalizy znajdują się w rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA.

Badania KEYNOTE-002 i KEYNOTE-006 posłużyły do oszacowania krzywej OS i PFS, przy czym badanie KEYNOTE-006 wykorzystano w oszacowaniach dla I i II linii leczenia, natomiast KEYNOTE-002 dla dodatkowych oszacowań III linii leczenia. W celu oszacowania OS dla PEMBR w horyzoncie równym okresowi obserwacji z badania wykorzystano dane z ww. badań. W dalszych cyklach posłużono się danymi z analizy *Schadendorf 2015* dotyczącej długoterminowego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych IPI oraz danymi z *rejestracji AJCC*, raportowanych w publikacji *Balch 2001*. Ze względu na konieczność przeprowadzenia obliczeń dla OS dla PEMBR w I i II linii leczenia do danych z badania KEYNOTE-006 dopasowano funkcje pochodzące z rozkładu log-normalnego oraz log-logistycznego. Oszacowania dotyczące PFS oparto jedynie na danych z badań klinicznych. W związku z krótkim horyzontem jaki objęły dane z badań KEYNOTE-002 i KEYNOTE-006 wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych na horyzont przyjęty w analizie tj. dożywności.

Krzywe OS dla komparatorów z I linii leczenia tj. DAB, WEM oraz DTIC oszacowano na podstawie krzywych hazardu względnego pomiędzy PEMBR a każdym z powyższych komparatorów. Krzywe hazardu wyznaczono w oparciu o wyniki metaanalizy sieciowej, a więc dla wykorzystania tych danych właściwe są wszelkie zastrzeżenia wskazane dla metaanalizy.

Podczas określania skuteczności DTIC skorzystano z założenia, iż skuteczność poszczególnych dawek IPI (3 i 10 mg/kg mc.) nie różni się znacząco między sobą. Dokonano zatem porównania pośredniego PEMBR vs. DTIC przy uwzględnieniu wyników 2 badań porównujących: PEMBR z IPI (3 mg/kg mc.) – badanie KEYNOTE-006 oraz IPI (10 mg/kg mc.)+DTIC z DTIC – badanie *Robert 2011*. Powyższe implikowało konieczność przyjęcia założenia, że IPI 10 mg/kg mc. + DTIC oraz IPI 3 mg/kg mc. mają taką samą skuteczność.

Przyjęto także założenie o tożsamer skuteczności PEMBR w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie w stosunku do dawki 2 mg/kg co 3 tygodnie. Powyższe założenie przyjęto na podstawie badania KEYNOTE-002, w którym odnotowano brak różnic w efektywności stosowania PEMBR w dawce 10 mg/kg mc. co 3 tyg. oraz 2 mg/kg mc. co 3 tyg. Szczegóły tego zestawienia przedstawiono w niniejszej AWA w rozdz. 4.2.2.1, a przyjęte schematy dawkowania znajdują się w rozdz. 3.3 AE wnioskodawcy. W związku z brakiem danych dot. przyjmowania planowanych dawek (*compliance*) podczas terapii DAB, WEM oraz DTIC, w ramach analizy podstawowej przyjęto założenie o wartości tego wskaźnika dla PEMBR równej 100%. W ramach AW testowano scenariusz, w którym dla I linii leczenia planowane przyjmowanie PEMBR oszacowano na podstawie wartości z badania KEYNOTE-006. W II linii leczenia dla PEMBR vs IPI przyjęto dane z badania KEYNOTE-006. W AE uwzględniono działania niepożądane stopnia 3-5 oraz zaburzenia endokrynologiczne dowolnego stopnia. Prawdopodobieństwa wystąpienia działań niepożądanych oszacowano na podstawie informacji zawartych w AKL wnioskodawcy. Należy jednak zauważyć, iż w AKL dla I linii przedstawiono jedynie zestawienie częstości występowania AEs dla poszczególnych komparatorów w poszczególnych badaniach. Z uwagi na fakt, iż badania te nie były ze sobą powiązane i charakteryzowały się wysokim stopniem heterogeniczności, powyższe stanowi znaczne ograniczenie wiarygodności ww. danych wykorzystanych w AE, a tym samym wpływa na wiarygodność wyników AE.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty bezpośrednio medyczne. Według założeń AE wnioskodawcy pacjenci są leczeni do momentu wystąpienia progresji choroby. W związku z tym w modelu przyjęto, że koszt stanu wolnego od progresji dla poszczególnych opcji terapeutycznych odpowiada kosztom monitorowania leczenia, dlatego też

w ramach kosztów stanów zdrowia przedstawiono jedynie koszt dla stanu po progresji. W AE uwzględniono koszty związane z leczeniem występujących bardzo często działań niepożądanych dla interwencji oraz wszystkich rozważanych komparatorów, których częstość występowania oszacowano na podstawie włączonych badań oraz ChPL dla uwzględnionych produktów leczniczych.

Tabela 26. Koszty uwzględnione w AE

Kategoria kosztowa		Koszt	Źródło
<b>Koszty leków</b>			
Pembrolizumab [zł/opakowanie]			Propozycja wnioskodawcy
Wemurafen b [zł/mg]		0,70	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Ipilimumab [zł/mg]		387,31	
Dabrafenib [zł/mg]		3,85	
Dakarbazyne [zł/mg]		0,16	
<b>Koszty podania terapii*</b>			
Koszt podania leków w PL	hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	468,00 zł	Zarządzenie Nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r.
	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	104,00 zł	
Koszt podania chemioterapii	hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A	364,00 zł	
<b>Koszty monitorowania - PEMBR</b>			
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu		420,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez wzmocnienia kontrastowego		3550,00 zł**	
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych ze wzmocnieniem kontrastowego			
TK: badanie dwóch lub więcej okolic anatomicznych bez i ze wzmocnieniem kontrastowym			
MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez wzmocnienia kontrastowego		200,00 zł	
MR: badanie dwóch okolic anatomicznych innych niż dwa odcinki kręgosłupa bez i ze wzmocnieniem kontrastowym			
Z90 Świadczenie zabiegowe – grupa 90			
5.10.00.0000041 kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych - ocena obecności mutacji BRAF V600		495,00 zł	Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 9 grudnia 2013 r.
<b>Koszty monitorowania komparatorów</b>			
<b>DAB</b>	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafenibem	6 063,20 zł	Zarządzenia Nr 71/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 października 2015 r.
<b>WEM</b>	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	5 274,88 zł	Zarządzenie Nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r.
<b>IPI</b>	Diagnostyka w programie Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1 406,08 zł	Zarządzenie Nr 36/2015/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2015 r.
<b>CTH, DTIC</b>	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	260,00 zł	Zarządzenie Nr 80/2014/DGL Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
<b>Koszty stanów zdrowia</b>			
Stan po progresji	Świadczenie w zakładzie pielęgnacyjno-opiekuńczym/opiekuńczo-leczniczym [zł/osobodzień]	74,88 zł	Zarządzenie Nr 69/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 6 listopada 2014 r.
	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym [zł/osobodzień]	215,59 zł	Zarządzenie Nr 73/2013/DSOZ Prezesa

Kategoria kosztowa		Koszt		Źródło
				NFZ z dnia 9 grudnia 2013 r.
<b>Koszty związane z leczeniem działań niepożądanych</b>				
		NFZ	NFZ + Pacjent	
Anemia	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	520,00 zł	520,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r
	Leki (żelazo, kwas foliowy, witamina B12) [koszt terapii]	8,66 zł	144,74 zł	Portal Medycyna Praktyczna
Zapalenie jelita grubego	F58 – Choroby zapalne jelit	4 160 zł	4 160 zł	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Biegunka	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	35,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r
	Leki (loperamid, płyn nawadniający) [koszt terapii]	8,82 zł	114,26 zł	
Zaburzenia endokrynologiczne	Świadczenie specjalistyczne 2-go typu [koszt roczny]	280,00 zł	280,00 zł	
	Lewotyroksyna [koszt roczny]	39,15 zł	106,05 zł	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu leków refundowanych
Zmęczenie	Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	130,00 zł	130,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r
	Preparaty witaminowe [koszt terapii]	-	17,30 zł	Portal Medycyna Praktyczna
Neutropenia, leukopenia [koszt terapii]		5 823,23 zł	5 823,23 zł	Ługowska 2012, GUS Roczne wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych od 1950 roku.
Wysypka	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	35,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r
Rak płaskonabłonkowy	J33 – Średnie zabiegi skórne	1 820 zł	1 820 zł	Zarządzenie Nr 81/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r.
Rogowiak kolczystokomórkowy	J33 – Średnie zabiegi skórne (leczenie jednego dnia)	624 zł	624 zł	
Gorączka	Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	35,00 zł	35,00 zł	Zarządzenie Nr 79/2014/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 5 grudnia 2014 r
	Leki (ibuprofen) [zł/op.]	3,61 zł	6,61 zł	Obwieszczenie MZ z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

\* W ramach analizy podstawowej PEMBR oraz IPI podawane są w ramach hospitalizacji w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu, natomiast WEM oraz DAB w ramach przyjęcia pacjenta w trybie ambulatoryjnym związanego z wykonaniem programu.

\*\* Koszt średni dla poszczególnych rodzajów TK oraz MR.

Wyniki dla perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta przedstawiono jedynie w analizie wrażliwości.

W ramach wyceny ryczałtu za diagnostykę i monitorowanie leczenia w ramach wnioskowanego PL przyjęto, iż większość z wymienionych we właściwej części PL badań będzie finansowana w ramach świadczenia specjalistyczne 2-go typu. Wyjątkiem jest koszt diagnostyki obrazowej czy koszt oceny mutacji BRAF V600,

kórego koszt oszacowano osobno. W przypadku wystąpienia anemii lub zmęczenia przyjęto założenie, że pacjent odbywa w ciągu miesiąca jedną wizytę u lekarza specjalisty, na której zlecane są badania kontrolne (OB, morfologia, żelazo, ferrytyna, transferyna, witamina B12, kwas foliowy) co uwzględniono jako koszt świadczenia specjalistycznego 3-go typu. Związany z wystąpieniem biegunki, wysypki czy gorączki koszt rozliczany w ramach świadczenia specjalistycznego 1-go typu to koszt wizyty u lekarza specjalisty.

W analizie został uwzględniony zaproponowany instrument dzielenia ryzyka (RSS).

### Użyteczności stanów zdrowia

Wartości użyteczności zaczerpnięto z badania klinicznego KEYNOTE-006. Do modelu zaimplementowano wartości użyteczności zależne od czasu do zgonu (analiza podstawowa) oraz wystąpienia progresji (analiza wrażliwości). W ramach analizy wrażliwości testowano również zastosowanie wartości użyteczności, zaczerpniętych z odnalezionych podczas przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych. Wykorzystane w analizie podstawowej wartości użyteczności dla PEMBR stanowią średnią wartości użyteczności uzyskanych w dwóch ramionach badania KEYNOTE-006. Uwzględnienie takiej metodologii jest konserwatywne ponieważ wartości użyteczności w ramieniu PEMBR w większości były wyższe niż te uzyskane w ramieniu komparatora.

Tabela 27. Wartości użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie podstawowej AE

Czas do zgonu [w dniach]	Wartość użyteczności	Źródło
[redacted]	[redacted]	KEYNOTE-006
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	

### Dyskontowanie

Przyjęto stopy dyskontowe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

➤ I linia leczenia

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej w I linii leczenia, porównanie PEMBR vs. DAB

Parametr		PEMBR	DAB
Koszt leczenia [zł]	z RSS	[redacted]	444 267
	bez RSS	[redacted]	
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS	[redacted]	[redacted]
	bez RSS	[redacted]	
Efekt [QALY]		[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]		[redacted]	[redacted]
CUR [zł/QALY] z RSS		[redacted]	248 360
CUR [zł/QALY] bez RSS		[redacted]	
ICUR [zł/QALY] z RSS		[redacted]	125 239
ICUR [zł/QALY] bez RSS		[redacted]	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia PEMBR jest droższa i skuteczniejsza w stosunku do terapii DAB. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs. DAB wyniósł [redacted] przy uwzględnieniu RSS

oraz 125 239 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Wartość ta nie przekracza aktualnego progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

**Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej w I linii leczenia, porównanie PEMBR vs. WEM**

Parametr		PEMBR	WEM
Koszt leczenia [zł]	z RSS		436 270
	bez RSS		
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS		
	bez RSS		
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
CUR [zł/QALY] z RSS			427 734
CUR [zł/QALY] bez RSS			
ICUR [zł/QALYG] z RSS			
ICUR [zł/QALYG] bez RSS			94 326

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii PEMBR w miejsce terapii WEM jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs. WEM wyniósł przy uwzględnieniu RSS oraz 94 326 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Wartość ta znajduje się poniżej aktualnego progu opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

**Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej w I linii leczenia, porównanie PEMBR vs. DTIC**

Parametr		PEMBR	DTIC
Koszt leczenia [zł]	z RSS		55 826
	bez RSS		
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS		
	bez RSS		
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
CUR [zł/QALY] z RSS			42 662
CUR [zł/QALY] bez RSS			
ICUR [zł/QALYG] z RSS			
ICUR [zł/QALYG] bez RSS			253 102

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy terapia PEMBR jest droższa i skuteczniejsza w stosunku do terapii DTIC. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs. DTIC wyniósł przy uwzględnieniu RSS oraz 253 102 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Wartość ta przekracza próg opłacalności kosztowej, o którym mowa w Ustawie o refundacji.

➤ *II linia leczenia*

**Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej w II linii leczenia, porównanie PEMBR vs. IPI**

Parametr		PEMBR	IPI
Koszt leczenia [zł]	z RSS		355 944
	bez RSS		



Parametr		PEMBR	IPI
Koszt inkrementalny [zł]	z RSS		
	bez RSS		
Efekt [QALY]			
Efekt inkrementalny [QALY]			
ICUR [zł/QALYG] z RSS			
ICUR [zł/QALYG] bez RSS		303 012	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii PEMBR w miejsce terapii IPI jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs. IPI wyniósł [redacted] przy uwzględnieniu RSS oraz 303 012 zł/QALYG bez jego uwzględnienia. Wartość uwzględniająca proponowany RSS znajduje się poniżej progu opłacalności o którym mowa w Ustawie o refundacji, natomiast wartość nie uwzględniająca proponowanego RSS znajduje się powyżej progu opłacalności.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 32. Cena progowa (z RSS)

	PEMBR vs. DAB	PEMBR vs. WEM	PEMBR vs. DTIC	PEMBR vs. IPI
Cena progowa przy progu opłacalności 125 955 zł/QALYG	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena wynikająca z zapisów §5 ust.6 pkt 3) Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W związku z wykonanym porównaniem pośrednim z DAB, WEM i DTIC w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności określone w art. 13 ustawy o refundacji.

Dla porównania PEMBR vs. IPI trudno jest jednoznacznie rozstrzygnąć czy zachodzą okoliczności określone w art. 13 ustawy o refundacji. IS wyniki w badaniu RCT uzyskano dla populacji ogólnej (I i II linia leczenia) i wskazują one na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zatem w opinii analityków Agencji dla tego porównania nie zachodzą okoliczności określone w art. 13 ustawy o refundacji. Jednocześnie w tym samym badaniu RCT nie uzyskano IS wyników wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem w II linii leczenia (populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym). Zaś w stosunku do pozostałych komparatorów nie odnaleziono badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowany lek, w związku z czym zachodzą okoliczności określone w art. 13 ustawy o refundacji.

Dla porównań PEMBR vs. DAB, PEMBR vs. WEM oraz PEMBR vs. DTIC w I linii leczenia wnioskodawca wykonał analizę zgodnie z zapisami §5 ust.6 pkt 3) Rozporządzenia ws. wymagań minimalnych. Wartość ceny zbytu netto dla produktu leczniczego Keytruda, przy której koszt współczynnik CUR określony dla wnioskowanej technologii przy zastosowaniu RSS jest równy CUR dla komparatora wynosi odpowiednio [redacted] (vs. DAB), [redacted] (vs. WEM) oraz [redacted] (vs. DTIC). Natomiast cena oszacowana na podstawie zrównania wskaźników CUR bez uwzględnienia RSS wyniosła [redacted] dla porównania z DAB, [redacted] dla porównania z WEM, [redacted] dla porównania z DTIC.

W przypadku porównania PEMBR vs. komparatory przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przy uwzględnieniu RSS oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi od [redacted] do [redacted] (odpowiednio vs DTIC i DAB). Oszacowana wartość progowa jest generalnie wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto – za wyjątkiem porównania z DTIC. Cena progowa (przy progu opłacalności 125 955 zł/QALYG) bez uwzględnienia RSS wyniosła [redacted] dla porównania z DAB, [redacted] dla porównania z WEM, [redacted] dla porównania z DTIC oraz [redacted] dla porównania z IPI.

<sup>3</sup> 125 955 zł/QALYG

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości (ang. *sensitive analysis* - SA) przetestowano w sumie ok. 34 scenariuszy dotyczących zmian parametrów użyteczności, stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, odsetka pacjentów otrzymujących planowane dawki, kosztów substancji czynnych, kosztów działań niepożądanych, kosztu przebywania w stanie po progresji, sposobu kalkulacji krzywej OS oraz źródeł użyteczności stanów zdrowia.

