

**Opinia nr 20/2019****z dnia 13 marca 2019 r.****Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku  
Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające  
czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

**Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne Keynote-054 oceniające skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Do badania włączono 1019 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosiła 15,1 miesiąca. Na chwilę obecną nie opublikowano wyników dotyczących przeżycia całkowitego. Wyniki dotyczące jakości życia wskazują na istotne statystycznie pogorszenie wyniku punktowego w domenie globalnej oceny stanu zdrowia dla mediany okresu obserwacji 15,1 msc, ale różnice nie były istotne klinicznie. Natomiast w przypadku wyników mierzonych w trakcie oraz po zakończeniu rocznej terapii różnice nie były istotne statystycznie, ani nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie zmiany.

Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby oraz niższym o 47% ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów. W ramach analizy bezpieczeństwa

wykazano wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Większość rekomendacji wymienia pembrolizumab jako uzupełniającą opcję leczenia.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu - lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym – pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – 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 rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. Odsetki 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynoszą: stopień I-97%, II-74%, III-41%, IV-<10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy przeżywają mniej niż rok.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi za technologie alternatywne (aktualnie nie finansowane we wnioskowanym wskazaniu) w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III po całkowitej resekcji należy uznać niwolumab oraz dabrafenib z trametynibem (tylko u pacjentów z mutacją BRAF). Ipilimumab pominięto jako komparator ze względu na brak rejestracji w ocenianym wskazaniu w Unii Europejskiej, warto jednak zauważyć, że jest on zarejestrowany w tym wskazaniu w USA.

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana w:

- monoterapii w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych.
- monoterapii w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.
- monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi  $\geq 50\%$  i nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej.
- skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatkowo wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.
- monoterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z  $TPS \geq 1\%$ , u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego Keytruda należy również zastosować terapię celowaną.
- monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma) po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant) i leczeniu brentuksymabem z wedotyną (ang. BV, brentuximab vedotin), lub pacjentów, którzy nie zostali zakwalifikowani do przeszczepienia i przeszli nieudaną terapię brentuksymabem z wedotyną.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.
- monoterapii w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$  (patrz punkt 5.1).
- monoterapii w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma) nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z  $TPS \geq 50\%$  w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zarejestrowanym i dotyczy terapii czerniaka w III stadium zaawansowania po całkowitej resekcji.

Produkt leczniczy Keytruda jest obecnie finansowany ze środków publicznych w leczeniu czerniaka w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”. Do programu tego kwalifikują się pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem w stadium zaawansowania III (pacjenci nieoperacyjni) lub IV, nieleczeni wcześniej farmakologicznie z powodu

czerniaka albo z nieskutecznym jednym leczeniem systemowym lub brakiem tolerancji niepozwalającym na kontynuację leczenia, przy czym za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego. Jednocześnie w kryteriach kwalifikacji do terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w ramach rzeczonoego programu istnieje zapis o braku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Można zatem wnioskować, że w przypadku wydania zgody na refundację leku Keytruda w ocenianym wskazaniu w procedurze RDTL, pacjenci po całkowitej resekcji w III stadium zaawansowania, u których dojdzie do nawrotu choroby, nie będą spełniali kryteriów kwalifikacji do obecnie obowiązującego programu lekowego ze względu na stosowanie przeciwciał anty-PD-1 w ramach ocenianego aktualnie leczenia adjuwantowego. W tej sytuacji opcję dla pacjentów bez mutacji BRAF będzie stanowiła chemioterapia oraz leczenie ipilimumabem w ramach drugiej linii, natomiast w przypadku pacjentów z mutacją BRAF będzie można zastosować skojarzenie inhibitorów BRAF i MEK w ramach obowiązującego programu lekowego (dabrafenib z trametynibem lub wemurafenib z kobimetynibem).

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne Keynote-054 (Eggermont 2018) oceniające skuteczność pembrolizumabu w porównaniu z placebo, u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. Do badania włączono 1019 pacjentów, a mediana okresu obserwacji wynosiła 15,1 miesiąca. Do oceny jakości badania Keynote-054 wykorzystano kwestionariusz oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach. Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów włączonych do tego badania, zostały opisane w abstrakcie Coens 2018.