Testowane scenariusze jednokierunkowej AW dla I i II linii leczenia:

- O-1 horyzont czasowy, testowana wartość 10 lat
- O-2 dyskontowanie, testowana wartość:
  - a. 5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych
  - b. 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
  - c. 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych
- O-1L-3 odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR, testowana wartość 98,40%
- O-2L-3 odsetek pacjentów otrzymujących planowane dawki PEMBR i IPI, testowana wartość PEMBR: 100%, IPI: 100%
- K-1 koszt substancji czynnych, testowana wartość na podstawie komunikatów DGL
- K-2 koszt podania PEMBR oraz IPI, testowana wartość 104 zł
- K-3 koszt tygodniowy przebywania pacjenta w stanie po progresji, testowana wartość 1 823,28 zł
- K-4 koszt działań niepożądanych, testowana perspektywa wspólna NFZ i pacjenta
- PFS-1L-1 źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB, DTIC i WEM, testowana wartość przyjęta z wyników scenariusza 1 metaanalizy sieciowej (zamiast scenariusza 2 metaanalizy)
- PFS-2L-1 rodzaj funkcji przeżycia dopasowanej do krzywej PFS dla IPI, testowana funkcja pochodząca z rozkładu wykładniczego - wybór zgodnie z kryterium BIC
- OS-1L oszacowanie krzywej OS dla PEMBR w cyklach 60-515 - źródło danych dla funkcji HR(t)
  1. funkcje hazardu pochodzące z rozkładu log-logistycznego oszacowane na podstawie KEYNOTE-006
  2. HR=0,69
  3. HR=1
- OS-1L-4 źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia OS dla DAB, DTIC i WEM, testowana wartość z wyników scenariusza 1 metaanalizy sieciowej
- U-Z źródło użyteczności stanów zdrowia, względem czasu do zgonu na podstawie:
  1. NICE Ta319,
  2. Hatzwell 2014,
  3. Batty 2012,
- U-P źródło użyteczności stanów zdrowia, względem wystąpienia progresji na podstawie:
  4. KEYNOTE-006,
  5. KEYNOTE-002,
  6. Delea 2015,
  7. Hatzwell 2014,
  8. Batty 2012,
  9. Beusterien 2009,
  10. Hogg 2010.

W celu zachowania przejrzystości prezentowanych danych w AWA w poniższych tabelach przedstawiono jedynie wyniki scenariuszy SA uwzględniające RSS, mające największy wpływ na zmianę wartości wskaźnika ICUR uzyskane wyniki w AE względem analizy podstawowej oraz sc, K-1 uwzględniający koszt NFZ za mg komparatorów określony na podstawie danych DGL. Pozostałe wyniki SA znajdują się w *AE wnioskodawcy w rodz. 6.2.*

### Wyniki analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. DAB

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania PEMBR vs. DAB największy wpływ na wynik miała zmiana kosztu tygodniowego przebywania pacjenta w stanie po progresji z 468 zł na 104 zł, co skutkowało wzrostem wartości wskaźnika ICUR o [redacted]. Kolejnym czynnikiem o bardzo wysokiej wrażliwości na zmianę okazało się źródło danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB, DTIC i WEM, które to zmieniono z wyników scenariusza 2 metaanalizy sieciowej, na wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej powodując spadek wartości wskaźnika ICUR o [redacted] względem wartości ze scenariusza podstawowego. Zmiana źródła użyteczności stanów zdrowia względem czasu do zgonu z badania KEYNOTE-006 na *Beusterien 2009* oraz *Hogg 2010* spowodowały wzrost o odpowiednio [redacted] oraz [redacted].

Tabela 33. Wyniki analizy wrażliwości porównania PEMBR vs. DAB

Scenariusz	PEMBR		DAB		Inkrementalne			Δ ICUR względem wart. podstawowej
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ Kosztów	ICUR	
O-2c	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS-1L-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-P-3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-P-6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-P-7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Wyniki analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. WEM

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania PEMBR vs. WEM największy wpływ na wynik miała zmiana kosztu tygodniowy przebywania pacjenta w stanie po progresji z 468 zł na 104 zł, w wyniku czego wartość wskaźnika ICUR wzrosła o [redacted]. Zmiana źródła danych dla funkcji HR(t) służącej do wyznaczenia PFS dla DAB, DTIC i WEM, z wyników scenariusza 2 metaanalizy sieciowej, na wyniki scenariusza 1 metaanalizy sieciowej spowodowała spadek wartości wskaźnika ICUR o [redacted] względem wartości ze scenariusza podstawowego. Natomiast zmiana koszt substancji czynnych z określonych na podstawie wykazu leków refundowanych na wartości określone na podstawie komunikatów DGL skutkowało wzrostem wartości wskaźnika ICUR o 122%. W wyniku zmiany źródła użyteczności stanów zdrowia względem czasu do zgonu z badania KEYNOTE-006 na *Beusterien 2009* oraz *Hogg 2010* Δ ICUR osiągnęła wartość odpowiednio + [redacted] oraz + [redacted].

Tabela 34 Wyniki analizy wrażliwości porównania PEMBR vs. WEM

Scenariusz	PEMBR		WEM		Inkrementalne			Δ ICUR względem wart. podstawowej
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ Kosztów	ICUR	
O-2c	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
K-3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS-1L-1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-P-6	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
U-P-7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### Wyniki analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. DTIC

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania PEMBR vs. DTIC największy wpływ na wynik miała zmiana źródła użyteczności stanów zdrowia względem czasu do zgonu z badania KEYNOTE-006 na *Beusterien 2009*

oraz *Hogg 2010* spowodowały wzrost o odpowiednio [ ] oraz [ ]. Zmiana przyjętego horyzontu czasowego analizy z 40 lat na 10 lat spowodowała wzrost wartości wskaźnika ICUR o [ ].

**Tabela 35. Wyniki analizy wrażliwości porównania PEMBR vs. DTIC**

Scenariusz	PEMBR		DTIC		Inkrementalne			Δ ICUR względem wart. podstawowej
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ Kosztów	ICUR	
O-1	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
O-2c	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
K-1	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
K-3	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
U-P-3	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
U-P-6	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
U-P-7	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

### Wyniki analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. IPI

W przedstawionej analizie wrażliwości dla porównania PEMBR vs. IPI największy wpływ na wynik miała zmiana kosztu tygodniowy przebywania pacjenta w stanie po progresji z 468 zł na 104 zł, w wyniku czego wartość wskaźnika ICUR wzrosła o [ ]. Przyjęcie stóp dyskontowych 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych spowodowało wzrost wartości wskaźnika ICUR o [ ]. Natomiast w wyniku zmiany danych źródłowych dla funkcji HR(t) z oszacowania na podst. KEYNOTE-006 na [ ] spowodowało spadek wartości wskaźnika ICUR o [ ].

**Tabela 36. Wyniki analizy wrażliwości porównania PEMBR vs. IPI**

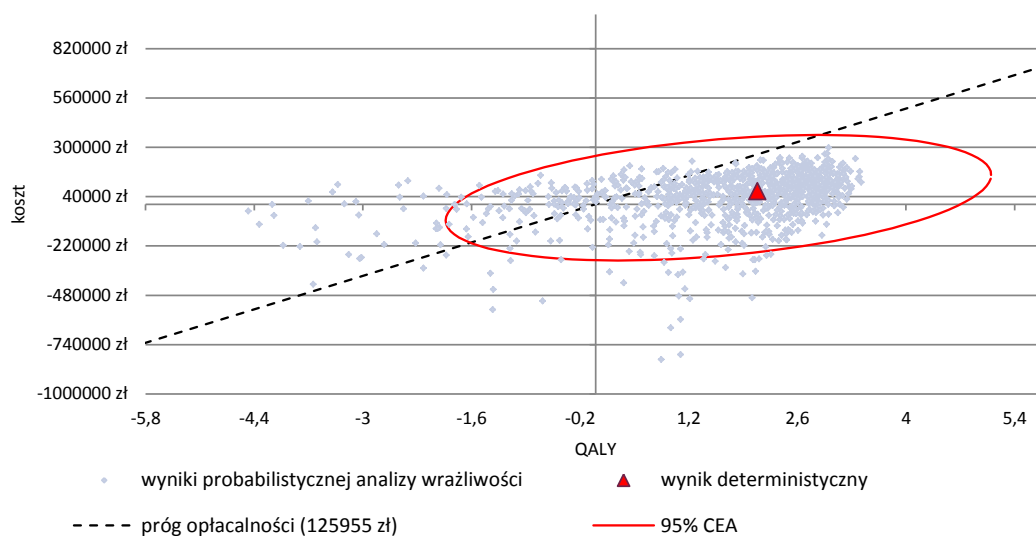
Scenariusz	PEMBR		IPI		Inkrementalne			Δ ICUR względem wart. podstawowej
	QALY	Koszty	QALY	Koszty	Δ QALY	Δ Kosztów	ICUR	
O-2b	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
O-2c	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
K-3	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
OS-2L-1	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
U-P-6	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
U-P-7	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]

### Probabilistyczna analiza wrażliwości

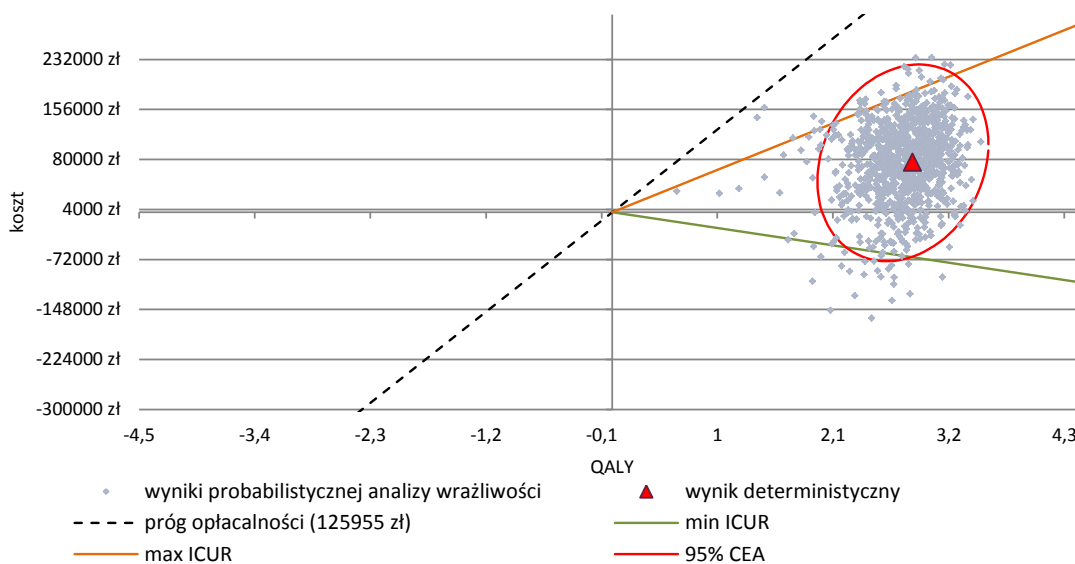
Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości dla wszystkich rozważanych scenariuszy. Poniżej zaprezentowano jedynie wyniki dla wartości uwzględniających zaproponowany RSS. Na wykresy naniesiono zaktualizowany próg opłacalności 125 955 zł/QALYG, aktualny na dzień złożenia niniejszej AWA (próg opłacalności aktualny na dzień złożenia wniosku wynosił 119 577 zł/QALYG).

### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. DAB

Na poniższym wykresie przedstawiono wyniki analizy probabilistycznej dla porównania PEMBR vs. DAB. Według wyjaśnienia wnioskodawcy 84% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności, co oznacza, że z prawdopodobieństwem ok. 84% terapia PEMBR będzie bardziej opłacalna od terapii DAB.

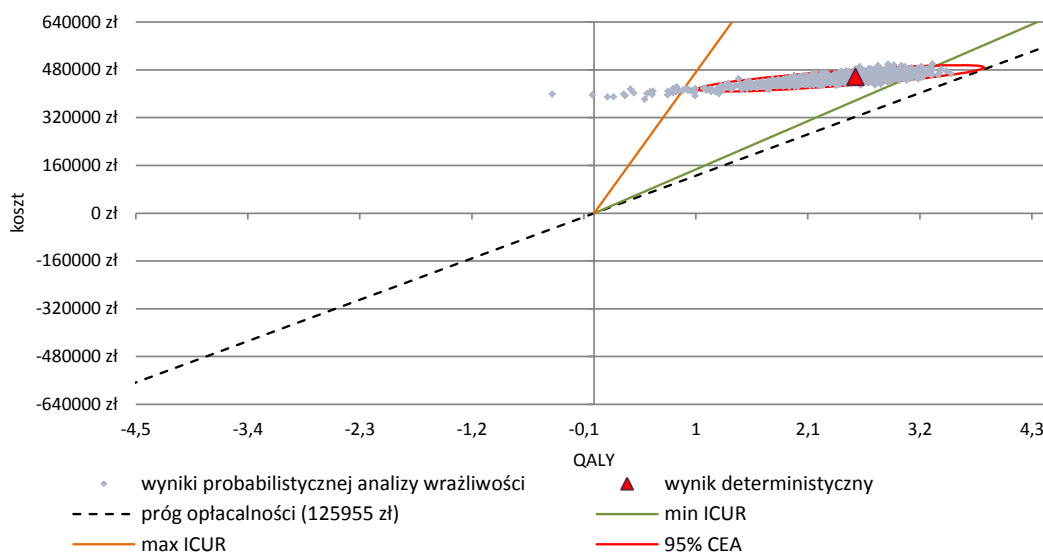
**Rysunek 4. Probabilistyczna AW porównanie PEMBR vs. DAB – z uwzględnieniem RSS****Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. WEM**

W przypadku porównania PEMBR vs. WEM wszystkie wyniki oznaczone na wykresie znajdują się poniżej progu opłacalności.

**Rysunek 5. Probabilistyczna AW porównanie PEMBR vs. WEM – z uwzględnieniem RSS****Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. DTIC**

Podczas przeprowadzonej probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania PEMBR vs. DTIC wszystkie punkty naniesione na wykres znalazły się powyżej zaktualizowanego progu opłacalności.

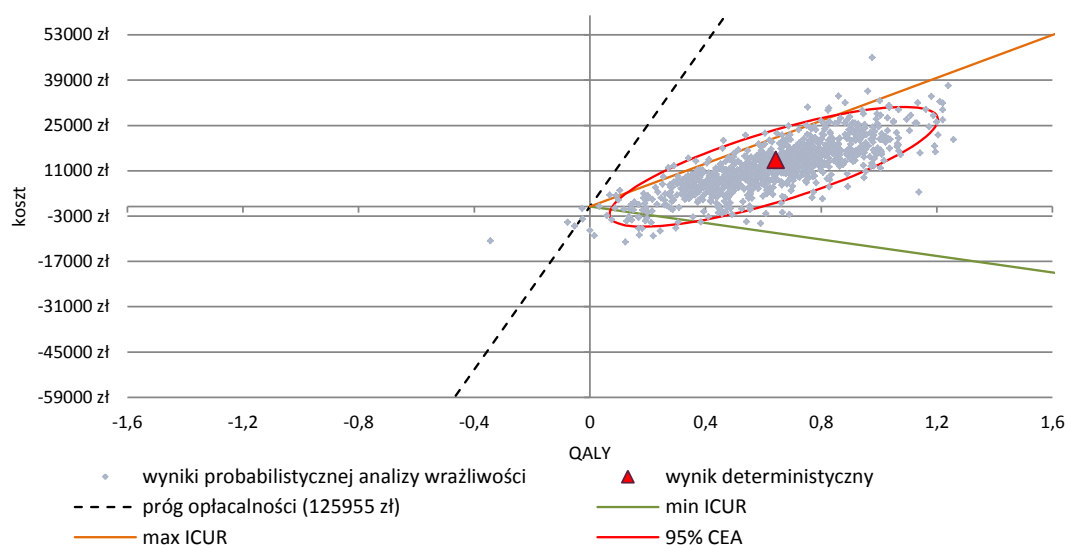
Rysunek 6. Probabilistyczna AW porównanie PEMBR vs. DTIC – z uwzględnieniem RSS



### Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w porównaniu PEMBR vs. IPI

Z analizy poniższego wykresu wnioskodawca stwierdził, iż 99,60% punktów znalazło się poniżej progu opłacalności.

Rysunek 7 Probabilistyczna AW porównanie PEMBR vs. IPI – z uwzględnieniem RSS



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W początkowej wersji analizy, wystąpiła rozbieżność pomiędzy populacją określoną w AE, a zapisami PL. Szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Zał. o uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego dla komparatorów z I linii leczenia zostało oparte na podstawie wyników metaanalizy sieciowej, w której wykazano przewagę PEMBR nad DTIC oraz WEM, jednak w przypadku porównania z DAB nie wykazano przewagi PEMBR. W związku z powyższym zasadnym byłoby wykonanie w ramach analizy wrażliwości minimalizacji kosztów dla porównania PEMBR vs. DAB i PEMBR vs WEM (w związku z ograniczoną wiarygodnością porównania pośredniego). W przypadku IPI zał. o uzyskaniu dodatkowego efektu zdrowotnego przyjęto w oparciu o wyniki RCT KEYNOTE-006. Niemniej jednak należy zauważyć, iż IS różnice pomiędzy grupami wykazano jedynie dla łącznej populacji pacjentów (nie zależnie od linii terapii), natomiast dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii terapii zarówno dla PFS jak i OS nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami. Powyższe znacząco ogranicza wiarygodność wnioskowania w oparciu o wyniki CUA dla tego porównania.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK?	Perspektywę wspólną NFZ i pacjenta przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości. Szczegółowy komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	AE przeprowadzono na podstawie wyników AKL, w której dokonano systematycznego przeglądu badań RCT. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na ograniczenia wyników przedstawionych w ramach AKL. Zostały one przedstawione we właściwym rozdziale AWA.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywni, pozwalający na ujęcie całkowite koszty i efektów. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.3.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie/niezgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo, jednakże ostatecznie do analizy włączono dane niepublikowane uzyskane od wnioskodawcy. Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 5.3.2.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy przejrzystości przeprowadzono analizę jednokierunkową oraz probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Należy zauważyć,

W pierwotnej wersji analizy w wariancie podstawowym uwzględniono porównanie PEMBR vs. CTH III linii, co jest niespójne z zapisami PL, jednak w analizie przekazanej w ramach uzupełnień względem wymagań minimalnych porównanie to zostało przedstawione jako wersja dodatkowa obliczeń, mająca na celu przekazanie pełnego obrazu opłacalności finansowania terapii PEMBR w leczeniu czerniaka.

W ocenianej AE w wariancie podstawowym przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, natomiast wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono jako wariant analizy wrażliwości. Kosztem różniącym dla wybranych perspektyw są koszty działań niepożądanych. Wnioskodawca wytłumaczył, iż ze względu na znikomy wpływ różnicy powyższych kosztów na wyniki, obliczenia wykonane z perspektywy wspólnej nie zostały umieszczone w wariancie podstawowym analizy, a jedynie w analizie wrażliwości.

W ocenianej analizie przyjęto horyzont dożywności, horyzont modelu sięga 40 lat, a biorąc pod uwagę przyjęte prawdopodobieństwa zgonów oraz wiek wejścia do modelu równy ok. 60 lat określono, iż przyjęty horyzont pozwala na oszacowanie pełnych kosztów i efektów wnioskowanej technologii. W związku z krótszym horyzontem czasowym badań, na których oparto analizę, wystąpiła konieczność ekstrapolacji danych. W związku z powyższym wnioskodawca wyjaśnił następujące aspekty: „w przypadku modelowania przeżycia całkowitego dane z badań KEYNOTE-002 i KEYNOTE-006 uwzględniono w zakresie nie wykraczającym poza horyzont czasowy, którego dotyczyły dane, ze względu na brak finalnej analizy dotyczącej OS. W dalszych cyklach modelu wykorzystano dane z analizy Schandendorf 2015 dotyczącej długoterminowego przeżycia całkowitego wśród pacjentów leczonych IPI oraz dane z rejestru AJCC, raportowane w publikacji Balch 2001.” Dla efektów dotyczących PFS dokonano ekstrapolacji rezultatów badań oraz dopasowania do krzywych funkcji przeżycia. Powyższą metodologię należy uznać za poprawną, gdyż przyjmuje się jednakową skuteczność dla PEMBR oraz IPI. Należy jednak zauważyć, iż ekstrapolacja znacznie przewyższa długość okresów obserwacji w badaniach klinicznych, co stanowi ograniczenie AE wnioskodawcy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W przedłożonej wraz wnioskiem o objęcie refundacją AE nie odnaleziono kosztu *antykonceptyjnego przeciwdziałania u kobiet w wieku rozrodczym*. Niniejszy koszt wynika bezpośrednio z zapisów PL. Nie uwzględnienie przedmiotowego kosztu może wiązać się z niedoszacowaniem kosztów terapii (zaniżeniem wartości rocznego ryczału za diagnostykę i monitorowanie w PL). Nie przedstawiono także wyjaśnienia pominięcia tego kosztu. W piśmie dotyczącym uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych przedstawiono wyjaśnienie dla nieuwzględnienia ww. kosztu ze względu na fakt, iż w populacji docelowej kobiety stanowią ok. 40%, natomiast średnia wieku kohorty wynosi 60 lat, zatem odsetek kobiet w wieku rozrodczym jest niewielki. Uwaga dot. braku zasadności uwzględnienia antykoncepcji w zapisach PL została przedstawiona w rozdz. 8 niniejszej AWA.

Skuteczność porównywanych terapii zaimplementowano do modelu na podstawie metaanalizy sieciowej, należy zauważyć, że brak jest badań H2H porównujących bezpośrednio PEMBR względem terapii stosowanych w I linii leczenia, co również może stanowić ograniczenie ocenianej AE. Niemniej jednak warto także zwrócić uwagę, iż skuteczność PEMBR oraz IPI zaczerpnięta była z badania KEYNOTE-006 jedynie w horyzoncie nieprzekraczającym czasu trwania badania, a dalsze wyniki zaimplementowane zostały z badań Schandendorf 2015 oraz rejestru AJCC. Jednocześnie w horyzoncie przewyższającym 12 tyg. przyjęto taką samą skuteczność dla PEMBR oraz IPI (przyjętą na podstawie publikacji Schandendorf 2015 oraz do rejestru AJCC), co należy uznać za konserwatywne.

Warto także zwrócić uwagę, iż prawdopodobieństwa zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie zestawienia częstości zdarzeń dla poszczególnych interwencji zaczerpniętych z różnych badań. Przyjęta metodologia może budzić wątpliwości, gdyż badania te nie były ze sobą powiązane i mogą między nimi występować znaczne rozbieżności metodologiczne.

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaimplementowano do modelu na podstawie wyników z badania KEYNOTE-006. Wartości te oszacowano jako średnią z wyników ramion PEMBR oraz IPI. Zważywszy na fakt, iż wartości z ramienia PEMBR były wyższe przyjętą metodologię należy uznać za konserwatywną. Dodatkowo przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji dotyczących użyteczności stanu zdrowia dla wnioskowanej populacji, a wyniki przeglądu zaimplementowano do analizy wrażliwości. Znaczące wyniki AW przedstawiono w rozdz. 5.2.3 niniejszej AWA.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

W toku prowadzonych prac zidentyfikowano 5 rekomendacji refundacyjnych. Oceniany w rekomendacji NICE model przedstawiła porównanie pembrolizumabu (2 mg/kg co 3 tygodnie) z IPI, DAB i WEM. W modelu uwzględniono 3 stany (brak progresji, po progresji, zgon), cykl długości 1 tyg. oraz horyzont czasowy równy 30 lat (dożywności). Model oparty był na wynikach metaanalizy. Prawdopodobnie był to model zbliżony do przedłożonego wraz z wnioskiem o objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda. W przedmiotowej rekomendacji poddano pod wątpliwość, poprawność wykonanej metaanalizy, a co za tym idzie uzyskanych oszacowań, szczególnie w przypadku, gdzie komparatorami były DAB oraz WEM. Zwrócono także uwagę, iż badanie KEYNOTE trwało zaledwie 12 mies., natomiast średni czas przeżycia dla osób z wcześniej nieleczonym czerniakiem, poddanych terapiom IPI, DAB lub WEM wynosi od 14 do 20 mies. W badaniu KEYNOTE-006 nie została osiągnięta mediana



całkowitego czasu przeżycia, więc oszacowanie dodatkowego przeżycia zależne było od przeprowadzonej ekstrapolacji. Również w rekomendacji pCORD zwrócono uwagę na powyższe ograniczenie. Z kolei w rekomendacji SMC wyszczególniono, fakt iż przyjęto założenie o tożsamej skuteczności dawki 2mg/kg co 3 tyg. i 10 mg/kg co 3 tyg. oraz dostarczono dowodów podobnej skuteczności, jednak nie przetestowano w analizę wrażliwości wpływu przedmiotowego założenia. Analitycy AOTMiT w toku weryfikacji stwierdzili, iż analogiczne wątpliwości oraz ograniczenia zidentyfikowano w odniesieniu do przedłożonej AE.

Należy zauważyć, iż w przypadku porównania PEMBR z DTIC oraz WEM wykazano przewagę na podstawie porównania pośredniego, jednak w przypadku porównania z DAB przewagi nie wykazano, co w świetle porównywalnej skuteczności tych dwóch inhibitorów BRAF, znacznie ogranicza wiarygodność wykorzystanej w AE metaanalizy sieciowej (szczegółowy komentarz rozdz. 4.3 AWA). W porównaniu z IPI IS różnice pomiędzy grupami wykazano jedynie dla łącznej populacji pacjentów (nie zależnie od linii terapii), natomiast dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii terapii zarówno dla PFS jak i OS nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami. Powyższe ogranicza wiarygodność wnioskowania z przedłożonej AE dla tego porównania, tym niemniej należy zauważyć, iż liczebność ww. subpopulacji chorych była mała co mogło wpływać na uzyskanie istotności statystycznej dla różnicy pomiędzy grupami.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wnioskowanie z przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Niemniej jednak, biorąc pod uwagę istotne ograniczenia dotyczące wiarygodności przedstawionych w analizie ekonomicznej oszacowań wnioskodawcy względem poszczególnych komparatorów, co wynika bezpośrednio z braku odpowiednich wysokiej jakości porównań w AKL, w ramach obliczeń własnych zdecydowano o przedstawieniu oszacowań dotyczących zestawienia kosztów wiązanych ze stosowaniem analizowanych leków.

W obliczeniach tych uwzględniono wyłącznie koszty ocenianych leków (dla komparatorów uwzględnione zostały rzeczywiste koszty ich stosowania zgodnie z komunikatami DGL) w horyzoncie długości stosowania terapii określonej w oparciu o odnalezione badania kliniczne (stosowano wartości przybliżone). Dawki leków określone zostały zgodnie z zarejestrowanymi wskazaniami, a pozostałe parametry niezbędne do obliczeń uwzględniono z modelu wnioskodawcy.

Interpretując poniższe wyniki należy pamiętać, że analiza ta jest przedstawia jedynie szacunkowe wartości w celach poglądowych co do kosztów poszczególnych terapii.

**Tabela 38. Koszt stosowania poszczególnych terapii**

	PEMBR		IPI	WEM	DAB	DTIC
	Bez RSS	Z RSS				
Długość terapii	9 miesięcy*		3 miesiące	7 miesięcy	5 miesięcy	2 miesiące
Koszt całkowity terapii (zł)			325 337	213 696	173 135	688

\*założono konserwatywnie na podstawie badania KEYNOTE-006 (3 razy dłuższy czas stosowania NIVO niż IPI)

Zgodnie z obliczeniami Agencji koszt stosowania PEMBR jest niższy niż koszt pozostałych komparatorów, z wyjątkiem dakarbazyny. Należy jednak pamiętać, iż wskaźniki ICUR dla tych leków (AWA nr AOTM-OT-4351-10/2012, AOTM-OT-4351-17/2012, AOTM-BP-4351-1/2014) wskazywały na znaczne przekroczenie progu opłacalności kosztowej w Polsce, w związku z czym wnioskowanie o opłacalności terapii PEMBR w stosunku do WEM/DAB oraz IPI jest znacznie ograniczone.

### 5.4. Komentarz Agencji

Nie zidentyfikowano innych AE dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

Podczas prowadzonej weryfikacji zwrócono uwagę,

W związku, z krótkim okresem obserwacji w przedstawionych badaniach wystąpiła konieczność ekstrapolacji wyników uzyskanych zarówno dla punktów końcowych dotyczących OS jak i PFS. Należy zauważyć, iż długość horyzontu ekstrapolacji znacznie przewyższa długość horyzontu analizy, co stanowi ograniczenie ocenianej AE. Badanie KEYNOTE-006 nie zostało zakończone, a w grupie PEMBR mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta, co również może ograniczać wiarygodność przedłożonej analizy. Na powyższe zwrócono także uwagę w odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych innych agencji HTA. W cyklach wykraczających poza horyzont badania zaimplementowano skuteczność z publikacji *Schadendorf 2015* oraz *Balch 2001*. \_Dodatkowo należy zwrócić uwagę na fakt, iż jako dowód skuteczności klinicznej w porównaniu z komparatorami I linii leczenia przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej, nie zaś wyniki porównań bezpośrednich, co również ogranicza wiarygodność analizy. Warto także zwrócić uwagę, iż w porównaniu PEMBR vs. DAB nie wykazano przewagi na korzyść PEMBR, a w porównaniu z IPI IS różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano jedynie dla łącznej populacji pacjentów z obu linii leczenia, natomiast dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii terapii zarówno dla PFS jak i OS nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami. Powyższe ogranicza wiarygodność wnioskowania z przedłożonej AE.

Zdaniem analityków AOTMiT najbardziej wiarygodne wyniki AE przedstawiono dla porównania PEMBR vs WEM z uwzględnieniem RSS, dla wariantu K1 analizy wrażliwości, gdzie uwzględniono koszty substancji czynnych oszacowane na podstawie danych DGL.

Prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń niepożądanych dla komparatorów I linii leczenia oszacowano na podstawie analizy bezpieczeństwa, która była jedynie zestawieniem poszczególnych wartości z różnych badań nieuwzględnionych w metaanalizie, co również może wpływać na wiarygodność uzyskanych oszacowań.

Należy podkreślić, iż w projekcie PL wskazano antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym, zaś wśród zaimplementowanych do modelu kosztów nie odnaleziono kosztu antykoncepcji. Powyższe może wiązać się z niedoszacowaniem kosztu całkowitego terapii, a co jest z tym związane ogranicza wiarygodność analizy.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku, w ramach zaproponowanego programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”.

##### Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ);

Ze względu na fakt, iż wnioskuje się o finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w ramach właściwego programu lekowego (PL), wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej nie wiąże się z współpłacaniem świadczeniobiorcy. Jedynym kosztem różnicującym obie perspektywy są koszty leczenia działań niepożądanych, które mają minimalny wpływ na wyniki analizy i z tego powodu wyniki AWB perspektywy NFZ są zbliżone do wyników w perspektywie wspólnej. Niemniej jednak wnioskodawca przedstawił wynik dla perspektywy wspólnej w ramach analizy wrażliwości.

##### Horyzont czasowy

W AWB Wnioskodawcy przyjęto 5-letni horyzont czasowy, obejmujący lata 2016-2020. Przyjęcie tak długiego horyzontu Wnioskodawca uzasadnił chęcią ukazania całkowitych konsekwencji finansowych podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, powiązanych z wpływem wnioskowanej technologii lekowej na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji (PFS) i przeżycia całkowitego (OS).

##### Kluczowe założenia

W ABW rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, w którym lek Keytruda nie jest refundowana ze środków publicznych;
- scenariusz nowy, w którym lek Keytruda jest finansowany ze środków publicznych w I i II linii leczenia, w ramach PL: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)”.

Oba scenariusze analizowano w 3 wariantach: minimalnym, podstawowym i maksymalnym. Scenariusze różniły się między sobą liczebnością populacji docelowej. Oszacowanie jej wielkości zostało przeprowadzone na podstawie danych KRN, epidemiologicznych, wiarygodnych publikacji naukowych (z uwzględnieniem, tam gdzie to możliwe, źródeł polskich) oraz innych raportów HTA. Oddzielnie obliczono liczebność populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych i kwalifikujących się do II linii leczenia. Dla wariantu minimalnego analizy przyjęto, iż mutacja BRAF występuje u 50% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, natomiast dla wariantu maksymalnego analizy przyjęto, iż do leczenia farmakologicznego w I linii leczenia będzie się kwalifikować 100% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza istniejącego, płatnik ponosi wydatki związane z aktualnie refundowanymi przez płatnika publicznego, metodami leczenia czerniaka w stadium III (nieoperacyjny) i IV, które obejmują 3 PL:

- „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)” w ramach którego jest refundowany wemurafenib;
- „Leczenie czerniaka skóry dabrafenibem (ICD-10 C43)” w ramach którego jest refundowany dabrafenib
- „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (ICD-10 C43)” w ramach którego jest refundowany ipilimumab;

oraz leczenie substancjami finansowanymi w ramach katalogu chemioterapii. Spośród leków cytotoksycznych dakarbazyna jako jedyna jest zarejestrowanym w Polsce w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Zgodnie

z badaniem *Ługowska 2012* jest ona stosowana w monoterapii, i w schematach wielolekowej CTH (poszczególne schematy zamieszczono w Tabeli 41 AWA). Listę wszystkich substancji z katalogu chemioterapii stosowanych w leczeniu czerniaka w Polsce Wnioskodawca przedstawił w *rozdz. 1.3 AWB* (tabl. 2, str. 11).

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w przypadku realizacji scenariusza nowego płatnik ponosi wydatki związane z refundacją wnioskowanego produktu leczniczego w ramach zaproponowanego PL. NFZ ponosi jednocześnie wydatki związane z refundacją leczenia zaawansowanego czerniaka innymi finansowanymi ze środków publicznych technologiami lekowymi, oraz pozostałe wydatki uwzględnione w scenariuszu istniejącym.

Zgodnie z treścią załączonej propozycji PL, pembrolizumab (PEMBR) może być stosowany u pacjentów o następującej charakterystyce: „*bez wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację.*”

Przy określaniu rodzaju terapii stosowanej przez pacjentów w analizowanych scenariuszach przyjęto założenie, iż w danej populacji stosowana jest najbardziej skuteczna z dostępnych opcji terapeutycznych (z wyjątkiem chorych z potwierdzoną mutacją BRAF). Wnioskowany produkt leczniczy będzie stosowany w I linii leczenia u pacjentów leczonych w ramach *scenariusza istniejącego* CTH. W ramach II linii leczenia wnioskowany produkt leczniczy będzie stosowany wśród pacjentów po niepowodzeniu CTH w I linii oraz u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF po niepowodzeniu terapii wemurafenibem (WEM) i dabrafenibem (DAB).

W ramach AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż u wszystkich pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w pierwszej linii leczenia będzie stosowany WEM lub DAB. Zgodnie z odnalezionym badaniem epidemiologicznym (*Ługowska 2012*) mutacja ta występuje w Polsce u 45% chorych. Podejście takie uzasadniono treścią PL dla WEM i DAB, zgodnie z którą leki te mogą być refundowane wyłącznie u wcześniej nieleczonych farmakologicznie pacjentów z zaawansowanym czerniakiem z potwierdzoną mutacją w genie BRAF V600. Przyjęto również arbitralne założenie, iż w I linii leczenia połowa chorych jest leczonych WEM, a druga połowa DAB (ze względu na brak danych rynkowych umożliwiających wykorzystanie rzeczywistego podziału rynku pomiędzy te 2 leki).

U pacjentów bez mutacji BRAF, zgodnie z założeniami AWB Wnioskodawcy, w I linii leczenia w *scenariuszu istniejącym* może być stosowany jeden ze schematów CTH, natomiast w *scenariuszu nowym* schemat CTH (jedynie w 1 roku horyzontu) lub PEMBR. Założono, iż wnioskowana technologia lekowa w pierwszym roku przejmie 90% rynku, natomiast w kolejnych latach będzie terapią z wyboru (100% rynku) – szczegóły poniżej. W II linii leczenia w *scenariuszu istniejącym* u pacjentów bez mutacji BRAF może być zastosowany ipilimumab (IPI) natomiast w *scenariuszu nowym* PEMBR lub ipilimumab (jeżeli PEMBR był zastosowany w I linii leczenia).

Do leczenia wnioskowaną technologią lekową będą się kwalifikować zarówno pacjenci nowo zdiagnozowani, jak i chorzy z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym. Przyjęto założenie, iż progresja występuje u 10% pacjentów wcześniej poddanych leczeniu operacyjnemu. Warunkiem kwalifikacji do PL jest poziom sprawności w skali ECOG wynoszący 0-1. Na podstawie badania *Wiader 2013* przyjęto, iż występuje on u 82 % pacjentów. Na podstawie opinii eksperta z innego raportu HTA (OT-4351-10\_Yervoy\_czerniak\_2012.08.09, *Yervoy 2012*) przyjęto, iż do leczenia farmakologicznego będzie się kwalifikować 80% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.

W AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż w *scenariuszu nowym* udział PEMBR w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy będzie wynosił 90%, co jest tożsame z udziałem IPI w pierwszym roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej dla tego leku (oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych NFZ oraz obliczonej w modelu AWB liczebności pacjentów kwalifikujących się do II linii leczenia). Dla pozostałych lat horyzontu czasowego analizy przyjęto, iż PEMBR będzie leczeniem z wyboru (rozpowszechnienie 100%). Zostało to uzasadnione wyższą skutecznością kliniczną wnioskowanej technologii lekowej w stosunku do technologii alternatywnych (CTH z zastosowaniem dakarbazyny w I linii w populacji bez mutacji BRAF oraz IPI w II linii leczenia w populacji pacjentów z mutacją BRAF).

Wartości parametrów dynamiki włączania pacjentów do leczenia w kolejnych liniach terapii oraz średnią liczbę cykli określonej terapii przyjętych przez pacjenta oszacowano na podstawie krzywych OS oraz krzywych PFS opisanych w AE Wnioskodawcy oraz w przedłożonej AWB w *rozdz. 2.8.3. i 2.9.2.* Na podstawie tych krzywych oszacowano odsetki pacjentów rozpoczynających leczenie daną terapią kwalifikowanych do terapii w drugiej linii po leczeniu pierwszego rzutu w zależności od liczby lat od momentu diagnozy (tabela 8 AWB wnioskodawcy). Natomiast w celu wyznaczenia średniej liczby cykli na jednego pacjent włączanego do leczenia (tabela 15 AWB wnioskodawcy), przyjęto założenie, iż 1 cykl odpowiada: liczbie podanych dawek w przypadku PEMBR, IPI i CTH oraz liczbie 4-tyg. okresów leczenia w odniesieniu do WEM i DAB. Schemat dawkowania leków finansowanych w ramach realizowanych i wnioskowanych PL określono na podstawie treści przedmiotowych programów.

Schemat dawkowania i czas trwania terapii dla substancji finansowanych w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie publikacji Ługowska 2012. Ze względu na konieczność określania dawki należącej na podstawie masy ciała pacjenta (dla IPI oraz PEMBR) bądź powierzchni ciała pacjenta (dla CTH), w AWB Wnioskodawcy przyjęło, iż średnia waga pacjenta wynosi 72 kg (*Badanie ankietowe 2015*), a powierzchnia ciała 1,7 m<sup>2</sup> (Ługowska 2012).

W AWB Wnioskodawcy zostały uwzględnione następujące wydatki:

- koszty leków
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty leczenia działań niepożądanych;

Szczegółowe informacje o sposobie szacowania kosztów w analizowanych scenariuszach przedstawiono przy ocenie AE Wnioskodawcy (*rozdział 5.1.2. AWA*).

W modelu AWB przyjęto również następujące założenia:

- pacjenci są włączani do programu równomiernie w ciągu całego roku;
- pacjent w pierwszej kolejności doznaje progresji choroby i dopiero później umiera;
- koszty leczenia działań niepożądanych są naliczane do początku trwania leczenia;
- nie uwzględniono przerywania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;

### **Wnioskowane warunki objęcia refundacją i kwalifikacja do grupy**

Obecnie produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) nie jest finansowany ze środków publicznych. Wnioskodawca zakłada objęcie wnioskowanej technologii refundacją w ramach kategorii dostępności refundacyjnej – lek stosowany w ramach programu lekowego: „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)*”.

Wnioskodawca zaproponował finansowanie produktu leczniczego Keytruda w ramach nowej grupy limitowej. W uzasadnieniu dla utworzenia nowej grupy limitowej wskazał, iż wnioskowana technologia ma wyższą skuteczność kliniczną w porównaniu z wszystkimi komparatorami.

## **6.1.2. Dane wejściowe do modelu**

### **Populacja**

W AWB Wnioskodawcy oszacowanie populacji docelowej dla podstawowego wariantu analizy przeprowadzono w kilku etapach. Zgodnie z treścią zaproponowanego PL, do leczenia PEMBR będą się kwalifikować zarówno pacjenci wcześniej nieleczeni farmakologicznie, jak i po niepowodzeniu leczenia I linii. W grupie wcześniej nieleczonych pacjentów znajdują się zarówno chorzy z nowo rozpoznany zaawansowany czerniak, jak i osoby z progresją choroby z niższego stadium zaawansowania, po leczeniu chirurgicznym.

Oszacowanie liczby nowo zdiagnozowanych przypadków czerniaka przeprowadzono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów z lat 1999-2012 dla rozpoznania ICD C43. Do powyższych danych dopasowano trend liniowy i na jego podstawie otrzymano prognozę na lata 2013-2020. Stopień zaawansowania czerniaka w momencie diagnozy określono na podstawie publikacji Ługowska 2012. Zgodnie z ww. publikacją u 15% pacjentów w momencie diagnozy choroba jest rozpoznawana w stopniu III nieoperacyjnym, natomiast u 5% pacjentów w stopniu IV. Ponadto w AWB Wnioskodawcy przyjęto założenie, iż u 10% chorych po leczeniu chirurgicznym następuje wznowa choroby, co będzie powodować, iż będą się oni kwalifikować, przy spełnieniu innych kryteriów z PL, do leczenia PEMBR (założenie przyjęte na podstawie *Wytocznych praktyki klinicznej*). Do PL będą kwalifikowani jedynie pacjenci ze stopniem sprawności w skali ECOG 0-1. Na podstawie publikacji *Wiader 2013* przyjęto, iż ten stopień sprawności występuje u 82% chorych z zaawansowanym czerniakiem. W AWB Wnioskodawcy założono, iż wszyscy pacjenci z tak oszacowanej populacji spełniają pozostałe kryteria kwalifikacji do PL (możliwość oceny odpowiedzi RECIST, odpowiednie wyniki badań morfologicznych i biochemicznych, brak przeciwwskazań do stosowania PEMBR, wykluczenie ciąży oraz ewentualne przesunięcie w rozpoczęciu leczenia spowodowane działaniami niepożądanymi). W trakcie szacowania liczby osób z populacji docelowej kwalifikującej się do I linii leczenia czerniaka zaawansowanego, na podstawie raportu HTA (*Yervoy 2012*) przyjęto założenie, iż do leczenia farmakologicznego będzie się kwalifikować 80% spośród wszystkich chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Przy oszacowaniu populacji dla wariantu minimalnego analizy przyjęto, iż mutacja BARD występuje u 50% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (stanowi wariant B2 analizy wrażliwości).

Przy oszacowaniu populacji dla wariantu maksymalnego analizy przyjęto, iż do leczenia farmakologicznego w I linii leczenia będzie się kwalifikować 100% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (stanowi wariant A1 analizy wrażliwości).

### Koszty

W AWB Wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków;
- koszty podania leków;
- koszty monitorowania terapii;
- koszty leczenia działań niepożądanych.

#### Koszty pembrolizumabu (lek Keytruda)

Koszt wnioskowanej technologii lekowej został oszacowany na podstawie ceny przekazanej przez Wnioskodawcę. Przyjęto założenie, iż lek będzie finansowany w ramach odrębnej grupy limitowej. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Ceny opakowania pembrolizumabu (Keytruda) uwzględnione w AWB Wnioskodawcy**

Lek	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]
Keytruda (pembrolizumab), 50 mg			

#### Koszty pozostałych leków

Koszt substancji finansowanych w ramach PL oszacowano na podstawie aktualnego na dzień składania wniosku *Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2015 r.* W momencie opracowywania AWA było już dostępne obwieszczenie z 23 grudnia 2015 aktualne na dzień 1 stycznia 2016. Ceny leków uwzględnionych w niniejszym opracowaniu nie uległy zmianie. Szczegółowe koszty leków finansowanych w ramach PL przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 40. Ceny ipilimumabu, wemurafenibu i dabrafenibu uwzględnione w AWB Wnioskodawcy**

Lek	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	Wysokość limitu finansowania [zł]
Ze boraf (wemurafenib), 240 mg, 56 tabl. powl.	8 964	9 412,20	9 412,20
Yervoy (ipilimumab) 5 mg/ml, 1 fiol.a 40 ml	73 773,72	77 462,41	77 462,41
Yervoy (ipilimumab) 5 mg/ml, 1 fiol.a 10 ml	18 443,16	19 365,32	19 365,32
Tafinlar (dabrafenib) 75 mg, 120 kaps.	32 978,16	34 627,07	34 627,07
Tafinlar (dabrafenib) 75 mg, 28 kaps.	7 694,9	8 079,65	8 079,65
Tafinlar (dabrafenib) 50 mg, 120 kaps.	21 985,44	23 084,71	23 084,71
Tafinlar (dabrafenib) 50 mg, 28 kaps.	5 129,94	5 386,44	5 386,44

Koszty leczenia substancjami z katalogu chemioterapii zostały oszacowane na podstawie danych dotyczących schematów leczenia, czasu trwania leczenia oraz dawek poszczególnych leków pochodzących z publikacji *Ługowska 2012* oraz średniego kosztu za mg substancji obliczonego na podstawie aktualnego na dzień składania wniosku *Obwieszczenia MZ*. Uwzględniony w obliczeniach AWB Wnioskodawcy średni koszt CTH obliczono na podstawie kosztów schematów terapeutycznych wykorzystywanych w I, II i III linii leczenia czerniaka, określonych na podstawie publikacji *Ługowska 2012*. Wnioskodawca wskazuje, iż różnica kosztów schematów CTH stosowanych w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka jest niewielka i jednocześnie całkowity koszt CTH

jest mały w porównaniu do kosztów leków stosowanych w ramach PL. W związku z powyższym koszty CTH mają niewielki wpływ na wnioskowanie AWB. Dodatkowo Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla tego parametru, gdzie jako średni koszt CTH przyjęto: średni koszt schematów stosowanych w I linii (wariant G1) oraz średni koszt schematów stosowanych w II linii (wariant G2). Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Średni koszt I, II i III linii leczenia zaawansowanego czerniaka schematami chemioterapii**

Schemat chemioterapii	Koszt tygodniowej terapii pacjenta [zł]
I linia leczenia	
dakarbazyne	116,59
cisplatyna + dakarbazyne + vinblastyna	
II linia leczenia	
bleomycyn + dakarbazyne + vincristine	221,20
Carboplatin + Paclitaxel	
dakarbazyne	
cisplatyna + Paclitaxel	
cisplatyna + dakarbazyne + vinblastyna	
III linia leczenia	
Carboplatin + Paclitaxel	159,30
Paclitaxel	

#### Koszt podania leków

Koszty podania leków finansowanych w ramach PL oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 36/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 lipca 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). PEMBR i IPI są podawane w postaci wlewu dożylnego raz na 3 tygodnie. Założono, iż będzie ono rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu”, natomiast w ramach analizy wrażliwości przetestowano sytuację gdy podanie tych leków jest rozliczane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”. WEM i DAB są przyjmowane przez pacjenta 2 razy na dobę przez 28 dni. Założono iż będą one wydawane pacjentowi raz na 4 tygodnie w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Koszty podania leków finansowanych w ramach katalogu chemioterapii oszacowano na podstawie Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. Wszystkie uwzględnione w analizach wnioskodawcy schematy chemioterapii są podawane co 3 tygodnie. Założono, iż podanie leków będzie rozliczane w ramach świadczenia „hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A”. Szczegółową wycenę wszystkich świadczeń związanych z podaniem leków przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 42. Koszty podania leków uwzględnione w AWB Wnioskodawcy – wartość punktu rozliczeniowego: 52 zł**

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Wartość świadczenia [zł]
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu (5.08.07.0000003) – PEMBR i IPI	9	468
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu (5.08.07.0000004) - WEM i DAB	2	104
Hospitalizacja jednego dnia związana z podaniem leku z katalogu 1n część A (5.08.05.0000175) - CTH	7	364

#### Koszty monitorowania terapii

Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką pacjentów leczonych w ramach PL (VEM, IPI, DAB) są rozliczane na podstawie rocznej opłaty ryczałtowej zgodnie z Zarządzeniem 71/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 20 października 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. W AWB

Wnioskodawcy założono, iż ryczałt jest rozliczany proporcjonalnie do długości terapii wyrażonej w tygodniach natomiast pełna kwota ryczałtu odpowiada 52 tyg. leczenia.

Koszty świadczeń związanych z monitorowaniem i diagnostyką pacjentów leczonych w ramach katalogu chemioterapii są rozliczane w ramach świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” na podstawie Zarządzenia Nr 20/2015/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 kwietnia 2015 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia. W AWB założono, iż kontrola skuteczności CTH będzie odbywać się co 8 tyg.

Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia pembrolizumabem oszacowano na podstawie zapisów zaproponowanego PL. Zgodnie z powyższym, w ramach kwalifikacji do leczenia u pacjenta zostaną wykonane następujące badania:

- histologiczne potwierdzenie czerniaka;
- ocena obecności mutacji BRAF V600;
- diagnostyka obrazowa;
- pomiar masy ciała;
- pełne badanie przedmiotowe;
- ocenę sprawności w skali ECOG;
- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- elektrokardiogram (EKG);
- pełną morfologię z rozmazem i liczbą płytek;
- parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4;
- badanie ogólne moczu;

W AWB Wnioskodawcy przyjęto, iż histopatologiczne potwierdzenie czerniaka będzie rozliczane w ramach świadczenia „Z90 – świadczenie zabiegowe – grupa 90”. Ocena obecności mutacji BRAF V600 jest rozliczana w ramach świadczenia „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych” wycenionego na podstawie danych z „Informatora o umowach NFZ”. Zgodnie z zaproponowanym PL dla pembrolizumabu, pacjenci muszą mieć wykonane badanie diagnostyki obrazowej (tomografię komputerową [TK] lub rezonans magnetyczny [MRI]) wybranych obszarów ciała przed upływem 12 tyg. leczenia, a następnie co 3 mies. Na tej podstawie w AWB Wnioskodawcy założono, iż badanie obrazowe będzie wykonywane u każdego pacjenta 4 razy w roku. Pozostałe badania diagnostyczne są wykonywane średnio 5 razy w roku. Ich rozliczanie odbywa się w ramach „świadczenia specjalistycznego 2-typu”. Całkowite roczne koszty diagnostyki i monitorowania leczenia pembrolizumabem oszacowano na 4 665 zł. Szczegółową wycenę poszczególnych świadczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 43. Koszty monitorowania i diagnostyki uwzględnione w AWB Wnioskodawcy**

Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Wartość punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
<i>Inne leki</i>			
Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry (5.08.08.0000055)	101,44	52	5 275
Diagnostyka w programie Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem (5.08.08.0000066)	27,04	52	1 406
Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry dabrafen bem (ICD-10 C43) (5.08.08.0000080)	116,6	52	6 063
Okresowa ocena skuteczności chemioterapii (5.08.05.0000008)	5	52	260
<i>Pembrolizumab (kwalifikacja) [ilość świadczeń/rok]</i>			
Z90 Świadczenie zabiegowe - grupa 90	20 [x1]	10	200
Kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nowotworowych (5.10.00.0000041)	45 [x1]	11	495



Nazwa świadczenia (kod)	Wartość punktowa	Wartość punktu [zł]	Wartość świadczenia [zł]
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7 [x1]	10	70
Diagnostyka obrazowa (TK MRI)	71* [x1]	10	710
Pembrolizumab (monitorowanie) [ilość świadczeń/rok]			
Świadczenie specjalistyczne 2-go typu (5.30.00.0000012)	7 [x5]	10	350
Diagnostyka obrazowa TK / MRI	71* [x4]	10	2 840

\*Średnia wycena punktowa obliczona na podstawie wyceny 3 różnych świadczeń TK oraz 2 świadczeń MRI. Szczegółowe oszacowania znajdują się w AWB Wnioskodawcy (tabl. 28 str. 38).

#### Koszty leczenia działań niepożądanych

W AWB Wnioskodawcy wykorzystano koszty leczenia działań niepożądanych oszacowane w ramach AE Wnioskodawcy. Szczegółowe wartości zostały zamieszczone w niniejszej AWA przy ocenie AE (rozdz. 5.1.2.)

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB Wnioskodawcy dotyczących liczebności populacji.

**Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	853	885	916	944	971
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	40*				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	Min: 424 <b>Prawd: 444</b> Max: 555	Min: 514 <b>Prawd: 533</b> Max: 667	Min: 488 <b>Prawd: 503</b> Max: 628	Min: 494 <b>Prawd: 508</b> Max: 635	Min: 507 <b>Prawd: 521</b> Max: 652

\* leczenie prowadzone jest u tych pacjentów w ramach badań klinicznych.

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok.: 24,91 mln PLN, 107,15 mln PLN, 172,86 mln PLN, 214,54 mln PLN i 244,52 mln PLN w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wszystkich wariantach analizy AWB Wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Keytruda. Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli (wyniki z podziałem na linie leczenia dostępne są w AWB Wnioskodawcy).

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln PLN]					Perspektywa NFZ (z RSS) [mln PLN]				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
<i>Scenariusz istniejący</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Scenariusz nowy</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<i>Koszty inkrementalne</i>										
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	24,91	107,15	172,86	214,54	244,52	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W ramach analizy wrażliwości Wnioskodawca przeprowadził obliczenia AWB dla perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Jej wyniki nie różniły się znacząco od wyników dla perspektywy NFZ (różnica <1%).

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych KRN, epidemiologicznych oraz wiarygodnych publikacji naukowych (z uwzględnieniem tam gdzie to możliwe źródeł polskich). Oddzielnie obliczono liczebność populacji pacjentów nowo zdiagnozowanych i kwalifikujących się do II linii leczenia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 5 letni horyzont czasowy. Przyjęcie wydłużonej perspektywy uzasadniono wpływem wnioskowanej technologii lekowej na wydłużenie PFS i OS.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Przyjęte w AWB Wnioskodawcy założenia dotyczące finansowania technologii lekowych i innych świadczeń są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Wnioskodawca przedstawił uzasadnienie dla wszystkich założeń dotyczących zmian w analizowanym rynku leków. Wykluczenie stosowania PEMBR w I linii leczenia pacjentów BRAF+ nie wynika z treści PL i teoretycznie wnioskowana technologia może być stosowana w tej populacji. Szczegółowe informacje zamieszczono w rozdz. 6.1.1 i 6.3.1
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Oszacowana przez wnioskodawcę wielkość populacji docelowej dla wnioskowanej technologii lekowej jest większa niż liczba pacjentów leczonych we wnioskowanym wskazaniu oszacowana na podstawie danych NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Zadeklarowane we wniosku wielkości dostaw, w przypadku objęcia refundacją pokrywają zużycie produktu leczniczego wynikające z wyników AWB Wnioskodawcy dla lat 2016-2017. Jednakże w wniosku refundacyjnym nie zadeklarowano wielkości dostaw leku na pozostałe lata przyjętego horyzontu czasowego BIA (2018-2020).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach PL – poziom odpłatności dla świadczeniobiorcy bezpłatny – zgodnie z ust. 1 przedmiotowego art.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca w uzasadnieniu finansowania pembrolizumabu w ramach odrębnej grupy limitowej wskazuje na wyższą skuteczność wnioskowanego leku.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości przyjętych arbitralnych założeń oraz założeń, które mogłyby wpływać na wyniki analizy. Testowane scenariusze przedstawiono w dalszej części AWA.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

##### Ograniczenia AWB według Wnioskodawcy

- W celu uproszczenia obliczeń w modelu AWB przyjęto założenie, iż rok ma 52 tyg. Zdaniem Wnioskodawcy nie powinno to mieć znaczącego wpływu na wyniki analizy.
- *W celu uwzględnienia założenia dotyczącego rozpoczęcia finansowania pembrolizumabu od marca 2016 przeskalowano rozpowszechnienie tej terapii dla pacjentów zdiagnozowanych w tym roku (jako 10/12), jednak nie skalowano liczby dawek przyjmowanych przez powyższą grupę w kolejnych latach. Co za tym idzie, wydatki w tej populacji są przesunięte w czasie – jednak ze względu na fakt, że przesunięcie wynosi 2 miesiące, ograniczenie to nie ma znacznego wpływu na wyniki analizy.*

- Ze względu na wykorzystanie w AWB Wnioskodawcy założeń analizy CUA dotyczących efektywności klinicznej, w niniejszej analizie aktualne są wszystkie ograniczenia z AE.

### Ograniczenia AWB według analityków AOTMiT

- W obliczeniach modelu AWB Wnioskodawcy uwzględniono uśredniony dla I, II i III linii leczenia koszt stosowanych schematów chemioterapii. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z przedstawionymi założeniami analizy, CTH z zastosowaniem dakarbazyny będzie stosowana jedynie w I linii leczenia. Wnioskodawca wskazuje, iż różnica kosztów schematów CTH stosowanych w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka jest niewielka i jednocześnie całkowity koszt CTH jest mały w porównaniu do kosztów leków stosowanych w ramach PL. W związku z powyższym koszty CTH mają niewielki wpływ na wnioskowanie AWB.
- Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjętego założenia kwalifikowania do leczenia farmakologicznego 80% pacjentów spośród chorych z zaawansowanym czerniakiem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż parametr ten był testowany w ramach analizy wrażliwości (wartość 100%).
- Wnioskodawca przyjął założenie, iż u wszystkich pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w pierwszej linii leczenia będzie stosowany WEM lub DAB. Jako uzasadnienie wskazano fakt, iż wcześniej wymienione substancje mogą być, zgodnie z treścią przedmiotowych PL, finansowane jedynie w pierwszej linii leczenia. W związku z powyższym, zastosowanie PEMBR w I linii leczenia w tej grupie chorych, uniemożliwia refundację WEM i DAB. Powyższe założenie zostało również potwierdzone w otrzymanych w trakcie prac nad niniejszą AWA opiniach ekspertów klinicznych. Nie można jednak wykluczyć iż wnioskowany lek będzie również stosowany w I linii leczenia u pacjentów z BRAF+. Treść przedmiotowego PL dla Keytruda nie uniemożliwia refundacji wnioskowanego leku w tej populacji. Powyższe założenie może skutkować zmniejszeniem liczebności populacji docelowej.
- Wnioskodawca przyjął arbitralne założenie, iż w populacji BRAF+, w I linii leczenia połowa chorych jest leczonych WEM, a druga połowa DAB. Jako uzasadnienie wskazano brak danych rynkowych umożliwiających wykorzystanie rzeczywistego podziału rynku pomiędzy te 2 leki. W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne (100% pacjentów BRAF+ leczona WEM lub DAB) Wyniki wykazały niewielki (~1%) wpływ wartości tego parametru na wynik AWB.

W opinii analityków AOTMiT przyjęte w AWB Wnioskodawcy założenia dotyczące struktury i dynamiki rynku leków stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka są zasadne. W analizie wykorzystano dane z aktualnych zarządzeń NFZ. Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych KRN, opublikowanych danych epidemiologicznych oraz zaleceń towarzystw naukowych. Tam gdzie było to możliwe korzystano z danych polskich. Ponadto należy zauważyć, iż oszacowana liczebność populacji docelowej jest wyższa niż oszacowana na podstawie danych NFZ liczba chorych z zaawansowanym czerniakiem, leczonych w ramach aktualnie dostępnych w Polsce PL i CTH. Wskazuje to, iż oszacowanie liczebności populacji docelowej wnioskodawcy jest konserwatywne.

Większość założeń AWB Wnioskodawcy została prawidłowo uzasadniona. Przeprowadzono również szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości, w tym dla wartości parametrów, które w opinii analityków AOTMiT nie zostały wystarczająco uzasadnione (% pacjentów kwalifikujących się do leczenia farmakologicznego).

Zdaniem analityków AOTMiT zaproponowany sposób finansowania wnioskowanej technologii lekowej w ramach nowej grupy limitowej został dobrze uzasadniony i jest właściwy.

W trakcie oceny modelu AWB Wnioskodawcy nie odnaleziono poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie analizy. Jedyną odnalezioną nieprawidłowość dotyczyła metodologii oszacowania kosztów chemioterapii: obliczono ją na podstawie kosztów schematów stosowanych w I, II i III linii leczenia, podczas gdy zgodnie z założeniami AWB Wnioskodawcy CTH jest komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej jedynie w pierwszej linii. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości dla tego parametru, gdzie jako średni koszt CTH przyjęto: średni koszt schematów stosowanych w I linii (wariant G1 - 349,76 zł) oraz średni koszt schematów stosowanych w II linii (wariant G2 - 663,60 zł). Przyjęcie w AWB powyższych wartości parametrów ma minimalny (<0,1%) wpływ na wyniki analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB Wnioskodawcy przeprowadzono analizę wrażliwości dla następujących parametrów: odsetek leczonych farmakologicznie w badanej populacji (wariant A1: 100%), odsetek pacjentów z mutacją BRAF (warianty B1: 40%, B2: 50%), odsetek pacjentów z mutacją BRAF stosujących dabrafenib (warianty C1: 0%, C2: 100%), ceny leków wg komunikatów DGL (wariant D1), włączanie wszystkich pacjentów do terapii na początku

każdego roku (wariant E1), koszt podania pembrolizumabu i ipilimumabu rozliczany w ramach wizyty ambulatoryjnej (wariant F1), średni koszt dawki CTH (warianty G1: 349,76 zł – średni koszt schematów CTH z I linii leczenia, G2: 663,60 zł - średni koszt schematów CTH z II linii leczenia), analiza z perspektywy wspólnej (wariant H1).

Dla wariantu minimalnego analizy przyjęto, iż mutacja BRAF występuje u 50% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Inkrementalne wydatki NFZ dla powyższego wariantu analizy w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wynosiły bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS od 20,61 do 226,14 mln PLN, natomiast z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED]. Koszty związane bezpośrednio z refundacją wnioskowanej technologii lekowej wynosiły bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED], natomiast z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED].

Dla wariantu maksymalnego analizy przyjęto, iż do leczenia farmakologicznego w I linii leczenia będzie się kwalifikować 100% pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (wartość parametru w analizie podstawowej wynosiła 80%). Inkrementalne wydatki NFZ dla powyższego wariantu analizy w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wynosiły bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS od 31,13 mln PLN do 305,65 mln PLN, natomiast z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED]. Koszty związane bezpośrednio z refundacją wnioskowanej technologii lekowej w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego wynosiły bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED] PLN, natomiast z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS od [REDACTED].

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które znacząco wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z powyższym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

W opinii analityków AOTMiT, załączona do przedmiotowego wniosku refundacyjnego AWB została wykonana prawidłowo. Wnioskodawca przedstawił uzasadnienia dla przyjętych w ramach obliczeń wartości poszczególnych parametrów. Większość z nich została oszacowana na podstawie odnalezionych publikacji źródłowych, m.in.: KRN, opracowań naukowych, publikacji epidemiologicznych, komunikatów NFZ oraz zarządzeń MZ. Tam gdzie było to możliwe, korzystano z źródeł odnoszących się do populacji polskiej.

Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania terapii zaawansowanego czerniaka w Polsce. Niemniej jednak należy zauważyć, iż założono w ramach AWB wnioskodawcy, że u wszystkich pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w I linii leczenia będzie stosowany WEM lub DAB. Nie uwzględniono natomiast możliwości przejęcia przez PEMBR rynku inhibitorów BRAF. Powyższa uwaga jest tym bardziej zasadna gdyż treść przedmiotowego PL dla Keytruda nie wyklucza stosowania PEMBR w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF.

Innym odnalezionym w trakcie prac nad niniejszą AWA ograniczeniem, jest przyjęta metodologia oszacowania kosztów chemioterapii: obliczono ją na podstawie kosztów schematów stosowanych w I, II i III linii leczenia, podczas gdy zgodnie z założeniami AWB Wnioskodawcy CTH jest komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej jedynie w pierwszej linii. Parametr ten był testowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie wykazano minimalny wpływ zmiany jego wartości na wnioskowanie analizy (< 1%).

Oszacowanie populacji docelowej zostało przeprowadzone na podstawie danych KRN, opublikowanych danych epidemiologicznych oraz zaleceń towarzystw naukowych. Należy zauważyć, iż oszacowana liczebność populacji docelowej jest wyższa niż oszacowana na podstawie danych NFZ liczba chorych z zaawansowanym czerniakiem, leczonych w ramach aktualnie dostępnych w Polsce PL i CTH (rozdz. 3.3 i 6.2).

W trakcie oceny modelu AWB Wnioskodawcy nie odnaleziono innych poważnych błędów, które mogłyby mieć wpływ na wnioskowanie analizy, zaś załączony model pozwalał na sprawną i jednoznaczną ocenę i weryfikację przeprowadzonych oszacowań.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie ze wskazaniem wnioskodawcy w przedłożonej analizie racjonalizacyjnej (AR) proponowane źródła oszczędności z perspektywy płatnika publicznego są następujące:

- zaimplementowanie zaproponowanego RSS;
- *utworzenie przez regulatora (NFZ, Ministerstwo Zdrowia) mechanizmów prowadzących do ordynowania przez lekarzy tańszych leków z dwóch grup limitowych:*
  - *44.0 – Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone,*
  - *76.0 – Leki stosowane w leczeniu łagodnego przerostu gruczołu krokowego - blokujące receptory alfa-adrenergiczne,*
  - *178.2 – Leki przeciwpsychotyczne - olanzapina do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne*

Zdaniem analityków Agencji implementacja RSS, który jako załącznik do wniosku stanowi integralną część ewentualnej decyzji refundacyjnej, nie stanowi rozwiązania dotyczącego „refundacji leków (...), których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”, a tym samym nie jest rozpatrywany jako jedno z rozwiązań zaproponowanych w ramach AR. Drugi zaproponowany mechanizm ma doprowadzić „do zmiany udziałów leków w tych grupach limitowych tak, że tańsze leki zajmować będą wyższe udziały sprzedaży w grupie limitowej. Konsekwencją takich zachowań rynku będzie zmiana podstawy limitu w danej grupie limitowej na lek tańszy. Zmniejszenie podstawy limitu prowadzić będzie do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego w rozważanej grupie limitowej.” Zmiana podstawy limitu jest zgodna z zapisami art. 25 pkt 14 lit. c Ustawy o refundacji. Należy zauważyć, iż w ramach AR wskazano jedynie przykładowe metody uświadamiania lekarzy, tj. *rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu, ogłoszenia społeczne w mediach.* Należy zauważyć, iż w AR nie rozpatrywano kosztów ponoszonych z tytułu przeprowadzenia ww. metod.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki AR (zaokrąglone do mln zł). Należy zauważyć, iż uzyskane oszczędności pokrywają wykazane w AWB wydatki inkrementalne przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS. Nie są jednak wystarczające do pokrycia wydatków inkrementalnych w przypadku nie uwzględnienia RSS.

**Tabela 47. Podsumowanie wyników analizy racjonalizacyjnej [mln zł]**

Parametr	Wydatki płatnika publicznego [zł]				
	2016	2017	2018	2019	2020
Wydatki inkrementalne AWB bez RSS					
Wydatki inkrementalne AWB z RSS					
Oszczędności wynikające z ordynowania tańszych leków z grup 44.0, 76.0 i 178.2					
Wydatki Inkrementalne po uwzględnieniu proponowanego rozwiązania względem wydatków z uwzględnieniem RSS	-161,57	-79,32	-46,46	-36,48	-26,33

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisy przedłożonego wraz z wnioskiem PL definiują populację docelową poprzez specyficzne kryteria kwalifikacji. Porównanie tych kryteriów z charakterystykami pacjentów włączonymi do badań, na podstawie których wnioskowano o skuteczności i bezpieczeństwie wnioskowanej technologii w leczeniu czerniaka pokazało, że są one zbliżone.

Konsultant Wojewódzki dr n. med. Emilii Filipczyk-Cisarż podkreśla w swojej opinii: *ponieważ brak skutecznego leczenia dla chorych z zaawansowanym czerniakiem bez mutacji BRAF V600 w pierwszej linii proponowałabym nacisk położyć w kryteriach włączenia w I-szej linii dla tej grupy chorych – na podstawie analizy Badania Klinicznego III fazy KEYNOTE-006*. Pozostali eksperci nie zgłaszali żadnych uwag do treści programu.

Natomiast biorąc pod uwagę, iż produkt leczniczy Keytruda może być stosowany u pacjentów bez względu na obecność mutacji BRAF należy rozważyć zasadność wykonywania oceny obecności tej mutacji w ramach badań przy kwalifikacji do programu.

Zapisy PL uwzględniają antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 mies. po podaniu ostatniej dawki PEMBR, jako badania diagnostyczne wykonywane w ramach programu. Ponadto badania przy kwalifikacji obejmują wykonanie elektrokardiogramu, co nie znajduje bezpośredniego uzasadnienia w treści *ChPL Keytruda* oraz kryteriach kwalifikacji do badań klinicznych uwzględnionych w ramach niniejszej AWA. Wykonywanie powyższego generuje dodatkowe koszty, podczas gdy procedury te mogłyby zostać rozliczone w inny sposób poza programem. Wspomniane wątpliwości dot. zasadności wykonywania ww. badań zostały wskazane w Piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wraz z prośbą o ich uzasadnienie. W odpowiedzi wnioskodawca nie odniósł się do powyższych uwag. Należy dodać, że oprócz procedur wymienionych powyżej, większość badań uwzględnionych w PL jako „badania przy kwalifikacji” mogłoby zostać rozliczonych w ramach innych świadczeń szpitalnych, co skutkowałoby obniżeniem kosztów monitorowania leczenia w ramach programu.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pembrolizumabu we wskazaniu *leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych* przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 14.12.2015 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Keytruda* oraz *pembrolizumab*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych i 1 negatywną (dot. III linii leczenia). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz lepsze wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów poddanych terapii PEMBR. Podkreśla się również potencjalnie lepszy profil toksyczności wnioskowanej technologii vs IPI. Jedną odnalezioną rekomendacją negatywną (*SMC 2015a*) dotyczyła pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni ipilimumabem, czyli nie stanowili populacji docelowej w ramach niniejszej AWA. W 3 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją, które dotyczyły zaproponowanych mechanizmów RSS oraz charakterystyki populacji wnioskowanej (pCORD ograniczyło populację do chorych na zaawansowanego czerniaka o stanie sprawności wg ECOG 0-1, z nieaktywnymi przerzutami do mózgu, nieleczeni wcześniej IPI – I linia oraz po progresji po IPI lub inhibitorach BRAF – II linia; PBAC wskazał natomiast, iż rekomendacja dot. jedynie pacjentów wcześniej nieleczonych IPI). Szczegóły rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
SMC 2015, 2015a	Monoterapia w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u dorosłych wcześniej nieleczonych ipilimumabem	<p><b>Zalecenia: Rekomendacja pozytywna.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Wyniki otwartych badań III fazy pokazały, że terapia pembrolizumabem (w niezarejestrowanej dawce) wydłuża medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) w porównaniu z innymi terapiami immunologicznymi, u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem nieleczonych uprzednio ipilimumabem.</p> <p>Komisja wzięła pod uwagę korzyści płynące z zaproponowanego RSS (PAS – <i>Patient Access Scheme</i>), który poprawia efektywność kosztową wnioskowanej technologii. W związku z powyższym utrzymanie tej decyzji w mocy jest uzależnione od zapewnienia ciągłości funkcjonowania RSS lub obniżenia wnioskowanej ceny co najmniej do poziomu zapewnianego przez PAS. W rekomendacji wzięto pod uwagę opinie ze spotkania PACE (<i>Patient and Clinician Engagement</i>).</p> <p>SMC poddało również ocenie terapię pembrolizumabem w populacji chorych z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami), którzy <u>byli wcześniej leczeni ipilimumabem</u>, wydając <b>negatywną rekomendację</b>, ze względu na brak dostatecznie silnych dowodów dot. analizy ekonomicznej.</p>
pCORD 2015	Pacjenci z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami	<p><b>Zalecenia:</b> Komitet wydał <b>pozytywną warunkową rekomendację</b> dot. refundacji leku Keytruda.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekomendacja pozytywna pod warunkiem poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu;</li> <li>• populacją docelową są chorzy z czerniakiem o stopniu III lub IV (nieoperacyjny lub z przerzutami), nieleczeni wcześniej ipilimumabem oraz tacy, u których terapia IPI okazała się nieskuteczna oraz w przypadku obecności mutacji BRAF, gdy terapia celowana BRAF okazała się nieskuteczna;</li> </ul>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci o stanie sprawności wg ECOG 0 –1, z nieaktywnymi przerzutami do mózgu (jeżeli obecne);</li> <li>• dawka 2 mg/kg mc. co 3 tyg. przez 24 miesiące lub do czasu progresji choroby;</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia PEMBR przynosi kliniczne korzyści u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami (stadium III lub IV) nieleczonych wcześniej IPI, które wykazują z klinicznie istotnej poprawy w OS i PFS ocenianym po roku terapii;</li> <li>• wnioskowana technologia ma akceptowalny profil toksyczności;</li> <li>• terapia PEMBR przynosi kliniczne korzyści u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami (stadium III lub IV) leczonych ipilimumabem oraz terapią celowaną BRAF, jednakże podkreślono, iż szacowanie znaczenia tych korzyści jest obciążone dużą niepewnością. Wnioskowano na podstawie klinicznie istotnej poprawy w PFS, akceptowalnym profilu toksyczności i mniejszemu spadkowi jakości życia pacjenta w porównaniu z chemioterapią;</li> </ul>
<b>NICE 2015</b>	Dorośli pacjenci z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) wcześniej nieleczeni ipilimumabem	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna</b>, pod warunkiem zachowania ceny ustalonej w ramach PAS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawdopodobne jest, że pembrolizumab wiąże się z uzyskaniem lepszej krótkookresowej skuteczności i lepszej tolerancji w porównaniu ipilimumab.</li> <li>• Długookresowe korzyści płynące z terapii PEMBR w porównaniu z IPI oraz wyniki analizy skuteczności PEMBR vs DAB i WEM obciążone są wysoką niepewnością.</li> <li>• Najbardziej wiarygodne współczynniki ICUR były mniejsze niż £50 000 za QALY.</li> <li>• Komitet uznał, że PEMBR spełnia kryteria, na podstawie których może zostać zakwalifikowany jako lek przedłużający życie oraz stosowany w leczeniu terminalnym.</li> </ul>
<b>PBAC 2015</b>	Leczenie czerniaka nieoperacyjnego (stadium III) lub z przerzutami (stadium IV)	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna pod warunkiem</b> zastosowania RSS, który powoduje osiągnięcie takiego samego kosztu terapii na jednego pacjenta co ipilimumab.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia rekomendowana u pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni ipilimumabem</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniach klinicznych, dla pacjentów poddanych terapii pembrolizumabem uzyskiwano lepsze wyniki dla parametrów ORR oraz mediany przeżycia wolnego od progresji w porównaniu z IPI;</li> <li>• wzięto pod uwagę wyniki uzyskane dla podgrupy pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni IPI, w zakresie parametru ORR;</li> <li>• wnioski wyciągnięte na podstawie wstępnych wyników wskazują, że PEMBR wydaje się być bardziej skuteczny niż IPI, jednakże wiekość potencjalnych korzyści jest niepewna, zwłaszcza w odniesieniu do OS;</li> <li>• PEMBR jest nie gorszy w porównaniu z IPI pod kątem bezpieczeństwa i prawdopodobnie mniej toksyczny;</li> </ul> <p>uznano, że wnioski dot. korzyści kosztowych vs IPI nie mogą zostać oparte na zaprezentowanej analizie ekonomicznej ze względu na ich niepewność;</p>
<b>PTAC 2015</b>	Leczenie czerniaka nieoperacyjnego lub z przerzutami – stadium III lub IV	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Rekomendacja pozytywna</b> – niski priorytet.</p>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria			Brak w obrocie
Belgia			Brak w obrocie
Bułgaria			Brak w obrocie
Chorwacja			Brak w obrocie
Cypr			Brak w obrocie
Czechy			Brak w obrocie
Dania			Brak w obrocie
Estonia			Brak w obrocie
Finlandia			Brak w obrocie
Francja			Brak w obrocie
Grecja			Brak w obrocie
Hiszpania			Brak w obrocie
Holandia			Brak w obrocie
Irlandia			Brak w obrocie
Islandia			Brak w obrocie
Liechtenstein			Brak w obrocie
Litwa			Brak w obrocie
Luksemburg			Brak w obrocie
Łotwa			Brak w obrocie
Malta			Brak w obrocie
Niemcy			Brak w obrocie
Norwegia			Brak w obrocie
Portugalia			Brak w obrocie
Rumunia			Brak w obrocie
Słowacja			Brak w obrocie
Słowenia			Brak w obrocie
Szwajcaria			Brak w obrocie
Szwecja			Brak w obrocie
Węgry			Brak w obrocie
Wielka Brytania			Brak w obrocie
Włochy			Brak w obrocie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda dopuszczona do obrotu w żadnym z krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych). W dokumentach przedłożonych wraz z wnioskiem refundacyjnym wskazano, że w Wielkiej Brytanii lek jest w trakcie oceny i oczekuje się *na wyniki analizy prowadzonej przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (HTA)* dla poziomu refundacji 100% (Załącznik 6 do dokumentacji złożonej wraz z wnioskiem).


## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p><b>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><u>PIERWSZA LINIA LECZENIA</u> Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania klinicznego KEYNOTE 006 (Robert i wsp. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532) [1] wykazały możliwość uzyskania istotnych korzyści pod względem wskaźników przeżycia i obiektywnych odpowiedzi. W badaniu KEYNOTE 006 [1] porównano pembrolizumab (dawka 10 mg/kg masy ciała co 2 lub 3 tygodnie) z ipilimumabem u chorych na zaawansowanego czerniaka nieleczonego wcześniej systemowo. Po zastosowaniu pembrolizumabu w obu schematach – w porównaniu do ipilimumabu – stwierdzono :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• znamienne zwiększenie wskaźnika 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio – 47,3% i 46,4% wobec 26,5%; zmniejszenie ryzyka progresji o 42%, <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• znamienne zwiększenie wskaźnika 12-miesięcznego przeżycia ogółem (odpowiednio – 74,1% i 68,4% wobec 58,2%; zmniejszenie ryzyka zgonu o 37% i 31%, <math>p = 0,0005</math> i <math>p = 0,0036</math>);</li> <li>• znamienne zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio – 33,7% i 32,9% wobec 11,9%, <math>p &lt; 0,001</math> dla obu porównań).</li> </ul> <p>Dłuższa obserwacja chorych wykazała utrzymywanie się odpowiedzi na pembrolizumab u 89,4-96,7% chorych. W badaniu KEYNOTE 006 [1] niepożądane działania w stopniach 3. i 4. występowały rzadziej u chorych leczonych pembrolizumabem (oba schematy) w porównaniu do ipilimumabu (odpowiednio – 13,3: i 10,1% wobec 19,9%).</p> <p><u>DRUGA LINIA LECZENIA</u> Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania klinicznego KEYNOTE 002 (Ribas i wsp. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma: a randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 908-916) [2] wykazały możliwość uzyskania istotnych korzyści pod względem wskaźników przeżycia i obiektywnych odpowiedzi. W badaniu KEYNOTE 002 [2] porównano pembrolizumab w stosowany dawkach 2 mg/kg i 10 mg/kg masy ciała z chemioterapią (paklitaksel w monoterapii lub łącznie z karboplatiną, karboplatyna w monoterapii, dakarbazyna w monoerapii lub temozolomid w monoterapii – rodzaj chemioterapii w zależności od decyzji badaczy) u chorych na zaawansowanego czerniaka leczonych wcześniej systemowo ipilimumabem lub/i inhibitorem BRAF (monoterapia lub skojarzenie z lekiem anty-MEK). Po zastosowaniu pembrolizumabu w dawce 2 mg/kg masy ciała (obecna opinia odnosi się wyłącznie do dawki zarejestrowanej w krajach Unii Europejskiej – 2 mg/kg masy ciała co 3 tygodnie) – w porównaniu do chemioterapii – stwierdzono:</p>	<p>Wątpliwości wobec wyników badania KEYNOTE 002 mogą być związane z niewielką różnicą w zakresie mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (patrz – punkt 1a [Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych – przyp. analityka]).</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków pembrolizumabu stosowanego w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych niezależnie od stanu genu BRAF jest uzasadnione. Wątpliwości dotyczą finansowania pembrolizumabu w drugiej linii leczenia (patrz – punkt 1b [argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych – przyp. analityka]).</p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>znamienne zwiększenie wskaźnika 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby (odpowiednio – 34% i 16%, zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 43%, p &lt; 0,0001);</i></li> <li>• <i>zwiększenie odsetka obiektywnych odpowiedzi (odpowiednio – 21% i 4%).</i></li> </ul> <p><i>W badaniu KEYNOTE 002 [2] nie uzyskano znamiennej różnicy pod względem mediany czasu przeżycia całkowitego (zmniejszenie ryzyka zgonu – 22%, p = 0,229), co jest tłumaczone stosowaniem pembrolizumabu u chorych z grupy kontrolnej w sytuacji wystąpienia progresji choroby). Wartości mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby różniły się znamienne (zmniejszenie ryzyka progresji choroby o 43%), ale liczbowo różnica była niewielka (2,9 wobec 2,7 miesiąca).</i></p>		
<p><b>Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p><i>Obserwuje się stały wzrost zachorowań na czerniaka złośliwego skóry .Pomimo ,że Polska nie należy do krajów o największej zachorowalności , to rocznie stwierdza się ok. 2600 zachorowań. Nadal chirurgia jest podstawowa metoda leczenia tych nowotworów. Wyniki leczenia chorych w IV stopniu zaawansowania , czyli uogólnienia (po za zasięgiem chirurgii) są złe, Dakarbazyna jest jedynym lekiem z grupy cytostatyków stosowanym w leczeniu czerniaka z odpowiedzią obiektywną jaką uzyskuje się jedynie w 10-20% .Poprawę przeżyć w tej grupie chorych osiągnięto jedynie dzięki nowej generacji lekom. Nowej generacji leki , które potwierdziły swoją skuteczność w zaawansowanym czerniaku to leki immunologiczne skierowane na punkty kontroli układu immunologicznego , blokujące cząsteczki na powierzchni układu komórek układu immunologicznego. Pembrolizumab jest nowym preparatem z tej grupy działającym na receptor PD-1 , przeciwciałem anty PD-1.gdzie uzyskuje się odsetki odpowiedzi rzędu 50%.Wskaźniki te są wyższe od uzyskiwanych w leczeniu Ipilimumabem .Preparat ten również w Badaniu Klinicznym III fazy KEYNOTR-006 wykazał lepszy PFS i OS w porównaniu z Ipilimumabem, jak również lepszą tolerancję leczenia.</i></p>	<p><i>Brak argumentów przeciw.</i></p>	<p><i>Prognoza w zaawansowanym czerniaku jest bardzo zła ,mediana przeżycia wynosi 8-10 miesięcy. Prognoza w tej grupie chorych uległa zmianie po wprowadzeniu do terapii selektywnych inhibitorów kinezy tyrozynowej ( Vemurafenib , Dabrafenib) w grupie z mutacją BRAF V600 , która występuje w 50 % tych nowotworów. Chorzy bez mutacji BRAF mogą otrzymać leczenie nowoczesnym lekiem immunologicznym opartym o przeciwciało anty CTLA-4 (Ipilimumab) jedynie w drugiej linii. Wdrożenie programu terapeutycznego z Pembrolizumabem pozwoli zastosować lek z tej grupy( blokujący receptor PD-1) w pierwszej linii leczenia z możliwością uzyskania odpowiedzi rzędu 50% .PFS powyżej 7 miesięcy uzyskuje 81% chorych. Procedura ta powinna być przede wszystkim do wykorzystania dla chorych bez mutacji BRAWEw I-szej linii leczenia.</i></p>

	<p>Wyniki leczenia chorych na czerniaki nieoperacyjne/rozsiane są niezadowolające. Immunoterapia oparta na pembrolizumabie jest ważną opcją kliniczną;</p> <p><b>Skuteczność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniach II i III fazy udowodniono wyższą skuteczność kliniczną w zakresie PFS i OS dotyczącą pembrolizumabu w stosunku do leczenia ipilimumabem w pierwszej linii, a chemioterapię w drugiej linii leczenia.</li> </ul> <p>KEYNOTE-002 (badanie II fazy) losowo przydzielano 540 chorych do ramienia z pembrolizumabem lub chemioterapią w przypadku zaawansowanego/przerzutowego czerniaka po progresji na ipilimumab lub inhibitor BRAF/MEK w monoterapii lub w kombinacji.</p> <p>Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST v.1.1 wynosiła w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg – 2% całkowitych odpowiedzi (CR; complete response), 19% częściowych odpowiedzi (PR, partial response), 18% stabilizacji choroby (SD, stable disease) oraz 47% progresji choroby (PD, progressive disease); mediana PFS – nie osiągnięta; w grupie otrzymującej pembrolizumab w dawce 10 mg/kg – 3% CR, 23% PR, 17% SD, 48% PD; mediana nie osiągnięta; w grupie otrzymującej chemioterapię nie obserwowano CR, 4% PR, 18% SD i 62% PD; mediana 37 tygodni; różnice były znamienne statystycznie.</p> <p>Odsetek 6-miesięcznych PFS wynosił 34% w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg, 38% otrzymującej pembrolizumab 10 mg/kg oraz 16% gdy stosowano chemioterapię. Pod względem PFS: HR w grupie leczonej pembrolizumabem w dawce 2 mg/kg w stosunku do chemioterapii wynosił HR 0,57 (95% CI: 0,45-0,73; <math>p &lt; 0,0001</math>), a w grupie otrzymującej wyższą dawkę (10 mg/kg) - 0,50 (95% CI: 0,39-0,64; <math>p &lt; 0,0001</math>). Współczynniki ryzyka PFS (dla wszystkich pacjentów leczonych pembrolizumabem w porównaniu z chemioterapią) wynosiły 0,52 (95% CI: 0,39; 0,68) dla pacjentów z pozytywnym statusem PD-L1 (ekspresja <math>\geq 1\%</math>) i 0,60 (95% CI: 0,38; 0,94) dla pacjentów z negatywnym statusem PD-L1. Wyniki tego badania wskazały wyższą skuteczność pembrolizumabu nad chemioterapią.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>KEYNOTE-006 (badanie III fazy) leczono 834 chorych na zaawansowane czerniaki bez wcześniejszego leczenia systemowego. W sposób losowy przydzielono do ramienia z pembrolizumabem (w dawce 10 mg/kg masy ciała co 2 tygodnie lub co 3 tygodnie) lub do ipilimumabu (4 podania w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie).</li> </ul> <p>Planowany czas terapii pembrolizumabem wynosił 24 miesiące.</p> <p>Odsetek odpowiedzi był większy w grupie otrzymującej pembrolizumab (co 2 tyg. - 33,7%; co 3 tyg. - 32,9%) w porównaniu z ipilimumabem (11,9%); <math>p &lt; 0,001</math>.</p> <p>6-miesięczny PFS wynosił 47% w grupie leczonej pembrolizumabem co 2 tyg., 26% gdy pembrolizumab podawano co 3 tyg. i 27% w przypadku ipilimumabu. Mediana PFS wyniosła odpowiednio: 5,5 miesiąca, 4,1 miesiąca oraz 2,8 miesiąca. 1-roczone przeżycia całkowite wyniosły odpowiednio: 74,1%, 68,4% oraz 58,2%. HR dla pembrolizumabu podawanego co 2 tygodnie 0,63, 95% CI: 0,47-0,83, <math>p = 0,0005</math>; HR dla pembrolizumabu podawanego co 3 tygodnie 0,69, 95% CI: 0,52-0,90, <math>p = 0,0036</math>. Korzyść kliniczna pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem była niezależna od statusu ekspresji PD-L-1 i występowania mutacji BRAF.</p> <p>Podsumowując badanie to wykazało większą skuteczność pembrolizumabu niż ipilimumabu w pierwszej linii terapii zaawansowanego czerniaka i jednocześnie stwierdziło, że wyniki leczenia pembrolizumabem są podobne, gdy lek ten stosowany jest co dwa, jak i co trzy tygodnie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>KEYNOTE-001 – odległe wyniki leczenia pembrolizumabem 655 chorych na zaawansowane czerniaki (IPI-N nieleczone ipilimumabem lub IPI-T gdy wcześniej leczono ipilimumabem).</li> </ul> <p>Odsetek odpowiedzi wyniósł 33% (29% w grupie IPI-T, 45% w grupie IPI-N). W grupie IPI-N leczenie stosowano niezależnie od obecności mutacji BRAF. Odsetek przeżyć 2-letnich wyniósł 49% (46% IPI-T, 60% IPI-N). Toksyczność w stopniu <math>\frac{3}{4}</math> wg CTCEA wystąpiła u 14% chorych, przy</p>	<p>Nie znam powodów nie finansowania leczenia j/w ze środków publicznych.</p>	<p>Wysoka skuteczność pembrolizumabu uzasadnia jego stosowanie w leczeniu chorych na nieresekcyjne czerniaki skóry i uważam, że jest uzasadnione finansowanie tego leczenia ze środków publicznych.</p> <p>Aktualne rekomendacje europejskie i amerykańskie wskazują, że pembrolizumab jest skutecznym lekiem dla chorych na zaawansowane czerniaki niezależnie od statusu mutacji BRAF. Odpowiedzi na leczenie można się spodziewać ok. 9 tyg. leczenia w przeciwieństwie do ipilimumabu, którego działanie spodziewane jest po 12 tyg. lub później. W grupie chorych BRAF (+) zastosowanie pembrolizumabu daje porównywalne wyniki leczenia co inhibitory BRAF (mediana OS około 2 lat).</p>
-----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<p>czym jedynie 4% chorych zakończyło leczenie wcześniej niż planowano (związek z toksycznością). Nie odnotowano zgonów z powodu toksyczności.</p> <p><b>Toksyczność</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tolerancja leczenia jest dobra, profil toksyczności znany, nieznaczny odsetek chorych doświadczał toksyczności limitującej kontynuację leku;</li> </ul> <p><b>Standardy postępowania</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Badania przedstawione powyżej potwierdzają zasadność zastosowania pembrolizumabu jako leku podstawowego w grupie chorych na zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszych linii terapii.</li> <li>Pembrolizumab w leczeniu chorych na czerniaki rekomenduje Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK ) oraz Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ESMO), jak również organizację amerykańską (NCCN).</li> <li>EMA zarejestrowała lek do obrotu w Europie, dostępna jest charakterystyka produktu leczniczego, program terapeutyczny jest z nią zgodny.</li> <li>W Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich Kości i Czerniaków leczonych pmbrolizumebem było ponad 40 chorych. Skuteczność profil bezpieczeństwa jest porównywalny do wyników publikowanych wcześniej.</li> </ul>		

## **11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów**

Nie otrzymano stanowiska od przedstawicieli organizacji pacjentów.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumab), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiołka, kod EAN: 5901549325003

stosowanego w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego „*Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)*”, został przekazany do Agencji dnia 3 listopada 2015 r. pismem znak PLR.4600.2447.5.2015.DD w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345.)

### Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów skóry (komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka), błon śluzowych lub błony naczyniowej gałki ocznej. Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce przypadki czerniaka odnotowuje się stosunkowo rzadko – standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2600 zachorowaniom rocznie (1200 - mężczyźni, 1400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom. W Polsce odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 65%, w krajach Europy Zachodniej - ponad 85%, natomiast w Stanach Zjednoczonych – ponad 90%. Odsetki te zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i wynoszą: stopień I – 97%, II – 74%, III – 41%, IV - <10% (dane ogólne). Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi od 3 do 15% i zależy od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

### Alternatywne technologie medyczne

W pierwszej linii leczenia wnioskodawca przyjął jako technologie alternatywne dakarbazynę w monoterapii (bez względu na obecność mutacji BRAF). Jako komparatory dodatkowe przyjęto wemurafenib i dabrafenib w populacji pacjentów z mutacją BRAF. W drugiej linii leczenia jako komparator wnioskodawca przyjął ipilimumab. Wybrane alternatywne technologie lekowe stanowią aktualną praktykę w Polsce oraz są jednocześnie rekomendowane przez polskie oraz zagraniczne wytyczne postępowania terapeutycznego. Leki te są również refundowane ze środków publicznych.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Należy podkreślić, że brak jest badań wysokiej jakości, które oceniałyby skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii we wnioskowanej populacji chorych, która zdefiniowana jest zapisami przedmiotowego PL. Powyższe ma związek z faktem, iż w Polsce leki stanowiące komparatory dla PEMBR refundowane są jedynie w określonych liniach leczenia.

Ograniczeniem przedłożonej analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących zastosowanie PEMBR w I linii leczenia względem przyjętych komparatorów w związku z czym konieczne było przeprowadzenie porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej. Należy również podkreślić, iż metaanaliza ta dotyczyła jedynie oceny skuteczności. Ocena bezpieczeństwa została natomiast wykonana poprzez proste zestawienie częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w poszczególnych badaniach, wykorzystanych ww. metaanalizie, dla poszczególnych leków. Powyższe znacznie ogranicza wiarygodność uzyskanych dla tego porównania wyników przedłożonej AKL.

Ponadto badanie KEYNOTE-006, na podstawie którego wnioskowano o skuteczności PEMBR zarówno w I (porównanie pośrednie) jak i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, zostało przeprowadzone w mieszanej populacji pacjentów, u których PEMBR był stosowany zarówno jako I jak i II linia leczenia. Należy przy tym zauważyć, iż IS różnice pomiędzy grupami dla OS i PFS nie zostały wykazane dla subpopulacji pacjentów stosujących PEMBR w II linii leczenia.

### I linia leczenia

Wyniki uzyskane dla klinicznego punktu końcowego OS wskazują na

Dla parametru PFS



## II linia leczenia

Dla przeżycia całkowitego (OS), klinicznego punktu końcowego ocenianego dla porównania PEMBR vs IPI uzyskano wynik HR wskazujący na istotnie mniejsze ryzyko zgonu w ramieniu PEMBR vs IPI, dla okresu obserwacji 12 mies. Wynik ten uzyskano dla wszystkich pacjentów łącznie, bez względu na linię leczenia.

Mediana okresu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) była istotnie dłuższa w grupie PEMBR, bez względu na zastosowane kryteria oceny wystąpienia odpowiedzi. Wynik ten uzyskano dla wszystkich pacjentów łącznie, bez względu na linię leczenia.

Wyniki dla parametru PFS (mediana) oraz OS uzyskane w subpopulacji pacjentów, dla których terapia zastosowana była jedynie w ramach II linii leczenia nie wykazały IS różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

Wyniki uzyskane dla punktu końcowego: obiektywna odpowiedź na leczenie wskazują na istotnie większy odsetek pacjentów z odpowiedzią w grupie PEMBR względem grupy komparatora. Analiza przeprowadzona dla całkowitej odpowiedzi na leczenie również wykazała istotnie większy odsetek pacjentów z danym punktem końcowym w grupie PEMBR.

## Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Keytruda do najczęstszych działań niepożądanych należą: biegunka (15%), nudności (12%), świąd (25%), wysypka (25%), bóle stawów (13%) i zmęczenie (33%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

Wyniki dla porównania PEMBR vs IPI wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania następujących zdarzeń niepożądanych w grupie technologii wnioskowanej: AEs w stopniu 3.-5., uznane za związane z leczeniem, [REDACTED].

## Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej było określenie opłacalności stosowania w Polsce pembrolizumabu w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych pembrolizumabem (ICD-10 C43)” u pacjentów z czerniakiem w III stadium zaawansowania (nieoperacyjny) lub IV bez względu na mutację genu BRAF. Zgodnie z zaakceptowanym projektem PL wnioskowana technologii stosowany miała być w I oraz II linii leczenia.

Analizując wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy należy pamiętać, iż odnalezione ograniczenia w trakcie prac weryfikacyjnych nad AKL wnioskodawcy wpływają negatywnie na wiarygodność przedstawionej AE.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż stosowanie PEMBR vs. DAB oraz PEMBR vs. WEM jest tańsze i skuteczniejsze. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz 125 239 zł/QALYG bez proponowanego RSS w przypadku gdzie komparatorem jest DAB. W porównaniu z WEM wskaźnik ICUR osiągnął wartość [REDACTED] z uwzględnieniem proponowanego RSS oraz 94 326 /QALYG bez proponowanego RSS. Natomiast stosowania PEMBR w miejsce DTIC według wyników wnioskodawcy jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany wskaźnik ICUR wyniósł [REDACTED] w wariancie z RSS i 253 102 zł/QALYG w wariancie bez RSS. W porównaniu z komparatorem z II linii leczenia tj. IPI wnioskowana interwencja również była droższa i skuteczniejsza. Wartość wskaźnika ICUR wyniosła [REDACTED] z uwzględnieniem RSS oraz 303 012 zł/QALYG bez RSS.

Podsumowując uzyskane przez wnioskodawcę wyniki analizy kosztów-użyteczności należy stwierdzić, iż z uzyskanych wskaźników ICUR z uwzględnieniem RSS jedynie ten będący wynikiem porównania PEMBR z DTIC przekroczył próg opłacalności kosztowej (równy na dzień złożenia wniosku: 119 577 zł/QALYG), w pozostałych przypadkach wartość wskaźnika znalazła się poniżej progu opłacalności. Należy zauważyć, iż zaimplementowanie zaproponowanego mechanizmu RSS znacznie wpływa na zmianę wnioskowania z analizy w większości z przeprowadzonych porównań.

Zdaniem analityków AOTMiT bardziej wiarygodne wyniki AE przedstawiono dla porównania PEMBR vs WEM z uwzględnieniem RSS, dla wariantu K1 analizy wrażliwości, gdzie uwzględniono koszty substancji czynnych oszacowane na podstawie danych DGL. ICUR w tym przypadku wyniósł [REDACTED] z RSS dla PEMBR, lecz również nie przekroczył progu opłacalności kosztowej.

Biorąc pod uwagę istotne ograniczenia dotyczące wiarygodności przedstawionych w analizie ekonomicznej oszacowań wnioskodawcy względem poszczególnych komparatorów, w ramach obliczeń własnych zdecydowano o przedstawieniu oszacowań dotyczących zestawienia kosztów związanych ze stosowaniem analizowanych leków.

Zgodnie z obliczeniami Agencji koszt stosowania PEMBR jest niższy niż koszt pozostałych komparatorów, z wyjątkiem dakarbazy. Należy jednak pamiętać, iż wskaźniki ICUR dla tych leków (AWA nr AOTM-OT-4351-10/2012, AOTM-OT-4351-17/2012, AOTM-BP-4351-1/2014) wskazywały na znaczne przekroczenie prognozy opłacalności kosztowej w Polsce, w związku z czym wnioskowanie o opłacalności terapii PEMBR w stosunku do WEM/DAB oraz IPI jest znacznie ograniczone.

**W związku z wykorzystaniem wyników porównania pośredniego z metaanalizy sieciowej dla komparatorów z I linii leczenia zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Dla komparatora z II linii leczenia na podstawie randomizowanego badania KEYNOTE-006 wykazano wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem, zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**

Wszystkie zidentyfikowane ograniczenia dla przedłożonej AE zostały opisane w rozdz. 5.3. oraz 5.4. Podsumowując stwierdzone wątpliwości i ograniczenia przedłożonej analizy są związane z ograniczeniami i niepewnościami związanymi z wykorzystanymi dowodami naukowymi.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) przedstawionej przez Wnioskodawcę była ocena konsekwencji podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach zaproponowanego PL leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu zaawansowanego czerniaka.

Wnioskodawca w AWB przedstawił szczegółowe uzasadnienie dla przyjętych założeń dotyczących sposobu leczenia i finansowania terapii zaawansowanego czerniaka w Polsce. Niemniej jednak należy zauważyć, iż założono w ramach AWB wnioskodawcy, że u wszystkich pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w I linii leczenia będzie stosowany WEM lub DAB. Nie uwzględniono natomiast możliwości przejścia przez PEMBR rynku inhibitorów BRAF. Powyższa uwaga jest tym bardziej zasadna gdyż treść przedmiotowego PL dla Keytruda nie wyklucza stosowania PEMBR w populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF.

Innym odnalezionym w trakcie prac nad niniejszą AWA ograniczeniem, jest przyjęta metodologia oszacowania kosztów chemioterapii: obliczono ją na podstawie kosztów schematów stosowanych w I, II i III linii leczenia, podczas gdy zgodnie z założeniami AWB Wnioskodawcy CTH jest komparatorem dla wnioskowanej technologii lekowej jedynie w pierwszej linii. Parametr ten był testowany w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, gdzie wykazano minimalny wpływ zmiany jego wartości na wnioskowanie analizy (< 1%)

Wyniki AWB wnioskodawcy, niezależnie od uwzględnienia bądź też nie uwzględnienia zaproponowanego RSS, wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego, na skutek objęcia refundacją wnioskowanego leku. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 6.2.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uzasadnienia dla wykonywania badania EKG oraz określenia mutacji BRAF w ramach badań przy kwalifikacji, a także zapisuj dot. stosowania antykoncepcji, jako badania diagnostycznego wykonywanego w ramach programu (uwaga analityków AOTMiT). Konsultant Wojewódzka sugerowała, aby w zapisach kryteriów włączenia do programu położono nacisk na pacjentów bez mutacji BRAF w I linii leczenia.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji pozytywnych (*SMC 2015, pCORD 2015, NICE 2015, PBAC 2015, PTAC 2015*) i 1 negatywną (dot. III linii leczenia - *SMC 2015*). W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na dłuższą medianę czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) oraz lepsze wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) w grupie pacjentów poddanych terapii PEMBR względem komparatorów. Podkreśla się również potencjalnie lepszy profil toksyczności wnioskowanej technologii vs IPI. Jedną odnalezioną rekomendacją negatywną (*SMC 2015a*) dotyczyła pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni ipilimumabem, a więc w Polsce III linii leczenia i nie stanowili tym samym populacji docelowej w ramach niniejszej AWA.

### **Uwagi dodatkowe**

Zgodnie z informacjami przedłożonymi przez wnioskodawcę, proponowany instrumentu dzielenia ryzyka obejmuje [redacted]. Należy zauważyć, że zgodnie z *ChPL Keytruda* lek ma być podawany we wlewie dożylnym co 3 tyg., co oznacza, [redacted]

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- KEYNOTE-002 R bas A, Puzanov I, Dummer R, i in. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*. 2015.; Dummer R, Daud A, Puzanov I, i in. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13(Suppl 1):O5. Puzanov I, Dummer R, Schachter J. Efficacy based on tumor PD-L1 expression in KEYNOTE-002, a randomized comparison of pembrolizumab (pembro; MK-3475) versus chemotherapy in patients (pts) with ipilimumab-refractory (IPI-R) advanced melanoma (MEL). Abstrakt 3012. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
- KEYNOTE-006 Robert C, Schachter J, Long GV, i in. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma [Epub ahead of print]. *New England Journal of Medicine*. 2015.;
- Hamid O, Robert C, Daud A, i in. Safety and Tumor Responses with Lambrolizumab (Anti-PD-1) in Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369(2):134–144.
- Robert C, Ribas A, Wolchok JD, i in. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet*. 2014; 384(9948):1109–1117.
- Robert C, Joshua AM, Kefford R. Association of immune-related thyroid disorders with pembrolizumab (pembro, MK-3475) in patients (pts) with advanced melanoma treated in KEYNOTE-001. Abstrakt 9050. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
- Daud A, Ribas A, Robert C. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. Abstrakt 9005. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33.:
- Daud AI, Hamid O, Ribas A, i in. Antitumor activity of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in melanoma(MEL): Correlation of tumor PD-L1 expression with outcome. Abstrakt nr CT104. *Cancer Research*. 2014; 74(19 Supplement.):
- Daud A, Hamid O, Robert C, i in. Relationship between programmed death ligand 1 (PD-L1) expression and clinical outcome in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with pembrolizumab (pembro; MK-3475). Abstrakt nr 140. *European Journal of Cancer*. 2014; 50:48–49.
- Hamid O, Caroline Robert, Antoni Ribas, i in. Randomized comparison of two doses of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab-refractory (IPI-R) and IPI-naive (IPI-N) melanoma (MEL). Abstrakt nr 3000. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15\_suppl.):
- Hamid O, Robert C, Ribas A. Randomized Comparison of Two Doses of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) For Ipilimumab-Refractory and Ipilimumab-Naïve Melanoma. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
- Hamid O, Robert C, Ribas A. Randomized Comparison of Two Doses of the Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK-3475) For Ipilimumab-Refractory and Ipilimumab-Naïve Melanoma. Abstrakt 3000. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
- Hodi FS, Ribas A, Daud A, i in. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3006. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15\_suppl.):
- KEYNOTE-001 Hodi S, Ribas A, Daud A. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. meeting slides. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
- Iannone R, Gergich K, Cong C, i in. Efficacy and safety of MK-3475 in patients with advanced melanoma. Abstrakt (brak numeru). *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2012; 25(6):864–865.
- Joseph R, Elassaiss-Schaap J, Wolchok J, i in. Baseline tumor size as an independent prognostic factor for overall survival in patients with metastatic melanoma treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3015. *Journal of Clinical Oncology*. 32(15\_suppl.):
- Kefford R, Ribas A, Hamid O, i in. Clinical efficacy and correlation with tumor PD-L1 expression in patients (pts) with melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. Abstrakt nr 3005. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15\_suppl.):
- Kefford R, Hamid O, Robert C, i in. Randomized comparison of two doses of the antiprogrammed death-1 monoclonal antibody MK-3475 for ipilimumab (IPI) -refractory and IPI-naive melanoma. *British Journal of Dermatology*. 2014; 171(Supplement s4):44.
- Kefford R, Ribas A, Hamid O. Clinical Efficacy and Correlation With Tumor PD-L1 Expression in Patients With Melanoma Treated With the Anti-PD-1 Monoclonal Ant body Pembrolizumab (MK-3475). *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.
- Lyle M., Lee J, A Menzies, i in. Lesion-specific patterns of response and progression with anti-PD-1 treatment in metastatic melanoma (MM). Abstrakt nr 9077. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15\_suppl.):
- R bas A, Robert C, Daud A, i in. Clinical efficacy and safety of lambrolizumab (MK-3475, Anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced melanoma. Abstrakt nr 9009. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15\_suppl.):
- R bas A, Hodi S, Kefford R, i in. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475 in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). Abstrakt nr LBA9000. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(18\_suppl.):
- R bas A, Wolchok JD, Robert C, i in. Updated clinical efficacy of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (pembro, MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL). *Pigment Cell & Melanoma Research*. 2014; 27(6):1222–1223.
- R bas A, Hodi F, Kefford R. Efficacy and Safety of the Anti-PD-1 Monoclonal Ant body Pembrolizumab (MK-3475) in 411 Patients With Melanoma. *2014 ASCO Annual Meeting*; 2014.

- Study of pembrolizumab (MK-3475) in participants with progressive locally advanced or metastatic carcinoma, melanoma, or non-small cell lung carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01295827>.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, i in. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364(26):2517–2526
- Maio M, Grob J-J, Aamdal S, i in. Five-Year Survival Rates for Treatment-Naive Patients With Advanced Melanoma Who Received Ipilimumab Plus Dacarbazine in a Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;JCO.2014.56.6018.
- Moon A. Ipilimumab's survival benefit for patients with melanoma extends to 5 years. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;19.
- C. Robert LT. Phase 3 Randomized Study of Ipilimumab (IPI) Plus Dacarbazine (DTIC) Vs DTIC Alone as First Line Treatment in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. Poster 9318. *European Journal of Cancer - EUR J CANCER*. 2011; 47.:
- Maio M, Bondarenko I, Robert C, i in. Survival analysis with 5 years of follow-up in a phase III study of ipilimumab and dacarbazine in metastatic melanoma. Abstract 3704. *Proffered Papers*. 2013;S857.
- Sherrill B, Wang J, Kotapati S, i in. Q-TWiST analysis comparing ipilimumab/dacarbazine vs placebo/dacarbazine for patients with stage III/IV melanoma. *British Journal of Cancer*. 2013; 109(1):8–13.
- Thomas L, Wolchok J, Garbe C, i in. Safety of ipilimumab in patients (pts) with untreated, advanced melanoma alive beyond 2 years:results from a phase III study. Abstract 729. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2012; 8(Suppl.3):220–358.
- Thomas L, Wolchok J, Garbe C, i in. Safety of ipilimumab in patients (pts) with untreated, advanced melanoma alive beyond 2 years: Results from a phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2012.;
- Hersey P, Wolchok J, Thomas L, i in. A second randomised ipilimumab phase III trial shows significant survival improvement in metastatic melanoma. Abstract 159. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2011; 7(Suppl.4):108–114.
- Kotapati S, Francis S, Sherrill B. Health related quality of life (HRQL) of patients receiving ipilimumab with dacarbazine as first-line treatment for unresectable stage III/IV melanoma. Abstract SMR-P50. *John Wiley & Son A/S*. 2011;1037.
- Wolchok JD, Thomas L, Bondarenko IN, i in. Phase III randomized study of ipilimumab (IPI) plus dacarbazine (DTIC) versus DTIC alone as first-line treatment in patients with unresectable stage III or IV melanoma. Abstract LBA5. *Journal of Oncology*. 2011; 29(15.)
- Hersh EM, O'Day SJ, Powderly J, i in. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma. *Investigational New Drugs*. 2011; 29(3):489–498.
- Hersh E, Weber J, Powderly J, i in. Long-term survival of patients (pts) with advanced melanoma treated with ipilimumab with or without dacarbazine. *Journal of Clinical Oncology*.
- Hersh EM, Weber JS, Powderly JD, i in. Disease control and long-term survival in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma treated with ipilimumab (MDX- 010) with or without dacarbazine. *ASCO Meeting Abstracts*. 2008; 26(15\_suppl):9022.
- Fischkoff SA, Hersh E, Weber J, i in. Durable responses and long-term progression-free survival observed in a phase II study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in metastatic melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2005; 23(16\_suppl):7525.
- Hersh EM, Weber J, Powderly J, i in. A phase II, randomized multi-center study of MDX-010 alone or in combination with dacarbazine (DTIC) in stage IV metastatic malignant melanoma. *ASCO Meeting Abstracts*. 2004; 22(14\_suppl):7511.
- McArthur GA, Chapman PB, Robert C, i in. Safety and efficacy of vemurafen b in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *The Lancet. Oncology*. 2014; 15(3):323–332
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, i in. Updated overall survival (OS) results for BRIM-3, a phase III randomized, open-label, multicenter trial comparing BRAF inhibitor vemurafenib (vem) with dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with BRAFV600E-mutated melanoma. *Journal of Clinical Oncology*.
- Chapman PB, Hauschild A, Robert C, i in. Improved survival with vemurafen b in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 364(26):2507–2516.
- McArthur G, Hauschild A, Robert C, i in. Vemurafenib Improves Overall Survival Compared to Dacarbazine in Advanced BRAFV600E-mutated Melanoma: Updated Survival Results From a Phase III Randomised, Open-label, Multicentre Trial. abstract 28LBA. *Proffered Paper Session*. 2011;14.
- Hauschild A, McArthur GA, Robert C, i in. Vemurafenib improves overall survival compared to dacarbazine in advanced BRAFV600E mutated melanoma: an update from the phase III randomized, open-label, multicenter BRIM3 trial. Abstract LBA1-2. 2011. John Wiley & Sons
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, i in. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). Abstract 9013. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(15.):
- Grob J, Algarra SM, Amonkar MM, i in. Dabrafenib vs dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600+ advanced and metastatic melanoma in BREAK-3: Quality of life (QOL) analysis 561. *Pigm Cell Melanoma Res*. 2013; 26(1):152.
- Grob J-J, Amonkar MM, Martin-Algarra S, i in. Patient perception of the benefit of a BRAF inhibitor in metastatic melanoma: quality-of-life analyses of the BREAK-3 study comparing dabrafenib with dacarbazine. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2014; 25(7):1428–1436.
- Hauschild A, Grob J-J, Demidov LV, i in. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2012; 380(9839):358–365.
- Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, i in. Phase III, randomized, open-label, multicenter trial (BREAK-3) comparing the BRAF kinase inhibitor dabrafenib (GSK2118436) with dacarbazine (DTIC) in patients with BRAFV600E-mutated melanoma. Abstrakt 8500. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(18.):
- Latimer N, Abrams K, Amonkar M, i in. Adjusting for treatment crossover in the BREAK-3 metastatic melanoma trial for dabrafenib: Preliminary analysis. Abstrakt nr 9044. *Journal of Clinical Oncology*. 2013; 31(Suppl.15.)
- Rekomendacje kliniczne i finansowe**
- Rutkowski 2015 Rutkowski R et al Cutaneous melanoma — diagnostic. *Oncol Clin Pract* 2015; 11, 4: 216–231

	and therapeutic guidelines in 2016
PTOK 2014	Wytyczne PTOK. Aktualizacja 2014. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Czerniaki skóry. Tom 1. <a href="http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_internet10-2014.pdf">http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_09_Czerniaki%20skory_internet10-2014.pdf</a> (dostęp 15.12.2015)
ESMO 2015	Dummer R. et al Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015 doi:10.1093/annonc/mdv297
NICE 2015	Wytyczne NICE. Assessment and management of melanoma. 2015. <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853">http://www.nice.org.uk/guidance/ng14/resources/melanoma-assessment-and-management-1837271430853</a> (dostęp 15.12.2015)
NCI 2015	Wytyczne NCI Melanoma Treatment.(Updated: March 5, 2015). <a href="http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/Patient/page5#_180_toc">http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/melanoma/Patient/page5#_180_toc</a> (dostęp 15.12.2015)
NCCN 2015	Wytyczne NCCN. Melanoma version 3.2015.
EDF, EADO i EORTC 2012	Garbe C, Peris K, Hauschild A, i in. Wytyczne EDF/EADO/EORTC Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline--Update 2012. <i>European Journal of Cancer</i> (Oxford, England: 1990). 2012; 48(15):2375–2390
SMC 2015	Scottish Medicines Consortium pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1086/15)
SMC 2015a	Scottish Medicines Consortium pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion (Keytruda®) SMC No. (1087/15)
pCORD 2015	Pan-Canadian Oncology Drug Review pCODR Expert Review Committee (pERC) Final Recommendation for Pembrolizumab (Keytruda) for Metastatic Melanoma pERC Meeting: October 2015, <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pembrolizumab_keytruda_mm_fn_rec.pdf</a> (dostęp 15.12.2015 r.)
NICE 2015	NICE Pembrolizumab for advanced melanoma not previously treated with ipilimumab Technology appraisal guidance Published: 25 November 2015
PBAC 2015	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee March 2015 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS
PTAC 2015	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee, PTAC meeting held on 5 & 6 November 2015
<b>Pozostałe publikacje</b>	
ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda (07.2015 r.)
Szczekli k 2014	Gajewski A., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2014, Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
Krzakowski 2015	Rutkowski P., Świtaj T. Czerniak i inne nowotwory skóry. W: Krzakowski M., Potemski P. et al. <i>Onkologia Kliniczna Tom II.Via Medica Gdańsk 2015</i>
FDA 2015	FDA. Komunikat BMS skierowany do świadczeniodawców dotyczący ciężkich działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym występujących po zastosowaniu ipilimumabu . 2011. <a href="http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm">http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm454354.htm</a> (dostęp 15.12.2015 r.)
EMA 2015	EMA/351474/2015 EMEA/H/C/003820 Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003820/WC500190993.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/003820/WC500190993.pdf</a> (dostęp 15.12.2015 r.)
FDA 2009	Guidance for Industry Clinical Trail Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007 <a href="http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf">http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf</a> (dostęp 15.12.2015 r.)
Flaherty 2014a	Flaherty KT, Henni M, Lee SJ, i in. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomised controlled trials. <i>The Lancet Oncology</i> . 2014; 15(3):297–304.
Schadendorf 2015	Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen T-T, Berman DM, Wolchok JD. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. <i>J. Clin. Oncol</i> .
Balch 2001 (rejestr AJCC)	Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, Fleming ID, Gershenwald JE, Houghton A, Kirkwood JM, McMasters KM, Mihm MF, Morton DL, Reintgen DS, Ross MI, i in. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. <i>J. Clin. Oncol</i> . 19(16):3635–3648.
Ługowska 2012	Szkułtecka-Dębek M, Sozanska-Solak A, Ziobro M. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy Outcome Research</i> (2):41–47
Beusterien 2009	Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, Middleton MR, Levy AR. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. <i>Br. J. Cancer</i> 101(3):387–389.
Hogg 2010	Osenenko K, Szabo SM, Schultz M, Donato BM, Lane S, Levy AR. Standard gamble utilities for advanced melanoma health states elicited from the Canadian general public. <i>Pigment Cell &amp; Melanoma Research</i> 23(6):957.
Ługowska 2012	Ługowska I. Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs. <i>Journal of Health Policy &amp; Outcomes Research</i> . 2012; (2):41–47.
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów. Raporty on-line. <a href="http://onkologia.org.pl/raporty/">http://onkologia.org.pl/raporty/</a>
Wiater 2013	Wiater K, Świtaj T, Mackiewicz J, i in. Efficacy and safety of ipilimumab therapy in patients with metastatic melanoma: a retrospective multicenter analysis. <i>Contemporary Oncology</i> (Poznań, Poland). 2013; 17(3):257–262.
Yervoy 2012	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Instytut Arcana. <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_4_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/054/AW/054_AW_4_OT-4351-10_Yervoy_czerniak_2012.08.09.pdf</a>
Zelboraf 2012	AWA AOTM „Wniosek o objęcie refundacją leku Zelboraf (wemurafenib)”, <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/AWA/083_AWA_OT_4351_17_Zelboraf_czerniak.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2012/083/AWA/083_AWA_OT_4351_17_Zelboraf_czerniak.pdf</a>
Tafinlar 2014	AWA AOTM „Wniosek o objęcie refundacją leku Tafinlar (dabrafenib)”, <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/105/AWA/AOTM-BP-4351-1-2014_AWA_Tafinlar.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/105/AWA/AOTM-BP-4351-1-2014_AWA_Tafinlar.pdf</a>

## 14. Załączniki

Załącznik 1. Analiza efektywności klinicznej dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [redacted] Kraków, 2015

Załącznik 2. Analiza ekonomiczna dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [redacted], Kraków, 2015

Załącznik 3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [redacted], Kraków 2015

Załącznik 4. Analiza racjonalizacyjna dla leku Keytruda stosowanego w terapii zaawansowanego czerniaka, [redacted], Kraków, 2015

Załącznik 5. Uzgodniony projekt programu lekowego