W badaniu Keynote-054 jakość życia oceniano za pomocą kwestionariusza QLQ-C30. Służy on do sumarycznego badania poczucia zdrowia, oceny funkcjonowania w wymiarze fizycznym, emocjonalnym i społecznym. Zawiera 30 pytań pogrupowanych w 5 skalach funkcyjnych: funkcjonowanie fizyczne (5 pytań), funkcjonowanie w rolach życiowych (2 pytania), funkcjonowanie emocjonalne (4 pytania), funkcjonowanie poznawcze (2 pytania) i funkcjonowanie społeczne (2 pytania). Zawiera także 3 skale objawowe: zmęczenie (3 pytania), nudności i wymioty (2 pytania) i ból (2 pytania) oraz 6 pojedynczych pytań oceniających natężenie następujących objawów: duszności, bezsenności, utraty apetytu, zaparcia, biegunki i trudności finansowych. Dwa ostatnie pytania dotyczą globalnej oceny stanu zdrowia. Odpowiedzi na pytania zawarte w kwestionariuszu występują w skali 4 stopniowej („nigdy” (1), „czasami” (2), „często” (3), „bardzo często”(4)) oceniającej stopień nasilenia analizowanych parametrów. Łączny wynik dla wszystkich skal i pojedynczych objawów zawiera się pomiędzy 0 a 100. W zakresie kwestionariusza QLQ-C30 wyższy współczynnik dla skal funkcjonalnych odpowiada lepszemu poziomowi funkcjonowania, a wyższy poziom ogólnego stanu zdrowia oznacza lepszą jakość życia. Z kolei wyższy wynik dla pojedynczych objawów odpowiada większemu nasileniu objawu – chory czuje się gorzej.

#### *Skuteczność*

Na chwilę obecną nie opublikowano wyników dla badania Keynote-054 dotyczących przeżycia całkowitego.

Wyniki dotyczące jakości życia wskazują na istotne statystycznie pogorszenie wyniku punktowego w domenie globalnej oceny stanu zdrowia dla mediany okresu obserwacji 15,1 msc, ale różnice nie były istotne klinicznie (>5 pkt). Natomiast w przypadku wyników mierzonych w trakcie oraz po zakończeniu rocznej terapii różnice nie były istotne statystycznie, ani nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie zmiany.

Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEMBR w porównaniu z PLC wiązało się ze statystycznie istotnym:

- niższym o 43% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby – hazard względny (HR –ang. *hazard ratio*) wynosił 0,57 (95% CI: 0,37; 0,89);
- niższym o 47% ryzykiem wystąpienia odległych przerzutów – HR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,76).

Analiza w podgrupach wykazała, że ryzyko wystąpienia nawrotu choroby, w grupie PEMBR w porównaniu z PLC, było istotnie statystycznie niższe w subpopulacji pacjentów PD-L1 pozytywnych oraz z obecnością mutacji BRAF V600E lub V600K. Natomiast wśród pacjentów z niską ekspresją PD-L1 różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

W badaniu KEYNOTE-054 odnotowano statystycznie istotnie wyższe o 18% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE, ang. *treatment-related adverse event*) (RR=1,18 (95% CI: 1,09; 1,27)) oraz ponad 6 krotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia (RR=6,28 (95% CI: 3,36; 11,71)) w grupie leczonych pembrolizumabem w porównaniu z grupą placebo.

Stosowanie pembrolizumabu wiąże się najczęściej z występowaniem działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Większość z nich, w tym reakcje o nasileniu ciężkim, ustępowały po zastosowaniu odpowiedniej terapii lub odstawieniu pembrolizumabu. Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania pembrolizumabu należały: zmęczenie (34,1%), wysypka (22,7%), nudności (21,7%), biegunka (21,5%) oraz świąd (20,2%). Większość zgłaszanych działań niepożądanych w monoterapii miała nasilenie stopnia 1. lub 2. Do najcięższych działań niepożądanych należały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego i ciężkie reakcje związane z infuzją dożylną.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania terapii pembrolizumabem stosowanym jako leczenie uzupełniające u dorosłych pacjentów z czerniakiem w III stadium po całkowitej resekcji została pozytywnie oceniona przez Europejską Agencję Leków (EMA) – oceniane wskazanie jest wskazaniem rejestracyjnym dla leku Keytruda (pembrolizumab).

#### *Ograniczenia analizy*

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z komparatorami dodatkowymi. Wyniki metaanaliz sieciowych porównujących skuteczność różnych terapii stosowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III po resekcji (m.in. pembrolizumab, niwolumab, terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem) opublikowano wyłącznie w postaci abstraktu konferencyjnego;
- do chwili ukończenia oceny technologii medycznej nie zostały opublikowane dane z badania Keynote-054 na temat przeżycia całkowitego;
- ocena jakości życia była eksploracyjnym punktem końcowym, a wyniki zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego, w związku z czym charakteryzują się niższą wiarygodnością;
- wnioskowana populacja to pacjenci w stadium zaawansowania IIIC:
  - pierwotna zmiana z owrzodzeniami i zajęcie 1-3 regionalnych węzłów chłonnych – makroprzerzuty (klinicznie wykrywalne, potwierdzone limfadenektomią terapeutyczną / przerzuty wychodzące znacznie poza torebkę węzłów) lub przerzuty in transit/satelitarne bez zajęcia węzłów

- o pierwotna zmiana z owrzodzeniami lub bez owrzodzeń i zajęcie  $\geq 4$  węzłów lub pakiet węzłów chłonnych lub przerzuty in transit/satelitarne z zajęciem węzłów chłonnych
- W badaniu Keynote-054 stanowili oni 38% populacji ogólnej. Aktualnie nie przedstawiono oddzielnych wyników dla tej subpopulacji.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Poniżej przedstawiono dane dotyczące skuteczności niwolumabu oraz dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem na podstawie raportu National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 oraz ChPL Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib). Należy mieć na uwadze, że skojarzenie dabrafenibu z trametynibem wskazane jest do stosowania jedynie u pacjentów z mutacją BRAF.

#### Opdivo (niwolumab)

W raporcie NICE 2019 przedstawiono wyniki porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotu (RFS – ang. *Relapse free survival*) z wykorzystaniem danych badań klinicznych. Wykonano analizę meta-regresji na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Podejście to zastosowano, aby wygenerować parametryczne krzywe przeżywalności dla niwolumabu i rutynowej obserwacji w celu określenia wpływu leczenia na czas przeżycia bez nawrotów między 12. tygodniami a 10. rokiem (inne źródła uwzględniały okresy do 12 tygodni i po 10 latach). Krzywe log-logistyczne zostały wybrane na podstawie stopnia dopasowania do obserwowanych danych z CheckMate 238 (ocena na podstawie inspekcji wizualnej i pomiarów statystycznych) oraz wiarygodności klinicznej zgodnie z opinią ekspertów. Dodatkowe dowody przedstawione przez wnioskodawcę podczas konsultacji bazowały na podejściu preferowanym przez Komitet Oceniający i Grupę Oceniającą Dowody (Evidence Review Group - ERG), polegającym na wykluczeniu z porównania pośredniego pacjentów, którzy stosowali ipilimumab dłużej niż rok w ramach badania CA184-029. Komitet nadal uważał, że różnice w kryteriach włączenia CheckMate 238 i CA184-029 dotyczące stopnia zaawansowania choroby, nie zostały potencjalnie w pełni uwzględnione na etapie korekt porównania pośredniego terapii. Jednakże, po rozważeniu uwag konsultantów i ekspertów klinicznych, Komitet doszedł do wniosku, że nie było wystarczających argumentów za podważeniem wiarygodności porównania pośredniego dla przeżycia wolnego od nawrotów. Zaktualizowane przez wnioskodawcę porównanie pośrednie terapii dla przeżycia wolnego od nawrotów zostało uwzględnione w procesie podejmowania decyzji przez NICE.

Komitet uznał, że niwolumab może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Jednakże, dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla niwolumabu nie zostaną przedstawione w badaniu CheckMate 238 i zestawione z rutynową obserwacją w silnym porównaniu pośrednim tych terapii, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania niwolumabu w zakresie przeżycia całkowitego.

#### Tafinlar (dabrafenib)/Mekinist (trametynib):

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trametynibu w skojarzeniu z dabrafenibem oceniano w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, z udziałem pacjentów ze skórną postacią czerniaka z mutacją BRAF V600 E/K w III stadium zaawansowania (stadium IIIA [przerzuty do węzłów chłonnych  $>1$  mm], IIIB oraz IIIC), po całkowitej resekcji.

Łącznie włączono 870 pacjentów z chorobą o wszystkich podstopniach III stadium zaawansowania przed resekcją. Mediana czasu trwania obserwacji (od randomizacji do ostatniego kontaktu lub zgonu) wyniosła 2,83 roku w grupie leczenia skojarzonego dabrafenibem i trametynibem oraz 2,75 roku w grupie placebo.

Badanie wykazało statystycznie istotnie niższe o 51% ryzyko wystąpienia nowrotu (HR=0,49 (95% CI: 0,40; 0,59) u pacjentów stosujących terapię skojarzoną w porównaniu z grupą kontrolną.

Na podstawie 153 zgonów (60 [14%] w grupie leczenia skojarzonego i 93 [22%] w grupie placebo) odpowiadających 26% uzyskanych danych z całkowitej docelowej liczby 597 zgonów, szacowany współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,57 (95% CI: 0,42; 0,79; p=0,0006). Wyniki te nie osiągnęły predefiniowanej wartości granicznej dla stwierdzenia znamienności statystycznej w pierwszej analizie okresowej OS (HR=0,50; p=0,000019). Szacunki dotyczące przeżycia po 1 roku i 2 latach od randomizacji wyniosły odpowiednio 97% i 91% w grupie leczenia skojarzonego oraz 94% i 83% w grupie placebo.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (częstość występowania  $\geq 20\%$ ) dabrafenibu w skojarzeniu z trametynibem były: gorączka, uczucie zmęczenia, nudności, dreszcze, ból głowy, biegunka, wymioty, bóle stawów, nadciśnienie i wysypka.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Celem oszacowania konkurencyjności cenowej przyjęto następujące założenia:

- czas trwania terapii to 3 miesiące
- średnią masę ciała pacjenta przyjęto na poziomie 80 kg
- terapia trwa przez cały analizowany okres czasu
- nie uwzględniono kosztów podania leków
- dawkowanie poszczególnych leków przyjęto na podstawie ChPL
- ceny leków uwzględniono na podstawie najbardziej aktualnych danych DGL oraz na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2019 r

Koszt 3-miesięcznej terapii pembrolizumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 169 tys. zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ, natomiast przy uwzględnieniu ceny wg komunikatu DGL koszt ten wyniesie ok. 69 tys. zł. Dla porównania koszt 3-miesięcznej terapii niwolumabem dla 1 pacjenta wyniesie ok. 113 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 68 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL, natomiast koszt 3-miesięcznej terapii skojarzonej DAB+TRA dla 1 pacjenta wyniesie ok. 184 tys. zł wg ceny z Obwieszczenia MZ oraz ok. 92 tys. zł na podstawie ceny wg komunikatu DGL.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Wielkość populacji docelowej określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych na około 400-500 pacjentów rocznie. Do obliczeń przyjęto średnią z tych szacunków, czyli 450 chorych. Oszacowania dokonano z perspektywy płatnika publicznego, uwzględniono koszty leku przedstawione powyżej. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące, koszt terapii pembrolizumabem dla płatnika publicznego wyniesie ok. 31,2 mln zł. Dla niwolumabu koszt wyniesie ok. 30,7 mln zł.

W przypadku gdy pacjenci będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii pembrolizumabem wyniesie ok. 112,3 mln zł, a niwolumabem ok. 118,2 mln zł.

#### *Ograniczenia analizy*

Ze względu na brak dokładnych danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej powyższe oszacowania mogą różnić się od rzeczywistego wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania. Należy mieć także na uwadze na możliwe rozbieżności wynikające z dawkowania zależnego od masy ciała.

## Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 dokument polski oraz 8 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu uzupełniającym czerniaka skóry w III stopniu zaawansowania po radykalnej resekcji (ang. malignant melanoma of skin):

- Rutkowski / Stanowisko ekspertów 2017
- European Dermatology Forum (EDF) the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015
- NICE 2015, 2018a, 2018b, 2019;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019

Zgodnie z zebranymi wytycznymi po leczeniu chirurgicznym, które jest podstawowym postępowaniem u chorych z czerniakiem, zalecane jest stosowanie terapii uzupełniającej (adjuwantowej). Zgodnie z najnowszymi wytycznymi amerykańskimi NCCN (National Comprehensive Cancer Network) i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE (National Institute for Health and Care Excellence) z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii stosowane mogą być (ta sama siła zaleceń):

- niwolumab,
- pembrolizumab,
- dabrafenib/trametynib u pacjentów z mutacją BRAF V600,
- obserwacja (zgodnie z NCCN 2019).

W najnowszych wytycznych NCCN usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa.

W stanowisku polskich ekspertów z 2017 roku (Rutkowski 2017) wskazano, że nie ma jeszcze zaleceń dotyczących rutynowego stosowania systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji zmiany pierwotnej i limfadenektomii.

Wytyczne z lat 2015-2017 (w tym stanowisko polskich ekspertów z 2017 r.) w ramach terapii adjuwantowej zalecały przede wszystkim stosowanie interferonu alfa oraz radioterapii u niektórych pacjentów. Podkreślano jednak brak wpływu na przeżycie całkowite tych terapii oraz wysokie ryzyko znaczących działań niepożądanych. W wytycznych tych (poza najstarszymi zidentyfikowanymi wytycznymi European Society for Medical Oncology z 2015 r.) ponadto wskazywano na trwające wtedy procesy rejestracyjne i badania kliniczne dla niwolumabu, pembrolizumabu oraz dabrafenibu/trametynibu (u pacjentów z mutacją BRAF V600) w leczeniu III stadium czerniaka po resekcji.

Aktualnie niwolumab (Opdivo) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu uzupełniającym czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji. Natomiast pembrolizumab (Keytruda) w monoterapii jest zarejestrowany w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji u dorosłych chorych.



### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 11.02.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.579.2019.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, lek Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) oraz raportu nr OT.422.15.2019 Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych