



**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  
(ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.32.2019

Data ukończenia: 25 lipca 2019 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców – Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Novartis Poland Sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o., Novartis Poland 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 2018 r., poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AE</b>	Analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AJCC</b>	The American Joint Committee on Cancer
<b>AKL</b>	Analiza kliniczna
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AR</b>	Analiza racjonalizacyjna
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AW</b>	Analiza wrażliwości
<b>AWA</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	Analiza wpływu na budżet
<b>Bd</b>	Brak danych
<b>BRAF</b>	Ludzki gen, który koduje białko B-Raf
<b>BSC</b>	Najlepsza terapia wspomagająca (ang. Best Supportive Care)
<b>CADTH</b>	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CASH</b>	Algorytm rozpoznawczy zmian melanocytowych (Color, architecture, symmetry, homogeneity)
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CLND</b>	Limfadenektomia całkowita
<b>CPL</b>	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (ang. Consumer Product Index)
<b>CTLA-4</b>	Cytotoxic T-lymhocyte-associated protein 4
<b>CUA</b>	Analiza kosztów-żyteczności
<b>CZN</b>	Cena zbytu netto
<b>DAB</b>	Dabrafenib
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>DM</b>	Przerzuty odległe
<b>DMFS</b>	Przeżycie bez przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival)
<b>ECOG</b>	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFTA</b>	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPAR</b>	European public assessment reports
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FAM-M</b>	Familial atypical mole and melanoma syndrome
<b>FDA</b>	Agencja rejestracyjna Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GGN</b>	Górna granica normy

<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	Ryzyko względne (ang. Hazard ratio)
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IFN</b>	Interferon alfa-2b
<b>IS</b>	Istotny statystycznie
<b>ITT</b>	Populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia (ang. intent to treat)
<b>JGP</b>	Jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KOB</b>	Kobimetynib
<b>KRN</b>	Krajowy rejestr nowotworów
<b>LDH</b>	Dehydrogenaza mleczanowa
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LR</b>	Miejscowa wznowa (ang. locoregional recurrence)
<b>LMM</b>	Czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej
<b>MEK</b>	Kinaza białkowa aktywowana mitogenami
<b>MRI</b>	Rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	The National Comprehensive Cancer Network
<b>NDRP</b>	Niedrobnokomórkowy rak płuca
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PAS</b>	Patient Access Schemes
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD-1</b>	Receptor programowanej śmierci
<b>PEM</b>	Pembrolizumab
<b>PET-TK</b>	Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression-free survival)
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	Poziom odpłatności
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	Różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do terapii lekowych
<b>RF</b>	Brak nawrotu
<b>RFS</b>	Przeżycie bez nawrotu choroby (ang. relapse-free survival)

<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 (ang. relative risk)
<b>RSS</b>	Instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RTG</b>	Radiografia
<b>RTH</b>	Radioterapia
<b>SAEs</b>	Natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
<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>TFST</b>	Czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy)
<b>TK</b>	Tomografia komputerowa
<b>TPS</b>	Tumor proportion score
<b>TRA</b>	Trametynib
<b>TRAE</b>	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd rejestracji produktów leczniczych
<b>USG</b>	Ultrasonografia
<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 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.)
<b>UV</b>	Promieniowanie ultrafioletowe
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WEM</b>	Wemurafenib
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia
<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 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</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
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	15
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	24
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	31
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.3. Komentarz Agencji .....	38
<b>5. Ocena analizy ekonomicznej .....</b>	<b>40</b>
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	40
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	40
5.1.2. Dane wejściowe do modelu .....	41
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2. Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości .....	47
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	52

---

5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	52
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>56</b>
6.1.	Prezentowanie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	56
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	56
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	57
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	57
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	59
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	60
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	60
6.4.	Komentarz Agencji .....	61
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>62</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>63</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>64</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>66</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>67</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>70</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>72</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>73</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>75</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 27.05.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.101.2019.12.PB

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126
  - Wnioskowane wskazanie: Program lekowy "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe).
- 

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

- w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holandia

---

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 27.05.2019 r., znak PLR.4600.101.2019.12.PB, 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.06.2019 r., znak OT.4331.32.2019.DG.3. W ww. piśmie Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.06.2019 r. pismem z dnia 27.06.2019 r, jednak nie wszystkie wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych zostały spełnione. W związku z powyższym, Agencja wezwała wnioskodawcę do ponownego przedłożenia stosownych uzupełnień w piśmie znak OT.4331.32.2019.NSz.11 z dnia 01.07.2019 r. Dnia 04.07.2019 r. otrzymano uzupełnienia wymagań minimalnych.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).
- [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza kliniczna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).
- [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (druga aktualizacja analizy).
- [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting. Kraków, 2019 (druga aktualizacja analizy).
- [REDACTED] Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza racjonalizacyjna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

### 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 Keytruda

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	KEYTRUDA (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fio ka, kod EAN: 5901549325126
<b>Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna</b>	L01XC18 Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Pembrolizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (leczenie adjuwantowe)
<b>Dawkowanie w ocenianym wskazaniu</b>	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA w monoterapii to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W leczeniu adjuwantowym czerniaka produkt leczniczy KEYTRUDA należy podawać aż do nawrotu choroby, wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności lub przez okres do jednego roku.
<b>Droga podania</b>	Dożylna
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	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. 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 Keytruda

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny produktu leczniczego Keytruda

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r., EMA Data rejestracji w leczeniu adjuwantowym czerniaka: 12 grudnia 2018 r., EMA EU/1/15/1024/002 – KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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, tumor proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego

	<p>niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitaksellem lub nab-paklitaksellem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq</math> 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.</p> <p><u>Chłoniak Hodgkina</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania 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 <math>\geq</math> 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Ten produkt wymaga przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania. Lek oznaczony czarnym trójkątem (produkt podlegający dodatkowemu monitorowaniu).

*Źródło: ChPL Keytruda*

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) był przedmiotem oceny AOTMiT w aktualnie ocenianym wskazaniu, tj. leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (leczenie adjuwantowe) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), uzyskując pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w 2019 roku. W uzasadnieniu powołano się na wyniki badania KEYNOTE-054, które wykazały znaczący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu choroby.

We wnioskowanym wskazaniu oceniana była także terapia lekiem Opdivo (niwolumab) oraz terapia skojarzona Tafenlar + Mekinist (dabrafenib + trametynib) w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji BRAF.

Lek Opdivo był oceniany dwukrotnie w 2019 roku. Pierwsza ocena dotyczyła RDTL, a lek uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości (58/2019) i rekomendację Prezesa Agencji (17/2019) z sugestią przyszłego finansowania w programie lekowym uwzględniającym stosowny instrument dzielenia ryzyka (RSS). Druga ocena dotyczyła zasadności finansowania leku Opdivo w ramach programu lekowego, ponownie uzyskując pozytywną opinię Rady Przejrzystości (43/2019) i warunkową rekomendację Prezesa Agencji (41/2019). Rekomendacja prezesa zawierała warunek wprowadzenia RSS opartego o efekty zdrowotne lub zabezpieczającego budżet płatnika.

Ocena terapii skojarzonej Tafenlar + Mekinist w 2019 r. dotyczyła zasadności finansowania w ramach programu lekowego, a stanowisko Rady Przejrzystości (62/2019) było wówczas pozytywne. Rekomendacja Prezesa Agencji (20/2019) była pozytywna pod warunkiem wprowadzenia RSS opartego o efekty zdrowotne lub zabezpieczającego budżet płatnika.

Szczegóły opinii dla leku Keytruda przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii w analizowanym wskazaniu

Nr i data wydania	Lek/wskazanie	Opinia Rady Przejrzystości/ AOTMiT
<p><b>Opinia Rady Przejrzystości nr 62/2019 z dnia 11 marca 2019 r.</b></p>	<p>Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).</p>	<p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowano wyników badania KEYNOTE-054, dotyczących przeżycia całkowitego u chorych w III stadium choroby. W oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), można przypuszczać, że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją.</p> <p>Najnowsze wytyczne kliniczne zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym i limfadenektomii u dorosłych zastosowanie m.in. pembrolizumabu. Lek otrzymał w tym wskazaniu dopuszczenie do obrotu.</p> <p>W badaniu KEYNOTE-054 nie zidentyfikowano nowych toksycznych działań leku. Z powodu zapalenia mięśni związanego z leczeniem w grupie pembrolizumabu zmarł jeden chory.</p> <p>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA (ang. European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków) na etapie rejestracji jako pozytywna, dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Keytruda, w tym w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji.</p> <p>Koszt terapii jest zbliżony do leczenia niwolumabem.</p> <p>W przypadku zastosowania leku u szacowanej na około 450 osób populacji chorych koszt terapii trzymiesięcznej będzie znaczący i wyniesie kilkadziesiąt milionów złotych. Należy jednak odnotować, że w badaniu KEYNOTE-054, wskazującym na skuteczność terapii, lek stosowano przez około rok, co znacząco może wpłynąć na wzrost obciążenia płatnika publicznego, przekraczającego istotnie kwotę stu milionów złotych. Brytyjska Agencja NICE zaakceptowała stosowanie leku jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.</p> <p>W przypadku przyjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku należy zapewnić środki finansowe na kontynuację terapii przez około 1 rok.</p>
<p><b>Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r.</b></p>	<p>Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43). w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych</p>	<p><b>Prezes Agencji (...) uważa za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (ICD-10: C43).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>Zgodnie z wynikami badania KEYNOTE-054 stosowanie PEM 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 zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz 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.</p> <p>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.</p>

Skróty: EMA – European Medicines Agency, NICE - The National Institute for Health and Care Excellence, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa (rozszerzenie wskazań refundacyjnych)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	[REDACTED]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Dawkowanie	[REDACTED]
Określenie czasu leczenia w programie	[REDACTED]
Badania przy kwalifikacji do leczenia	[REDACTED]

	[Redacted]
<b>Monitorowanie leczenia</b>	[Redacted]
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	[Redacted]
<b>Monitorowanie programu</b>	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (leczenie adjuwantowe) jest zarejestrowanym wskazaniem dla produktu leczniczego Keytruda.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Keytruda, będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji,

zgodnie z którym lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego zostaje udostępniony bezpłatnie w ramach programu lekowego. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

### Grupa limitowa

Wnioskodawca zakłada finansowanie w ramach istniejącej grupy limitowej 1143.0 Pembrolizumab, obejmującej programy lekowe: B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD – 10 C43)” oraz B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”, ponieważ wniosek dotyczy rozszerzenia zakresu wskazań objętych refundacją dla przedmiotowego produktu leczniczego.

Obecnie w ramach wykazu B. Leki dostępne w ramach programu lekowego Obwieszczenia Ministra Zdrowia nie ma refundowanych opcji terapeutycznych w leczeniu adjuwantowym czerniaka III stopnia po całkowitej resekcji.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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.

Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

### Epidemiologia

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. Zachorowalność na czerniaki jest największa w Australii (25,3/100 000 u kobiet i 28,9/100 000 u mężczyzn). W Polsce w 2014 r. odnotowano 1612 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1497 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 4,8/100 000 i 5,1/100 000). Współczynniki umieralności wyniosły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 2,19/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 635 i 672). W podręczniku Szczeklik 2017 wskazano, że w Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o 10% i 8% rocznie.

Liczba zachorowań na czerniaka skóry wzrasta po 20 roku życia, przy czym najwięcej zachorowań u obu płci notuje się między 50. a 64. rokiem życia. Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. W Polsce wśród młodych mężczyzn (20-44 lat) w latach 1980-2010 zachorowalność wzrosła ponad dwukrotnie; wśród mężczyzn w średnim wieku (45-64 lat) obserwowano prawie 3-krotny wzrost zachorowalności; w najstarszej grupie wiekowej przyrost zachorowalności był największy – prawie 5-krotny. Wśród kobiet obserwowano podobne tendencje: ponad 2-krotny wzrost zachorowalności u młodych kobiet, prawie 3-krotny wśród kobiet w średnim wieku i ponad 3-krotny wzrost u najstarszych kobiet.

### Etiologia i patogenez

Czynniki prowadzące do transformacji nowotworowej melanocytów nie są w pełni poznane. Ważną rolę odgrywa promieniowanie ultrafioletowe (UV), które wywiera bezpośrednie działanie mutagenne na DNA, a także pobudza komórki skóry do wydzielania czynników wzrostu, osłabia mechanizmy obronne skóry i łącznie z innymi czynnikami oksydacyjnymi (wolne rodniki) sprzyja powstaniu utlenionej melaniny, która powoduje uszkodzenie DNA i hamuje apoptozę. Szkodliwemu działaniu promieniowania UV sprzyjają pewne naturalne cechy fenotypowe oraz stany upośledzonej odporności. Transformacja nowotworowa może mieć podłoże genetyczne (np. mutacje genów CDKN2A i CDK4, stwierdzane w części czerniaków zarówno sporadycznych, jak i rodzinnych).

Do czynników ryzyka zachorowania na czerniaka należą:

1. Obciążenie rodzinne – zwiększenie ryzyka od 3 razy (1 chory krewny 1. stopnia) do 70 razy ( $\geq 3$  krewnych); wyróżnia się rodzinny zespół znamion atypowych i czerniaka (*familial atypical mole and melanoma syndrome* FAM-M), w którym ryzyko zachorowania wynosi blisko 100%;
2. Zachorowania w przeszłości:
  - a) czerniak (8-krotny wzrost ryzyka);
  - b) inny nowotwór złośliwy skóry (3-krotny wzrost ryzyka);
3. Znamiona melanocytowe: liczne (przy  $>100$  znamionach 11-krotne zwiększenie ryzyka), zmieniające wygląd, znamiona atypowe (11-krotnie zwiększenie ryzyka);
4. Skóra pergaminowa (*łac. xeroderma pigmentosum*);
5. Jasna karnacja, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, obecność piegów (2-3 krotne zwiększenie ryzyka);
6. Okresowa intensywne ekspozycja na promieniowanie UV (słońce, solaria);
7. Skłonność do oparzeń słonecznych;
8. Ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości (2-3-krotne zwiększenie ryzyka po  $5 \geq$  epizodach oparzeń);
9. Immunosupresja (np. u osób po przeszczepieniu narządu ryzyko zwiększone 3-krotnie).

### Obraz kliniczny

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

- Stopień 0 – tak zwany *carcinoma in situ*, czyli postać nieprzekraczająca naskórka i nienaciekająca;
- Stopień I – w tym stadium nie są zajęte węzły chłonne, nie ma przerzutów, a guz, jeśli jest owrzodzony, nie przekracza 1 mm grubości, zaś jeśli owrzodzenie nie występuje, wówczas nie przekracza 2 mm;
- Stopień II – czerniak występuje nadal tylko miejscowo; wyróżnia się 3 podstopnie, w których cechą decydującą jest grubość zmiany pierwotnej;
- Stopień III – występują przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych. Istotne jest określenie ich liczby oraz rodzaju nacieku. Mogą występować tak zwane mikroprzerzuty, czyli stwierdzone pod mikroskopem naciekanie węzła odbierającego chłonkę bezpośrednio z danego regionu, lub mogą być zajęte całe węzły, co stwierdza się w badaniu klinicznym;
- Stopień IV – najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach, takich jak płuca czy wątroba.

### Diagnostyka

Elementem pozwalającym na wczesne rozpoznanie czerniaka jest ocena skóry całego ciała w dobrym oświetleniu. Zalecanym badaniem stosowanym we wstępnej diagnostyce jest dermoskopia (dermatoskopia) lub wideodermoskopia. Dzięki dermoskopii możliwa jest poprawa czułości diagnostycznej o około 30%. Do technik dermoskopowych należą: trypunktowa skala dermoskopowa, metoda dermoskopowa ABCD, analiza wzoru, skala 7-punktowa, metoda Menzies lub algorytm CASH (ang. color, architecture, symmetry, homogeneity). Powyższe systemy oceny dermoskopowej nie znajdują zastosowania w ocenie zmian w „lokalizacjach szczególnych”, takich jak m.in.: skóra dłoni i stóp, owłosiona skóra głowy. W takich przypadkach niezbędne jest zastosowanie algorytmów dermoskopowych opracowanych odrębnie dla specyfiki skóry w każdej lokalizacji.

Podstawą rozpoznania czerniaków skóry jest badanie histopatologiczne całej wyciętej zmiany barwnikowej. Postępowanie inne niż biopsja wycinająca (tzw. mikrostopniowanie I) nie daje prawidłowego rozpoznania. W celu oceny obecności mikroprzerzutów w węzłach chłonnych przeprowadza się biopsję węzła wartowniczego (tzn. pierwszego węzła chłonnego na drodze spływu chłonki). Biopsję węzłów wartowniczych powinno się przeprowadzić po biopsji wycinającej czerniaka, jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej. Badaniu patomorfologicznemu powinny być poddane wszystkie znalezione węzły chłonne.

Badania dodatkowe wykonywane w procesie diagnostycznym w celu oceny zaawansowania pierwotnego czerniaka obejmują: podstawowe badania krwi (morfologia, próby wątrobowe, aktywność dehydrogenazy mleczanowej), zdjęcie rentgenograficzne (RTG) klatki piersiowej oraz ocenę ultrasonograficzną (USG) jamy brzusznej i ewentualnie regionalnych węzłów chłonnych. U chorych z rozpoznaniem czerniaków skóry w stopniu III (zwłaszcza przy obecności klinicznych przerzutów do węzłów chłonnych) lub izolowanych przerzutów do



narządów odległych należy rozważyć badania tomografii komputerowej (TK) i pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. positron emission tomography-computed tomography, PET-TK).

## Leczenie i cele leczenia

### Leczenie operacyjne

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. Obowiązuje usunięcie zmiany wraz z marginesem uzależnionym od zaawansowania choroby oraz biopsja węzła wartowniczego. W przypadku dodatniego wyniku biopsji węzła wartowniczego wykonuje się limfadenektomię w zakresie odpowiedniego wpływu chłonki. U chorych z klinicznie wyczuwalnymi i – najlepiej – potwierdzonymi cytologicznie przerzutami w węzłach chłonnych wykonuje się doszczętne usunięcie właściwej grupy regionalnych węzłów chłonnych.

### Terapia wspomagająca

W aktualnych polskich wytycznych (Rutkowski 2019) zaleca się stosowanie leczenia uzupełniającego u pacjentów po radykalnej resekcji pierwotnych zmian nowotworowych i limfadenektomii. Zgodnie ze schematem zalecanego postępowania klinicznego, wskazuje się możliwość stosowania adjuwantowej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego oraz leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK.

Najnowsze wytyczne kliniczne NCCN oraz NICE, z lat 2018-2019, zalecają w terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III u dorosłych, po leczeniu chirurgicznym zastosowanie:

- niwolumabu,
- pembrolizumabu,
- dabrafenibu w skojarzeniu trametynibm (u pacjentów z mutacją BRAF V600),
- obserwacji (zgodnie z NCCN 2019).

### Wśród metod leczenia czerniaka miejscowo zaawansowanego i rozsianego wymienia się:

1. Izolowaną kończynową chemioterapię perfuzyjną w hipertermii, która polega na dotętnicznym podawaniu dużych dawek leku cytostatycznego (zwykle melfalanu) do kończyny odizolowanej od krążenia ogólnoustrojowego. Metoda ta wykorzystywana jest w przypadku miejscowo zaawansowanej wznowy czerniaka zlokalizowanego na kończynie po uprzednio radykalnym wycięciu (bez przerzutów odległych) lub w razie wystąpienia licznych przerzutów *in-transit* (zlokalizowanych pomiędzy guzem pierwotnym a najbliższą stacją węzłów chłonnych), choć dopuszcza się również ich wycięcie (jeśli ich liczba nie jest zbyt duża).
2. Chemioterapię z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).
3. Immunoterapię i leczenie ukierunkowane molekularnie:
  - a. Immunoterapia ipilimumabem, czyli ludzkim przeciwciałem monoklonalnym blokującym antygen CTLA-4 (ang. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) i zwiększającym przez to aktywność układu immunologicznego wyrażoną atakowaniem przez limfocyty T komórek nowotworu;
  - b. Immunoterapia niwolumabem i pembrolizumabem, czyli monoklonalnymi przeciwciałami blokującymi receptor programowanej śmierci typu 1 lub ligand tego receptora;
  - c. Terapia lekami selektywnie blokującymi BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib) – można je stosować tylko w przypadku potwierdzenia mutacji BRAF V600.
4. Wycięcie przerzutów odległych czerniaka, rozważane w szczególnych przypadkach (gdy przerzuty są nieliczne (zwłaszcza gdy dotyczą jednego narządu), pojawiły się po 12 mies. od leczenia pierwotnego, na podstawie badań obrazowych można oczekiwać doszczętności operacji, a spodziewany czas przeżycia przekracza 3 mies).

U części chorych na czerniaki z mutacją BRAF występuje oporność na leczenie inhibitorami BRAF. Jednak skojarzona terapia inhibitorami BRAF z inhibitorami MEK wskazywana jest jako sposób na przełamanie mechanizmów oporności na monoterapię oraz zmniejszenie działań niepożądanych związanych z proliferacją keratynocytów.

## Przebieg naturalny i rokowanie

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz głębsze warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w sąsiedztwie guza pierwotnego, do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chorzy z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węźle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węźle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

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 tułwii. Zgodnie z najnowszą, 8. edycją klasyfikacji AJCC, odsetek 5-letnich przeżyć w zależności od stopnia zaawansowania klinicznego wynosi: stopień I-98%, II-90%, III-77%.

Natomiast w obrębie III stopnia zaawansowania choroby wskaźnik 5-letniego przeżycia wynosi 93% w przypadku pacjentów ze stopniem zaawansowania IIIA, 83% dla stopnia IIIB, 69% dla stopnia IIIC i 32% dla stopnia IIID. AJCC nie podaje aktualnych danych dla przeżycia w stopniu IV. Starsze dane (Koseła 2011) wskazują na 5-letnie przeżycie w stadium uogólnienia wynoszące 5-10%.

Źródło: raport AOTMIT OT.422.12.2019, Koseła 2011, KRN Czerniak skóry (C43), Gershenwald 2017

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W niniejszym opracowaniu wykorzystano dane populacyjne NFZ dotyczące liczby nowozdiagnozowanych pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: C43 uzyskane w toku przygotowania AWA Opdivo 2019 w piśmie znak DGL.4450.113.2019, z dnia 30.04.2019 r. Z danych dla lat 2014–2018 wynika, że liczba nowych zachorowań u mężczyzn pozostaje średnio na poziomie poniżej 3400, podczas gdy u kobiet wyraźniejsza jest tendencja wzrostowa liczby nowych zachorowań w kolejnych latach.

Warto zwrócić uwagę że dane NFZ mocno odbiegają od szacunków wnioskodawcy opartych na danych z Krajowego Rejestru Nowotworowego, wg którego liczba nowych rozpoznań czerniaka złośliwego skóry u dorosłych pacjentów będzie się kształtować ok. 3800-4000.

Dane przedstawiono w poniższej tabeli, z zastrzeżeniem, że obejmują one wszystkich pacjentów z czerniakiem, niezależnie od stopnia zaawansowania.

**Tabela 6. Liczba nowozdiagnozowanych dorosłych pacjentów (≥ 18 r. ż.) (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie główne wg ICD – 10: C43 (z rozszerzeniami), na podstawie danych NFZ**

Rok sprawozdawczy	mężczyźni		kobiety	
	liczba pacjentów	średni wiek (lat)	liczba pacjentów	średni wiek (lat)
2014	3340	57,50	3930	58,00
2015	3427	57,58	3922	58,56
2016	3278	58,05	3925	59,04
2017	3370	58,00	3946	57,51
2018	3412	58,00	4080	59,06

Zwrócono się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie liczebności populacji wnioskowanej. Do dnia zakończenia prac analitycznych uzyskano odpowiedź od dwóch ekspertów, których opinie wykorzystano w opracowaniu. ██████████ w nadesłanym stanowisku nie wskazuje liczby chorych w Polsce, jednak szacuje, że ta liczba może wzrastać o ok. 4 tys. nowych zachorowań rocznie. Ponadto ocenia, że w przypadku objęcia refundacją leku Keytruda w omawianym wskazaniu, 650 osób będzie korzystało z leczenia. Dr Filipczyk-Cisarż szacuje obecną liczbę chorych w Polsce na ok. 2000, a liczbę nowych zachorowań na 600-700 przypadków rocznie. Wg ekspertki u 80% z tych przypadków będzie można zastosować wnioskowaną technologię. Szacunki te są zbieżne z opiniami ekspertów klinicznych, ankietowanych w ramach przygotowania raportu oceniającego stosowanie leku Opdivo (RDTL Opdivo 2019), we wskazaniu analogicznym do ocenianego, którzy oszacowali populację docelową na 400-500 pacjentów rocznie.

Zestawienie danych populacyjnych szacowanych przez ekspertów zawiera poniższa tabela.

Tabela 7. Opinie ekspertów klinicznych dot. liczebności populacji wnioskowanej

Ekspert	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Liczba osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło
[REDACTED]	–	ok. 4000	650	dane szacunkowe
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	Ok. 2000	Ok. 600-700	Ok. 80%	Onkologia Kliniczna pod red M.Krzakowski Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – Nowotwory złośliwe w Polsce CO – J.Didkowska Szacunek własny

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, ([www.nzgg.org.nz/search](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip DataBase, (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dodatkowo korzystano z wyszukiwarki Google. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 12.07.2019 r. W związku ze znacznymi zmianami w zakresie sposobu postępowania w leczeniu czerniaka w ostatnich latach, w opracowaniu uwzględniono wytyczne opublikowane w okresie ostatnich 5 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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 limfadenektomią stosowane mogą być (ta sama siła zaleceń):

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

W wytycznych NCCN 2019 podkreślono, że przy wyborze pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją należy wziąć pod uwagę ryzyko nawrotu choroby i ryzyko toksyczności leczenia. Ponadto z wytycznych NCCN z 2019 roku, względem wytycznych z 2018 roku, usunięto zapis dotyczący pacjentów z czerniakiem stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnym wynikiem biopsji węzła wartowniczego, który dotyczył możliwości stosowania w leczeniu adjuwantowym wysokich dawek ipilimumabu w przypadku pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych > 1 mm oraz możliwości stosowania interferonu alfa. Ipilimumab nie jest obecnie zarejestrowany w adjuwantowym leczeniu pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w Europie. Natomiast produkt interferonu-alfa-2b (produkt leczniczy IntronA) jest zarejestrowany w Europie jako leczenie pomocnicze u pacjentów z czerniakiem złośliwym,

którym usunięto nowotwór operacyjnie, ale którzy mają duże ryzyko uogólnionego nawrotu, np. pacjenci z pierwotnym lub nawrotowym (stwierdzonym klinicznie lub histologicznie) zajęciem węzłów chłonnych

W stanowisku polskich ekspertów z 2019 roku (Rutkowski 2019) wskazano, że w obecnym schemacie postępowania klinicznego, w ramach leczenia uzupełniającego po limfadenektomii, znajdują się terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK oraz immunoterapia inhibitorami punktów kontrolnych. Spośród immunoterapeutyków wskazane są: ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab, przy czym zalecenia o największej sile (I, A) dotyczą niwolumabu u chorych po wycięciu przerzutów. Pembrolizumab także jest zalecany do stosowania w ramach leczenia adjuwantowego, jednak siła zaleceń jest nieco mniejsza niż w przypadku niwolumabu (I, B)<sup>1</sup>. Leczenie ipilimumabem i interferonem alfa-2b powinno być indywidualizowane ze względu na dużą toksyczność tych terapii (II, B).

Wytyczne z lat 2015-2017 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.

Tabela 8. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
<p><b>Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2019 (Polska)</b></p>	<p>Obecnie zarejestrowano do systemowego leczenia uzupełniającego w klinicznej praktyce u chorych po radykalnej operacji limfadenektomii dabrafenib z trametynibem, <b>pembrolizumab</b> oraz niwolumab (ten ostatni również po metastazektomii w stopniu IV), a radioterapia uzupełniająca może być rozważana tylko w ściśle określonych sytuacjach. Wyniki ostatnio opublikowanych badań klinicznych wskazują na poprawę przeżyć zarówno w wyniku zastosowania w leczeniu uzupełniającym immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego, jak i leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK (I, B).</p> <p>Interferon a-2b (IFN a-2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) — ECOG 1684 — został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie. Podstawą rejestracji było znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w okresie około 7-letniej obserwacji, które nie zostało potwierdzone po dłuższym czasie (12 lat). Wyniki badań pokazują w sposób powtarzalny (10 z 17 ocenionych badań) poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby, przy czym ostatnie metaanalizy wykazują znamienne zmniejszenie względnego ryzyka nawrotu choroby o 17–18% po zastosowaniu leczenia adjuwantowego z udziałem IFN a-2b. Dowody dotyczące poprawy przeżyć całkowitych są znacznie słabsze, pochodzą głównie z metaanaliz i przekładają się w całej grupie chorych na poprawę 5-letniego przeżycia całkowitego o około 3–5%. Ze względu na kontrowersyjne znaczenie uzupełniającego leczenia IFN a-2b chorych na czerniaki z grupy pośredniego i wysokiego ryzyka nawrotu oraz toksyczność zastosowanie leku powinno być indywidualizowane (II, B). Wyniki metaanaliz wskazują, że korzyści z leczenia uzupełniającego IFN a-2b odnieść mogą chorzy z owrzodziałym ogniskiem pierwotnym czerniaka, zwłaszcza z podgrupy z mikroprzerzutami (w węzle wartowniczym, ale nie z obecnością makroprzerzutów stwierdzonych w klinicznie powiększonych węzłach chłonnych) (I, B).</p> <p>W Stanach Zjednoczonych lekiem zarejestrowanym do leczenia uzupełniającego w grupie chorych po limfadenektomii z powodu przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest ipilimumab, w przypadku którego wykazano w badaniu z losowym doбором chorych istotną poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych przy jednocześnie dużej toksyczności tej terapii (II, B).</p> <p>Niwolumab w badaniu z losowym doбором u chorych po wycięciu przerzutów w stopniu IIIB, IIIC i IV wykazał po okresie roku 10-procentową poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby w stosunku do ipilimumabu przy mniejszej toksyczności (I, A) i jest to obecnie wskazanie zarejestrowane. Zaktualizowane dane z 2018 roku przy dłuższym okresie obserwacji potwierdzają korzystny wpływ niwolumabu w leczeniu uzupełniającym przez rok niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 i mutacji BRAF w odniesieniu do RFS (HR 0,66) i DMFS (HR 0,76). Zastosowanie uzupełniającego leczenia dabrafenibem z trametynibem w grupie chorych z obecnością mutacji BRAF w stopniu III o wysokim ryzyku (stopień IIIA o wielkości przerzutu &gt; 1 mm, IIIB/C) wykazało poprawę przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych w porównaniu z placebo (I, A). Wyniki badania Keynote-054/EORTC 1325 na 1019 chorych wskazują również na zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby (HR dla RFS 0,57) oraz DMFS przy zastosowaniu leczenia uzupełniającego <b>pembrolizumabem</b> przez rok w porównaniu z placebo w grupie chorych na resekcyjny stopień III o większym ryzyku (IIIA o wielkości mikroprzerzutu &gt; 1 mm, IIIB i IIIC) (I, B). Wskazuje to na konieczność bezwzględnej oceny wielospecjalistycznej wszystkich chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania II–IV.</p> <p>Inne metody immunoterapii (np. interleukina-2), szczepionki lub leki o działaniu cytotoksycznym nie mają żadnego zastosowania w uzupełniającym leczeniu pooperacyjnym.</p>

<sup>1</sup> Różnica w sile zaleceń nie została wyjaśniona w treści wytycznych. W opinii analityków różnica może wynikać z faktu, iż w badaniach dla NIWO przedstawiono wyniki w dłuższym okresie obserwacji.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>W indywidualnych przypadkach po leczeniu chirurgicznym czerniaków o dużym ryzyku możliwe jest zastosowanie uzupełniającej radioterapii (RTH) — schemat dawkowania obejmuje hipofrakcjonowanie po 3–8 Gy/frakcję lub frakcjonowanie konwencjonalne w zależności od lokalizacji. Wskazania do uzupełniającej RTH po wycięciu guza pierwotnego mogą obejmować: rozpoznanie czerniaka desmoplastycznego wyciętego z wąskimi marginesami, obecność „dodatnich” marginesów chirurgicznych (zwłaszcza po wycięciu wznowy miejscowej), obecność ognisk satelitarnych, nasilony neurotropizm lub lokalizację w regionie głowy i szyi (wyłączna RTH może być zastosowana przy rozległej zmianie typu LMM). W przypadku wycięcia wznowy miejscowej i limfadenektomii z powodu przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych wskazaniami do uzupełniającej RTH mogą być: obecność naciekania pozatorebkowego węzła, zajęcie <math>\geq 4</math> węzłów chłonnych (stopień IIIC), średnica przerzutu <math>&gt; 3</math> cm, stwierdzenie przerzutów w węzłach chłonnych szyi (od 2 zmienionych przerzutowo węzłów chłonnych lub przy wielkości przerzutu minimum 2 cm), nawrót po resekcji. Wyniki jedyne zakończone badania z losowym doborem chorych, w którym oceniano wartość uzupełniającej RTH (48 Gy w 20 frakcjach) po limfadenektomii w przypadku dużego ryzyka nawrotu, potwierdziły poprawę kontroli miejscowej po zastosowaniu napromieniania bez wpływu na przeżycia całkowite i przy jednoczesnym zwiększeniu odległych powikłań lokoregionalnych i pogorszeniu jakości życia chorych, co oznacza, że stosowanie uzupełniającej RTH powinno być ograniczone (II, C). Nie należy stosować uzupełniającej RTH po CLND.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>1. Jakość naukowych dowodów</i></p> <p><i>I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doborem chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</i></p> <p><i>II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)</i></p> <p><i>III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</i></p> <p><i>IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</i></p> <p><i>2. Kategorie rekomendacji</i></p> <p><i>A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</i></p> <p><i>C — Wskazania określone indywidualnie</i></p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>NCCN v2.2019</b> <b>(Stany Zjednoczone)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</b></p> <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III (A/B/C/D) i pozytywnego wyniku biopsji węzła wartowniczego zalecanym leczeniem podstawowym jest obserwacja ultrasonograficzna węzłów chłonnych lub całkowite usunięcie węzłów. Zaleca się również leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumabu lub</li> <li>• <b>pembrolizumabu</b> lub</li> <li>• dabrafenibu/trametynybu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub</li> <li>• obserwacji.</li> </ul> <p>przy czym zalecenia te zakwalifikowano jako kategoria 1 w przypadkach: dabrafenibu/trametynybu i <b>pembrolizumabu</b> u pacjentów w stadium IIIA (AJCC siódma edycja) z przerzutami do węzłów chłonnych <math>&gt;1</math> mm i u pacjentów w stadium IIIB/C oraz dla niwolumabu u pacjentów w stadium IIIB/C choroby.</p> <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego rozpoznania przerzutów w węzłach chłonnych oprócz leczenia podstawowego (całkowite usunięcie węzła chłonnego) zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie lokoregionalne: należy rozważyć radioterapię u wybranych pacjentów wysokiego ryzyka m.in. pod względem lokalizacji, rozmiaru i liczby zajętych węzłów [kategoria 2B] i/lub</li> <li>• leczenie uzupełniające (adjuwantowe) z zastosowaniem: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ niwolumabu [kategoria 1] lub</li> <li>○ <b>pembrolizumabu</b> [kategoria 1] lub</li> <li>○ dabrafenibu/trametynybu u pacjentów z mutacją BRAF V600 [kategoria 1] lub</li> <li>○ obserwacji.</li> </ul> </li> </ul> <p>W przypadku czerniaka stopnia III i klinicznego lub mikroskopowego rozpoznania przerzutów satelitarnych lub tranzytowych po leczeniu operacyjnym zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumabu lub</li> <li>• <b>pembrolizumabu</b> lub</li> <li>• dabrafenibu/trametynybu u pacjentów z mutacją BRAF V600 lub</li> <li>• obserwacji.</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p> <p><i>Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna</i></p>
<p><b>NICE 2019</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.</b></p> <p>Stosowanie niwolumabu jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) po całkowitej resekcji u dorosłych pacjentów z zajęciem węzłów chłonnych lub chorobą przerzutową. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement (m.in.: czerniak stopnia III lub IV zgodnie z 8 edycją AJCC).</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p><b>NICE 2018a</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametynibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.</b></p> <p>Dabrafenib stosowany razem z trametynibem jest zalecany, zgodnie ze wskazaniem zarejestrowanym, jako opcja terapii uzupełniającej (adjuwantowej) u dorosłych pacjentów z usuniętym czerniakiem w stadium III i stwierdzoną mutacją BRAF V600. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku zapewnienia przez producenta leków po cenie zgodnej z uzgodnionym rabatem.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p><b>NICE 2018b</b> <b>(Wielka Brytania)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą stosowania <u>pembrolizumabu</u> w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów.</b></p> <p>Stosowanie <b>pembrolizumabu</b> jest zalecane jako opcja leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych u pacjentów dorosłych po całkowitej resekcji. Terapia ta jest zalecana jedynie w przypadku spełnienia uzgodnionych warunków zapisanych w Managed Access Agreement.</p> <p><i>Członkowie komisji oceniającej zostali poproszeni o zadeklarowanie konfliktu interesów względem ocenianej technologii. Jeśli uważano, że zachodzi konflikt interesów, członek grupy zostawał wykluczony z udziału w dalszych pracach dotyczących tej oceny.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p><b>SIGN 2017</b> <b>(Szkocja)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</b></p> <p><u>Leczenie uzupełniające (adjuwantowe) czerniaka w II i III stadium zaawansowania.</u></p> <p>Powinno się rozważyć uzupełniającą radioterapię u pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry stopnia IIIB lub IIIC po przedyskutowaniu ryzyka miejscowych nawrotów i korzyści oraz ryzyka radioterapii, w tym ryzyka znaczących działań niepożądanych (R).</p> <p>Uzupełniający interferon nie powinien być stosowany u pacjentów w stadium II i III (AJCC) poza warunkami badania klinicznego (R).</p> <p>Obecnie trwają dobrze zaprojektowane badania nad adjuwantową immunoterapią (w tym ipilimumab, niwolumab i <b>pembrolizumab</b>).</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Symbolem R oznaczono 'silne' rekomendacje interwencji, które 'powinny'/'nie powinny' być zastosowane i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u zdecydowanej większości pacjentów. Symbolem R oznaczono również rekomendacje 'warunkowe', których zastosowanie powinno być 'rozważone' i co do których grupa opracowująca rekomendacje jest pewna, że ich zastosowanie przyniesie więcej korzyści/szkody niż szkody/korzyści u większości pacjentów. W tym przypadku wybór interwencji będzie najprawdopodobniej różnił się w zależności od wartości i preferencji pacjenta i powinien być z nim omówiony.</i></p>
<p><b>EDF/EADO/ EORTC 2016 – Konsensus ekspertów (Europa)</b></p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</b></p> <p><u>Radioterapia w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych</u></p> <p>Brak jest ustalonej roli uzupełniającej (adjuwantowej) radioterapii węzłów chłonnych po wycięciu pierwotnego czerniaka. Można rozważyć adjuwantową radioterapię po limfadenektomii u pacjentów wysokiego ryzyka, aby poprawić kontrolę w obrębie regionalnych węzłów chłonnych.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Jeśli usunięcie węzłów chłonnych nie było całkowite lub węzły z przerzutami są nieoperacyjne, radioterapia regionalnych węzłów chłonnych może być wskazana. Jednakże, korzyść z takiego leczenia nie jest udowodniona z wyjątkiem łagodzenia objawów.</p> <p><u>Terapia uzupełniająca (adjuwantowa)</u></p> <p>Nie ma wskazania do stosowania adjuwantowej, układowej chemioterapii w leczeniu czerniaka poza kontrolowanymi badaniami klinicznymi.</p> <p>Chorym w stadium II lub III czerniaka można zaproponować leczenie interferonem alfa w ramach terapii adjuwantowej, ponieważ terapia ta zwiększa przeżycie bez progresji, aczkolwiek jej wpływ na przeżycie całkowite nie jest jasny. Toksyczność tej terapii jest jednak znacząca.</p> <p>W wytycznych zwrócono również uwagę na rejestrację ipilimumabu w leczeniu adjuwantowym w populacji pacjentów z III stadium czerniaka w USA i trwający proces rejestracyjny w Europie oraz na trwające badania dotyczące stosowania przeciwciał PD-1 oraz <b>inhibitorów BRAF/MEK</b> (wemurafenibu w monoterapii lub terapii <b>dabrafenibem i trametynibem</b>).</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 11 z 12 autorów publikacji. Jeden autor zadeklarował brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p><b>NICE 2015</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.</b></p> <p>U pacjentów w III stadium choroby, u których wyniki biopsji wartowniczego węzła chłonnego wskazują na mikroprzerzuty należy rozważyć całkowitą limfadenektomię.</p> <p>Pacjentom z wyczuwalnym czerniakiem stopnia IIIB-C lub zajęciem węzłów w obrazowaniu należy zaproponować limfadenektomię.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej (adjuwantowej) pacjentom w stadium IIIA czerniaka.</p> <p>Nie należy oferować radioterapii uzupełniającej pacjentom w stadium IIIB lub IIIC choroby, chyba że przewidywane zmniejszenie ryzyka miejscowego nawrotu przewyższa ryzyko znaczących działań niepożądanych.</p> <p>Jeśli konieczna jest terapia paliatywna przerzutów tranzytowych, należy zaproponować leczenie chirurgiczne jako pierwszą opcję terapeutyczną. Jeśli nie jest ona odpowiednia, należy rozważyć jedną z następujących opcji: leczenie systemowe, izolowaną infuzję kończyny, izolowaną perfuzję kończyny, radioterapię, elektrochemioterapię, laser CO<sub>2</sub> lub środek miejscowo stosowany, np. im kwimod.</p> <p>W przypadku powierzchownych przerzutów skórnych należy rozważyć zastosowanie miejscowego imikwomidu.</p> <p><i>Konflikt interesów zadeklarowało 15 z 17 członków grupy opracowującej wytyczne. Pozostali autorzy zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p>
<p><b>ESMO 2015</b> (Europa)</p>	<p><b>Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry. Poniżej przedstawiono wyłącznie zalecenia dotyczące leczenia uzupełniającego u chorych po resekcji czerniaka.</b></p> <p>Pacjenci z wyciętym czerniakiem stopnia III powinni być poddani ocenie możliwości zastosowania terapii adjuwantowej interferonem [II, B].</p> <p>W ramach leczenia uzupełniającego (adjuwantowego) choroby miejscowej pegylowany interferon alfa może być rekomendowany, jeśli dany pacjent dobrze toleruje ten lek, z zastrzeżeniem, że oczekiwane są wyniki prospektywnych badań randomizowanych [II, B].</p> <p>Analizy podgrup sugerują, że pacjenci z mikroskopowym zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i/lub owrzodzonym ogniskiem pierwotnym czerniaka mogą najbardziej skorzystać z leczenia adjuwantowego interferonem. Pacjentów z czerniakiem stopnia IIB lub wyższym, należy zachęcić do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>Pooperacyjna radioterapia w leczeniu choroby miejscowej powinna być rozważana w przypadkach: niewystarczających marginesów resekcji czerniaka plamistego, w resekcji R1 czerniaka (gdzie operacja nie jest wystarczająca) lub po resekcji guza o dużej masie [III, B].</p> <p><i>Konflikty interesów zgłosiło 2 z 5 autorów publikacji. Pozostali zadeklarowali brak konfliktu.</i></p> <p><i>Poziomy dowodów:</i></p> <p><i>I - Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędny) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II - Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędny (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III - Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A - Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane</i></p> <p><i>B - Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C - Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem</i></p> <p><i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnym wynikom, generalnie niezalecane</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>E - Mocne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystnemu wynikowi, zdecydowanie niezalecane</i>

AJCC – American Joint Committee on Cancer, CTLA – antygen związany z limfocytami typu T (ang. cytotoxic T lymphocyte-associated antigen), BRAF – ludzki gen, który koduje białko B-Raf, MEK – kinaza białkowa aktywowana mitogenami, RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, DMFS - przeżycie bez przerzutów odległych, LMM - czerniak wywodzący się ze złośliwej plamy soczewicowatej, CLND - limfadenektomia całkowita,

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku przygotowania opracowania otrzymano 2 odpowiedzi od ekspertów klinicznych: [REDACTED], oraz dr E. Filipczyk-Cisarż, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wg ekspertów głównym problemem przy stosowaniu dostępnych opcji leczenia we wnioskowanym wskazaniu, jest brak ich skuteczności. Radioterapia lub immunoterapia interferonem nie ma istotnego wpływu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.

Zdaniem [REDACTED] potencjalnym problemem przy objęciu refundacją ocenianej technologii mogą być: doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu powikłań związanych z immunoterapią oraz sprawność organizacyjna związana z wprowadzeniem zmian w programie lekowym (tj. szybkie włączanie chorych z grupy wysokiego ryzyka do leczenia oraz ścisła współpraca chirurga, radiologa, radioterapeuty najlepiej w ramach zespołów wielodyscyplinarnych). Problemy te, wg eksperta, powodują, że leczenie w ramach wnioskowanego programu lekowego powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych jednostkach onkologicznych.

Zdaniem ekspertów nie ma szczególnych subpopulacji, które odniosą większą czy mniejszą korzyść ze stosowania leczenia uzupełniającego pembrolizumabem. Jedynie [REDACTED] zwraca uwagę, że grupą nie objętą badaniem Keynote-054, byli "chorzy z pojedynczym przerzutem odległym, u których wykonano metastazektomię usuwającą tym samym jedyną zmianę mierzalną/oceniającą (stopień IV resekcyjny)."

Szczegóły opinii ekspertów klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych**

Ekspert	[REDACTED]	Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia</b>	Niska skuteczność stosowanych obecnie terapii (radioterapii czy immunoterapii interferonem) w zapobieganiu nawrotom miejscowym czy odległym czerniaka. Brak istotnego wpływu na wydłużenie czasu całkowitego przeżycia.	Obecnie brak opcji leczenia uzupełniającego w III stopniu zaawansowania klinicznego w czerniakach po radykalnym leczeniu operacyjnym – brak Programu Lekowego z w/w wskazaniem finansowanego przez NFZ.
<b>Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- sprawność organizacyjna umożliwiająca szybkie włączanie chorych z grupy wysokiego ryzyka do immunoterapii uzupełniającej ([REDACTED])</li> <li>- ścisła współpraca chirurga, radiologa, radioterapeuty, najlepiej w ramach dedykowanych czerniakowi zespołów wielodyscyplinarnych umożliwiająca opracowanie właściwego dla danego pacjenta planu terapii;</li> <li>- doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu powikłań związanych z immunoterapią;</li> </ul> <p>Przedstawione wyżej potencjalne problemy sugerują, że leczenie w ramach tego programu powinno być prowadzone w wysokospecjalistycznych jednostkach onkologicznych dysponujących odpowiednią kadrą medyczną oraz posiadających odpowiednie doświadczenie wyrażone ilością chorych otrzymujących immunoterapię.</p>	Nie widzę problemu. Wskazane wprowadzenie do istniejącego Programu Lekowego dla czerniaka możliwości stosowania leczenia uzupełniającego wg ściśle określonych kryteriów.



Ekspert		Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
<b>Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii</b>	Nie dostrzegam takowych.	Przy wprowadzeniu danej technologii do Programu Lekowego, jasno określone kryteria doboru pacjentów uniemożliwiają ewentualne nadużycia /niewłaściwe zastosowanie w/w technologii.
<b>Grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b>	W chwili obecnej brak jest danych jednoznacznie wskazujących subpopulację chorych z rozpoznaniem czerniakiem skóry w III stopniu zaawansowania klinicznego mogących odnieść duże korzyści z zastosowania pembrolizumabu w leczeniu uzupełniającym. Zgodnie z badaniem KN-054 wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby dotyczyć będzie wszystkich chorych z grupy wysokiego ryzyka w III stopniu zaawansowania.	Na podstawie badania rejestracyjnego EORTC1325/KEYNOTE-54 korzyść odnoszą chorzy w stopniu zaawansowania klinicznego od IIIA (>1mm przerzut), IIIB, IIIC > 4 węzłów.
<b>Grupy pacjentów, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii</b>	Trudno jest wyodrębnić taką subpopulację. pamiętać jednak trzeba, że chorzy objęci badaniem KN-054 byli w III stopniu zaawansowania klinicznego. Odrebną grupę nieobjętą badaniem stanowią chorzy z pojedynczym przerzutem odległym, u których wykonano metastazektomię usuwającą tym samym jedyną zmianę mierzalną/oceniającą (stopień IV resekcyjny).	Brak takiej subpopulacji, gdyż zarówno BRAF+ jak i BRAF – też odnoszą korzyść, również niezależnie od ekspresji PD-L1.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2019 r. w katalogu chemioterapii nie widnieje żaden preparat wskazany w leczeniu adjuwantowym u pacjentów z czerniakiem złośliwym (ICD-10 C43).

W ramach programów lekowych finansowane są:

- wemurafenib i kobimetynib w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.48 „Leczenie czerniaka skóry (ICD-10 C43)”);
- ipilimumab, niwolumab lub pembrolizumab w leczeniu czerniaka skóry w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV (program B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”);
- terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem w leczeniu nieresekcyjnego (stopień III) lub uogólnionego (stopień IV) czerniaka skóry u chorych z potwierdzoną mutacją BRAF V600 (program B.72 „Leczenie czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametynibem (ICD-10 C43)”).

**Tabela 10. Wykaz leków refundowanych we wskazaniu: nowotwór złośliwy skóry (ICD-10 C43) finansowanych w ramach programów lekowych (obwieszczenia Ministra Zdrowia z dn. 27.06.2019 r.)**

Substancja czynna	Nazwać postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Wemurafenib	Zelboraf, tabl. powł., 240 mg	56 tabl. powł.	05909990935581	1108.0, Wemurafenib	6761,88	7099,97	7099,97	bezpłatny	0
Kobimetynib	Cotellic, tabl. powł., 20 mg	63 szt.	05902768001136	1158.0, Kobimetynib	21985,63	23084,91	23084,91	bezpłatny	0
Ipilimumab	Yervoy, jałowy koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909990872442	1124.0, Ipilimumab	14462,94	15186,09	15186,09	bezpłatny	0

Substancja czynna	Nazwa i postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Ipilimumab	Yervoy, jałowy koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.po 40 ml	05909990872459	1124.0, Ipilimumab	57851,76	60744,35	60744,35	bezpłatny	0
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991220518	1144.0, Niwolumab	6388,86	6708,30	6708,30	bezpłatny	0
Niwolumab	Opdivo, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 4 ml	05909991220501	1144.0, Niwolumab	2555,54	2683,32	2683,32	bezpłatny	0
Pembrolizumab	Keytruda, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	1143.0, Pembrolizumab	16094,79	16899,53	16899,53	bezpłatny	0
Pembrolizumab	Keytruda, proszek do sporz. koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05901549325003	1143.0, Pembrolizumab	8047,39	8449,76	8449,76	bezpłatny	0
Dabrafenib	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	120 kaps.	05909991078591	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	20006,77	21007,11	21007,11	bezpłatny	0
Dabrafenib	Tafinlar, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps.	05909991078584	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	4668,25	4901,66	4901,66	bezpłatny	0
Dabrafenib	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	120 kaps.	05909991078645	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	30010,15	31510,66	31510,66	bezpłatny	0
Dabrafenib	Tafinlar, kaps. twarde, 75 mg	28 kaps	05909991078607	1136.0, Inhibitory kinaz białkowych - dabrafenib	7002,37	7352,49	7352,49	bezpłatny	0
Trametinib	Mekinist, tabl. powł., 0,5 mg	30 tabl. (but.)	05909991141813	1157.0, Trametynyb	6237,00	6548,85	6548,85	bezpłatny	0
Trametinib	Mekinist, tabl. powł., 2 mg	30 tabl. (but.)	05909991141851	1157.0, Trametynyb	24948,00	26195,40	26195,40	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wskazał obserwację pacjenta (brak aktywnego leczenia). W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca uzasadniając wybór komparatora oraz komentarz analityków Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>Obserwacja pacjenta</b> (brak leczenia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obserwacja pacjenta stanowi standard postępowania w Polsce i jest wskazywana przez wytyczne praktyki klinicznej [redacted].</li> <li>• Niwolumab i ipilimumab nie są refundowane w Polsce w omawianym wskazaniu. Dodatkowo ipilimumab nie jest zarejestrowany w Europie w ocenianym wskazaniu.</li> <li>• Leczenie interferonem alfa-2b nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w Polsce i jest podejściem kontrowersyjnym ze względu na niskiej jakości dowody potwierdzające skuteczność kliniczną oraz związaną z terapią istotną toksycytność.</li> <li>• Zgodnie z aktualnymi wytycznymi, leki z katalogu chemioterapii oraz radioterapia nie są zalecane do rutynowego stosowania w ramach leczenia uzupełniającego i nie stanowią powszechnej praktyki.</li> <li>• Terapia celowana dabrafenibem i trametynibem dedykowana jest wyłącznie pacjentom z mutacją BRAF V600 i nie jest refundowana w omawianym wskazaniu.</li> </ul>	<p>Wybór terapii standardowej jako komparatora należy uznać za zasadny i zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz aktualnym stanem refundacji w Polsce.</p> <p>Rada Przejrzystości (RP) i Prezes Agencji wydali pozytywne stanowiska w ocenie zasadności finansowania leku Opdivo zarówno w ramach RDTL, jak i w programie lekowym we wnioskowanym wskazaniu, a także pozytywne stanowiska w ocenie zasadności finansowania terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu. W związku z powyższym, w opinii analityków zasadne jest przyjęcie niwolumabu i terapii skojarzonej dabrafenib + trametyn b w charakterze komparatorów dodatkowych.</p> <p>Wnioskodawca, pomimo wezwania do uzupełnienia analiz w piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych, nie przeprowadził dodatkowych porównań z uwzględnieniem niwolumabu i dabrafenibu z trametynibem jako komparatorów.</p>

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa terapii pembrolizumabem w porównaniu do obserwacji pacjentów w leczeniu adjuwantowym (uzupełniającym, pooperacyjnym) czerniaka w stopniu III po całkowitej resekcji. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

Wnioskodawca przeprowadził również wyszukiwanie opublikowanych przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo wnioskowanej technologii w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu III po całkowitej resekcji.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z histologicznie potwierdzonym czerniakiem skóry w stadium zaawansowania III, u których przeprowadzono wycięcie doszczętne czerniaka w stadium III	x	
Interwencja	Monoterapia PEM w ramach terapii adjuwantowej w zarejestrowanej dawce i schemacie leczenia	x	brak uwag
Komparatory	obserwacja pacjenta	x	Analitycy uznają za zasadne uwzględnienie leku Opdivo i terapii skojarzonej lekami Tafinlar + Mekinist w charakterze komparatorów dodatkowych. Szczegółowe uzasadnienie znajduje się w Tabeli 12. w rozdziale 3.6 AWA.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• nawrót choroby i czas do jego wystąpienia,</li> <li>• jakość życia,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii</li> </ul>	x	Wnioskodawca w AKL powołuje się na publikację wskazującą na zależność przeżycia wolnego od nawrotu (RFS) z istotnym klinicznie punktem końcowym – przeżyciem całkowitym (OS).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane,</li> <li>• badania obserwacyjne (badania efektywności rzeczywistej):               <ul style="list-style-type: none"> <li>– prospektywne,</li> <li>– retrospektywne z konsekwentnym włączaniem pacjentów,</li> </ul> </li> <li>• przeglądy systematyczne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne bez randomizacji, w tym badania jednoramienne,</li> <li>• opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>• opracowania wtórne niebędące przeglądami systematycznymi</li> </ul>	brak uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,</li> <li>• badania opublikowane w postaci pełnych tekstów,</li> <li>• raporty z badań klinicznych,</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania opublikowane wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych</li> </ul>	brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• doniesienia konferencyjne (jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej)</li> </ul>		

Skróty: ECOG – skala stanu sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group; OS – ang. overall survival; PEM – pembrolizumab; RFS – ang. relapse free survival.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, dokonano przeszukania baz: Medline (przez PubMed), Embase i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano wrzesień 2018 r. Wnioskodawca przeprowadził przeszukania aktualizacyjne w dniach: 3 grudnia 2018 r. oraz 18 stycznia 2019 r., w których nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria włączenia do analizy. W wyniku przeszukiwania z 3 grudnia 2018 r. odnaleziono raport NICE stanowiący dodatkowe źródło danych do badania KEYNOTE-054.

Ponadto wnioskodawca przeszukał strony internetowe towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką czerniaka: American Society of Clinical Oncology (ASCO), The European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA) i rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W strategii wyszukiwania warto było uwzględnić również komparatory dodatkowe wskazane rozdz. 3 AWA, tj. niwolumab i tebrafenib + trametynib.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline, Embase oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i jednostki chorobowej. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 14 czerwca 2019 r. W wyniku wyszukiwania własnego analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych publikacji.

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

##### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badania KEYNOTE-054 włączonego do przeglądu wnioskodawcy.

Tabela 13. Charakterystyka badania włączonego do analizy klinicznej (KEYNOTE-054)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>KEYNOTE-054</b> (Eggermont 2018)  <u>Źródło finansowania:</u> Merck	Randomizowane, wieloośrodkowe badanie III fazy; podwójnie zaślepione. <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Interwencja:</u> Pembrolizumab 200 mg infuzja co 3 tygodnie, podawane przez rok lub do wystąpienia progresji choroby. <u>Komparator:</u> Placebo <u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 15,1 mies. <u>Możliwość cross-over:</u> Tak, pod warunkiem udokumentowanego nawrotu	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>• Pacjenci po resekcji czerniaka w stopniu IIIA (pacjenci z czerniakiem N1a musieli mieć przynajmniej jeden m kroprzerzut o wymiarach <math>&gt;1</math> mm w miejscu największej średnicy) albo stopnia IIIB lub IIIC bez przerzutów (wg klasyfikacji AJCC 7.0);</li> <li>• Pacjenci z całkowitą regionalną limfadenektomią wykonaną w ciągu 13 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;</li> <li>• Zakończenie radioterapii po limfadenektomii przed rozpoczęciem leczenia w badaniu.</li> </ul> Ponadto wymagano próbki guza z węzłów chłonnych do oceny ekspresji PD-L1. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ECOG <math>&gt;1^*</math>;</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie bez nawrotu choroby (RFS), definiowane jako czas do nawrotu choroby lub zgonu, dla populacji ITT oraz w podgrupie PD-L1 +.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeżycie wolne od odległych przerzutów (DMFS)</li> <li>• Przeżycie całkowite (OS);</li> <li>• Bezpieczeństwo,</li> <li>• Jakość życia</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	choroby i spełnienia kryteriów: - brak przerzutów do mózgu, - ECOG 0–1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Czerniak błony śluzowej lub gałki ocznej;</li> <li>Obecność odległych przerzutów lub przerzutów w mózgu;</li> <li>Występowanie: chorób autoimmunologicznych, niekontrolowanych infekcji, stosowanie systemowych glikokortykosteroidów lub wcześniejsza systemowa terapia czerniaka;</li> <li>Wcześniejsze leczenie czerniaka z wyjątkiem chirurgicznego usunięcia zmian i leczenia IFN u pacjentów z grubym pierwotnym czerniakiem bez zajęcia węzłów chłonnych;</li> </ul> Liczba pacjentów: Grupa PEMBR: 514 Grupa PLC: 505	

\*skala przyjmuje zakres od 0 do 5, im wyższy wynik tym większa niepełnosprawność

Skróty: PEM - pembrolizumab, PLC - placebo, IFN – interferon alfa-2b, ECOG – skala oceny sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group, OS – przeżycie całkowite, RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, DMFS – przeżycie wolne od odległych przerzutów, PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci-1, AJCC - American Joint Committee on Cancer, ITT - populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia (intent to treat).

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

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badania KEYNOTE-054 za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego ocenie ryzyka błędu systematycznego. Ryzyko w każdej z domen zostało ocenione jako niskie, co jest zgodne z oceną analityków Agencji. Wyniki oceny ryzyka popełniania błędu systematycznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Badanie KEYNOTE-054 – ryzyko błędu
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie
Ogółem	niskie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 41 w AKL wnioskodawcy):

- Brak wyników dla drugorzędowych punktów końcowych (OS, DMFS), ponieważ analizy dla tych punktów są w toku. Pamiętać jednak trzeba, że analizowana populacja docelowa obejmuje pacjentów w III, operacyjnym stadium czerniaka, gdzie 5-letnie przeżycie wynosi 77%. Zatem czas potrzebny do uzyskania danych obejmujących przeżycie całkowite pacjenta będzie dość długi.

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu KEYNOTE-054 przeżycie całkowite zostało określone jako drugorzędowy punkt końcowy. Wnioskodawca wykazał związek pomiędzy OS a jego surogatem, RFS, powołując się na publikację Succi 2018, jednak raport NICE 2018 nie zaleca wyciągania wniosków odnośnie poprawy przeżycia pacjentów stosujących pembrolizumab na podstawie surogatowych punktów końcowych. Do dnia złożenia wniosku refundacyjnego wyniki dla OS nie zostały opublikowane.
- Ograniczeniem mogącym mieć wpływ na wyniki oceny jakości życia jest duża utrata pacjentów związana z tym obszarem badania KEYNOTE-054: początkowo dane pochodziły od 93% pacjentów w obu ramionach, w czasie pierwszego roku odsetek ten zmalał do ok. 70%, a w chwili odciążenia danych

wyniósł 63%. Tak znaczące zmniejszenie ilości danych poddanych analizie mogło mieć trudny do oszacowania wpływ na ostateczny wynik.

- Ze względu na zbyt krótki czas analizy, w badaniu KEYNOTE-054 nie osiągnięto mediany RFS dla grupy otrzymującej leczenie PEM oraz górnej granicy przedziału ufności w grupie placebo.
- Do badania KEYNOTE-054 włączano pacjentów ze stopniem zaawansowania choroby IIIA, jeżeli wielkość przerzutów do węzłów chłonnych przekraczała 1 mm, co mogło spowodować, że badanie nie objęło pacjentów o lepszej prognozie. Zastosowanie takiego kryterium nie ma swojego uzasadnienia w klasyfikacji AJCC i powoduje, że populacja z badania nie jest reprezentatywna względem wszystkich chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (str. 41 w AKL wnioskodawcy):

- *Brak opublikowanych badań efektywności rzeczywistej oraz przeglądów systematycznych dla PEMBR w analizowanym wskazaniu, czego przyczyną jest niedawna data rejestracji w tym wskazaniu (12.12.2018 r.).*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Brak porównań z dodatkowymi komparatorami wskazanymi przez analityków Agencji. Wyniki zaprezentowane w abstraktach Koruth 2019 i Toor 2019 wykazały, że pembrolizumab, niwolumab i terapia skojarzona dabrafenib + trametynib mają porównywalną skuteczność w zakresie RFS. Według powyższych źródeł, pembrolizumab i terapia dabrafenib + trametynib prezentują podobny profil bezpieczeństwa, mniej korzystny niż niwolumab. Szersze omówienie tych wyników znajduje się w rozdziale 4.3 – Komentarz Agencji.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Dla każdego z punktów końcowych przedstawiono wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji, a wyniki istotne statystycznie (IS) wyróżniono pogrubioną czcionką.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Przeżycie całkowite

Do chwili sporządzenia niniejszego raportu nie opublikowania wyników badania Keynote-054 dotyczących przeżycia całkowitego. Autorzy wytycznych NICE z 2018 r. uznali, w oparciu o obiecujący wpływ pembrolizumabu na przeżycie wolne od nawrotu (RFS), że lek może poprawić przeżycie całkowite w porównaniu z rutynową obserwacją. Komitet stwierdził jednak, że dopóki dane dotyczące przeżycia całkowitego dla pembrolizumabu z badania KEYNOTE-054 nie zostaną przedstawione, nie można potwierdzić korzyści ze stosowania pembrolizumabu w zakresie całkowitego przeżycia.

##### Jakość życia

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.

Wyniki dotyczące jakości życia zostały opublikowane w formie abstraktu Coens 2018, w którym, wśród pacjentów stosujących PEM w terapii uzupełniającej czerniaka w III stadium po resekcji, w porównaniu z pacjentami leczonymi PLC wykazano istotne statystycznie pogorszenie wyniku punktowego w domenie globalnej oceny stanu zdrowia, 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, nie przekroczyły też minimalnej istotnej klinicznie zmiany.

**Tabela 15. Wyniki oceny skuteczności - jakość życia (Keynote-054)**

Punkt końcowy	Czas pomiaru	Zmiana względem wartości początkowej [95% CI]				MD [95% CI]
		N	PEM	N	PLC	
Jakość życia (globalna ocena stanu zdrowia - QLQ-C30)	Ogółem (mediana 15,1 mies.)		75,1 [73,6; 76,6]		77,3 [76,0; 78,7]	<b>-2,2 [-4,3; -0,2]</b> <b>p=0,042</b>
	W trakcie terapii*	514**	76,9 [75,4; 78,4]	505**	78,0 [76,6; 79,5]	-1,1 [-3,2; 0,9] p=0,263
	Po zakończeniu terapii (1 rok)		75,0 [73,1; 77,0]		77,2 [75,4; 78,9]	-2,2 [-4,8; 0,4] p=0,160

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo

\* W abstrakcie Coens 2018 nie doprecyzowano jakiego okresu obserwacji dotyczą te wyniki.

\*\* Początkowa liczba pacjentów pod obserwacją dla tego punktu końcowego. Wyniki obarczone są dużą niepewnością z uwagi na wysoki odsetek utraty pacjentów z obserwacji w tym punkcie końcowym. W pierwszej ocenie jakości życia autorzy badania otrzymali 93% spodziewanych formularzy, a odsetek ten malał stopniowo aż do 64% w ostatnim tygodniu badania. Ograniczony dostęp do danych może mieć trudny do oszacowania wpływ na ostateczny wynik oceny jakości życia.

## Pozostałe punkty końcowe

### Przeżycie wolne od nawrotu choroby

Jako pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu Keynote-054 oceniano przeżycie bez nawrotu choroby (RFS, ang. relapse free survival). Dla tego punktu końcowego dostępne są dane pochodzące z raportu EMA z dnia 8 lutego 2019 r., w którym mediana czasu obserwacji wyniosła 21,6 miesięcy.

Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby dla okresu obserwacji wynoszącego 21,6 mies. (mediana) w grupie pacjentów leczonych pembrolizumabem było o 44% niższe niż w grupie pacjentów otrzymujących placebo, a wynik osiągnął istotność statystyczną. W grupie PEM nie osiągnięto mediany przeżycia wolnego od nawrotu choroby, co oznacza, że po blisko 22 miesiącach obserwacji u ponad 50% pacjentów nie odnotowano nawrotu choroby.

Po 12 miesiącach obserwacji estymowany odsetek pacjentów bez nawrotu choroby wyniósł 75% w grupie pembrolizumabu i 61,0% w grupie placebo. Natomiast po 24 miesiącach obserwacji estymowane odsetki pacjentów bez nawrotu choroby wyniosły odpowiednio: 67% i 49%.

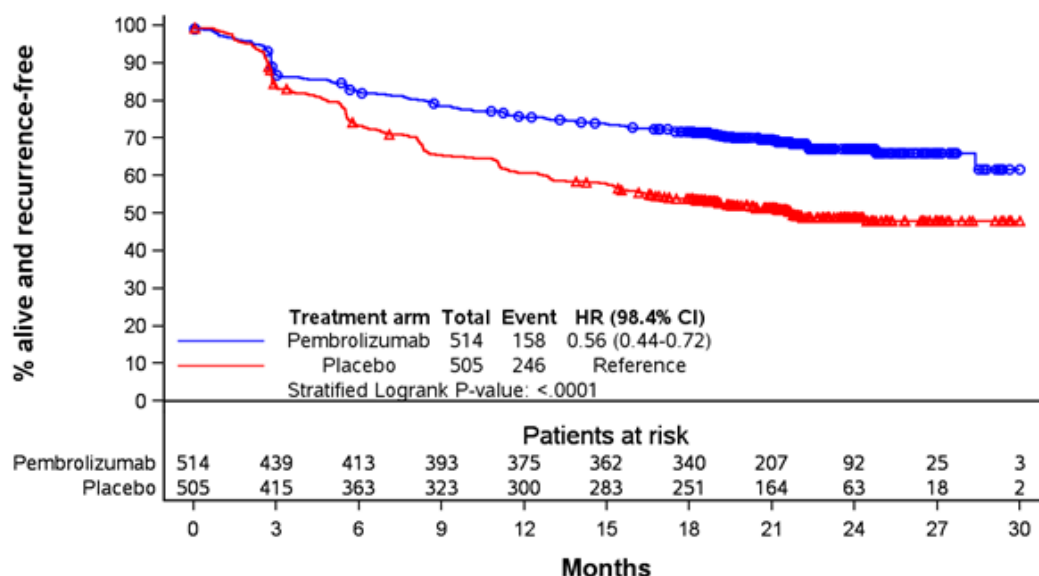
**Tabela 16. Przeżycie wolne od nawrotu choroby (raport EMA)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	PEM		PLC		HR (98,4%CI)
		N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	
RFS	21,6	514	nie osiągnięto	505	21,7 [17,1; nie osiągnięto]	<b>0,56 (0,44; 0,72)</b> <b>p&lt;0,0001</b>

Skróty: RFS - przeżycie bez nawrotu choroby, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo



Rysunek 1. Odsetek pacjentów bez nawrotu choroby (krzywa Kaplana-Meiera; raport EMA)



W poniższej tabeli zostały ujęte odsetki pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon dla mediany czasu obserwacji 15,1 mies. Wyniki wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby w grupie otrzymującej pembrolizumab. Nie odnotowano istotnej różnicy w ryzyku zgonu w grupie PEM i PLC.

Tabela 17. Odsetek pacjentów, u których wystąpił nawrót choroby lub zgon – w podziale na rodzaj nawrotu (Keynote-054)

RFS – rodzaj pierwszego zdarzenia*	Mediana okresu obserwacji [mies.]	PEM	PLC	RR (95%CI)**
		n/N (%)	n/N (%)	
Nawrót miejscowy/regionalny	15,1	55/514 (11)	77/505 (15)	<b>0,70 (0,51; 0,97)</b>
Przerzuty odległe		69/514 (13)	114/505 (23)	<b>0,59 (0,45; 0,78)</b>
Nawrót miejscowy/regionalny i przerzuty odległe (diagnoza obu w przeciągu 30 dni)		9/514 (2)	24/505 (5)	<b>0,37 (0,17; 0,78)</b>
Zgon		2/514 (<1)	1/505 (<1)	1,96 (0,18; 21,60)

\* dane opubl kowane w raporcie NICE 2018

\*\* obliczenia wnioskodawcy

Skróty: RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo

Estymowane odsetki pacjentów z różnymi rodzajami przerzutów wykazały przewagę pembrolizumabu względem placebo w wydłużaniu czasu wolnego od nawrotu choroby w odniesieniu do przerzutów miejscowych lub regionalnych, a także odległych ogółem i wyłącznie odległych. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w odsetku pacjentów z przerzutami miejscowymi lub regionalnymi ze współistniejącym przerzutem odległym.

Tabela 18. Estymowane odsetki pacjentów z różnymi rodzajami przerzutów (Eggermont 2018c)

RFS – rodzaj przerzutu		Czas od randomizacji [mies.]	PEM		PLC		HR (99% CI)
			N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	N	Estymowany odsetek pacjentów [95%CI]	
Miejscowe i regionalne		18	514	12% (b.d.)	505	17% (b.d.)	0,69 (0,44; 1,09)
Odległe	Ogółem			17% (13; 20)		30% (25; 34)	<b>0,53 (0,37; 0,76)</b>
	Tylko odległe			15% (b.d.)		25% (b.d.)	<b>0,58 (0,39; 0,86)</b>
	Miejscowe i regionalne ze współwystępującym przerzutem odległym			2% (b.d.)		5% (b.d.)	0,37 (0,13; 1,00)

Skróty: RFS – przeżycie wolne od nawrotu choroby, PEM – pembrolizumab, PLC – placebo, b.d. – brak danych

### Czas do zastosowania kolejnej terapii

W ramach raportu opublikowanego przez EMA przedstawiono wyniki badania Keynote-054 dla czasu do zastosowania kolejnej terapii, rozumianego jako czas od momentu wystąpienia nawrotu choroby do zastosowania pierwszej terapii systemowej lub zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 21,6 miesięcy (mediana). Ryzyko konieczności zastosowania systemowego leczenia czerniaka w tym okresie obserwacji było o 60% niższe w grupie PEM niż u pacjentów otrzymujących PLC, przy czym nie osiągnięto median czasu do pierwszej terapii systemowej ani w grupie PEM ani w grupie komparatora. Wyniki przedstawia poniższa tabela.

Odsetek pacjentów, u których konieczne było zastosowanie terapii systemowej w okresie obserwacji wynoszącym 21,6 miesięcy (mediana) był o połowę niższy w ramieniu PEM (21%) niż ramieniu PLC (44%).

Estymowane odsetki pacjentów żyjących, którzy nie przyjęli pierwszej terapii systemowej po 24 miesiącach obserwacji wyniosły: 78% (95%CI: 74; 82) w grupie PEM i 53% (95%CI: 48; 58) w grupie PLC.

**Tabela 19. Czas do pierwszej terapii systemowej lub zgonu (raport EMA)**

Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	PEM		PLC		HR (95% CI)
		N	mediana [95%CI]	N	mediana [95%CI]	
TFST	21,6	514	nie osiągnięto	505	nie osiągnięto [21,8; -]	<b>0,40 (0,32; 0,51), wartość p nieznana</b>

Skróty: TFST – czas do pierwszej kolejnej terapii (ang. time to first subsequent therapy), PEM – pembrolizumab, PLC – placebo

### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (populacja mITT – ze zmodyfikowaną intencją leczenia).

#### Zgony

W badaniu Keynote-054 odnotowano jeden zgon związany z leczeniem pembrolizumabem spowodowany zapaleniem mięśni i niewydolnością oddechową, natomiast nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic względem placebo odnośnie ryzyka wystąpienia zgonów ogółem.

**Tabela 20. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zgony (Keynote-054)**

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Pembrolizumab	Placebo	RR (95%CI)*
		n/N (%)	n/N (%)	
Zgony ogółem	15,1	25/514 (5)	35/505 (7)	0,70 [0,43; 1,16] p=0,164

\* obliczenia własne analityków

#### Zdarzenia niepożądane

W badaniu KEYNOTE-054 nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupą PEM i grupą PLC w ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dowolnego stopnia.

Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (w tym reakcji skórnych) było istotnie większe u pacjentów leczonych PEM. W grupie PEM istotnie częściej raportowano zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi, zwłaszcza zaburzenia endokrynologiczne (23,4% vs 5,0%), w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy. U pacjentów otrzymujących leczenie pembrolizumabem wystąpiło istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia: ogółem (31,6% vs 18,5%), związanych z leczeniem (14,7% vs 3,4%) i związanych z reakcjami immunologicznymi (7,1% vs 0,6%). W grupie pembrolizumabu pacjenci statystycznie istotnie częściej rezygnowali z terapii z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z grupą placebo (13,8% vs 2,2%). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 21. Wyniki analizy bezpieczeństwa - zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia raportowane u >10% chorych z grupy pembrolizumabu (Keynote-054)**

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI)* p
	n (%)	n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	475 (93,3)	453 (90,2)	1,03 (1,00; 1,07) p=0,075
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	70 (13,8)	11 (2,2)	<b>6,28 (3,36; 11,71)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	128 (25%)	82 (16%)	<b>1,54 (1,20; 1,97)</b> <b>p&lt;0,001</b>
<b>Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (TRAE)</b>			
Ogółem	396 (77,8)	332 (66,1)	<b>1,18 (1,09; 1,27)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zmęczenie lub astenia	189 (37,1)	167 (33,3)	1,12 (0,94; 1,32) p=0,199
Reakcja skórna	144 (28,3)	92 (18,3)	<b>1,54 (1,23; 1,94)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Wysypka	82 (16,1)	54 (10,8)	<b>1,50 (1,09; 2,06)</b> <b>p=0,014</b>
Świąd	90 (17,7)	51 (10,2)	<b>1,74 (1,26; 2,40)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Biegunka	97 (19,1)	84 (16,7)	1,14 (0,87; 1,48) p=0,336
Ból stawów	61 (12)	55 (11)	1,09 (0,78; 1,54) p=0,608
Nudności	58 (11,4)	43 (8,6)	1,33 (0,91; 1,93) p=0,135
<b>Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi</b>			
Zaburzenia endokrynologiczne	119 (23,4)	25 (5,0)	<b>4,69 (3,11; 7,10)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Niedoczynność tarczycy	73 (14,3)	14 (2,8)	<b>5,14 (2,94; 8,99)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Nadczynność tarczycy	52 (10,2)	6 (1,2)	<b>8,55 (3,70; 19,72)</b> <b>p&lt;0,001</b>

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

\* Obliczenia własne analityków

**Tabela 22. Analiza bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane stopnia ≥ 3. raportowane u >2% chorych z grupy pembrolizumabu, odnotowane w badaniu KEYNOTE-054**

Zdarzenie niepożądane	Pembrolizumab N=509	Placebo N=502	RR (95%CI)* p
	n (%)	n (%)	
Zdarzenia niepożądane ogółem	161 (31,6)	93 (18,5)	<b>1,71 (1,37; 2,14)</b> <b>p&lt;0,001</b>
TRAE ogółem	75 (14,7)	17 (3,4)	<b>4,35 (2,61; 7,26)</b> <b>p&lt;0,001</b>
Zdarzenia niepożądane związane z reakcjami immunologicznymi ogółem	36 (7,1)	3 (0,6)	<b>11,83 (3,67; 38,18)</b> <b>p&lt;0,001</b>

Skróty: RR – ryzyko względne (ang. relative risk)

\* Obliczenia własne analityków

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

Nie odnaleziono dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii ani zastosowanych komparatorów.

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

##### Informacje na podstawie ChPL Keytruda

Do działań niepożądanych dla pembrolizumabu występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: niedokrwistość, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, duszność, kaszel, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, zmęczenie, astenia, obrzęk, gorączka.

Do działań niepożądanych występujących często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) należą: zapalenie płuc, trombocytopenia, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokaliemia, hipokalcemia, bezsenność, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, letarg, zaburzenia smaku, suchość oczu, nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, suchość w jamie ustnej, ciężkie reakcje skórne, rumień, bielactwo, suchość skóry, łysienie, wyprysk, wysypka trądzikopodobna, bóle kończyn, zapalenie mięśni, zapalenie stawów, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, aminotransferazy alaninowej, hiperkalcemia, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, stężenia bilirubiny we krwi, stężenia kreatyniny we krwi.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Keytruda

###### *Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego*

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. 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. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku podejrzenia wystąpienia działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego należy przeprowadzić dokładną ocenę w celu potwierdzenia jego etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Kierując się stopniem nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu i podać kortykosteroidy. Po uzyskaniu poprawy do stopnia  $\leq 1$  należy rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów i kontynuować je co najmniej przez 1 miesiąc. Opierając się na ograniczonych danych pochodzących z badań klinicznych u pacjentów z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego, które nie mogły być kontrolowane kortykosteroidami, można rozważyć ogólnoustrojowe zastosowanie innych leków immunosupresyjnych.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego Keytruda, jeśli nasilenie działania niepożądanego utrzymuje się w stopniu  $\leq 1$  a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do  $\leq 10$  mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

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, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku ciężkich reakcji związanych z infuzją dożylną należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym, mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

###### *Stosowanie pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem*

U pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat zaobserwowano tendencję do zwiększonej częstości występowania ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka zebrane od pacjentów w wieku  $\geq 75$  lat są ograniczone.

##### WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Keytruda (pembrolizumab) z podziałem na typy przedstawione poniżej.

**Tabela 23. Zestawienie liczby działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego Keytruda wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	5513
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3428
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3147
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	2996
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	2657
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	2033
Wyniki badań laboratoryjnych	1712
Zaburzenia układu nerwowego	1654
Zakażenia i zarażenia	1549
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	1471
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1301
Zaburzenia endokrynologiczne	1201
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	908
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	802
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	777
Zaburzenia serca	699
Zaburzenia naczyń	547
Zaburzenia psychiczne	546
Zaburzenia układu immunologicznego	443
Choroby oczu	405
Chirurgiczne i medyczne zabiegi	303
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	80
Zaburzenia ucha i błędnika	68
Funkcjonowanie społeczne	61
Kwestie związane z produktem	33
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	16
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	6

Źródło: baza Vigiaccess (<http://www.vigiaccess.org/>), dostęp 22.07.2019

## URPL

W lipcu 2018 r. na stronie internetowej URPL została zamieszczona informacja dotycząca ograniczenia wskazania produktu leczniczego Keytruda w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych nie kwalifikujących się do chemioterapii zawierającej cisplatynę. Zgodnie z jej treścią produkt leczniczy Keytruda jest wskazany u osób dorosłych, u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 10$ .

## EMA

W listopadzie 2017 r. na stronie internetowej EMA zamieszczono list, w którym firma MSD podjęła decyzję o wycofaniu wniosku o nowe wskazanie do stosowania pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią do leczenia pierwszego rzutu u pacjentów z przerzutowym, niepłaskonabłonkowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuc, w oparciu o wyniki badania fazy 2 KEYNOTE-021.

W czerwcu 2018 r. na stronie internetowej EMA została zamieszczona informacja dotycząca ograniczenia stosowania leku Keytruda jako leczenia pierwszego rzutu raka urotelialnego (rak pęcherza moczowego i dróg moczowych) u pacjentów z niskim poziomem białka PD-L1.

## FDA

W sierpniu 2018 r. poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zapalenia nerek oraz dysfunkcji nerek o podłożu immunologicznym, oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla niedrobnokomórkowego raka płuc.

W czerwcu 2018 r. poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą wystąpienia zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (ciężkich, prowadzących do zgonu) w trakcie leczenia i po zaprzestaniu terapii, oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla raka szyjki macicy.

W listopadzie 2017 r. poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zwiększonej śmiertelności u pacjentów ze szpiczakiem mnogim po podaniu terapii skojarzonej z analogiem talidomidu oraz deksametazonem.

W lipcu 2017 r. poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą skórnych zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu oraz dotyczącą odrzucenia przeszczepu narządów ciała u pacjentów otrzymujących przeszczep, jak również poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym).

W maju 2017 r. poszerzono sekcję środków ostrożności o informację dotyczącą zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem (ciężkich, prowadzących w niektórych przypadkach do zgonu).

W październiku 2016 r. zaktualizowano /poszerzono sekcję działań niepożądanych odnośnie do zdarzeń niepożądanych o podłożu immunologicznym (zapalenia płuc, zapalenia okrężnicy, wirusowego zapalenia wątroby, endokrynopatii, zapalenia i dysfunkcji nerek, zapalenia skóry, innych reakcji o podłożu immunologicznym), zdarzeń niepożądanych związanych z wlewem oraz zaktualizowano sekcję działań niepożądanych o dane z badań klinicznych dla niedrobnokomórkowego raka płuc.

W czerwcu 2015 r. opublikowano powiadomienie o możliwości wystąpienia u osób stosujących lek zapalenia przysadki mózgowej, nadczynności gruczołu tarczowego, cukrzycy typu 1 oraz innych niepożądanych zdarzeń o podłożu immunologicznym (ciężkiego zapalenia skóry, zespołu miastenicznego, zapalenia nerwu wzrokowego, rabdomiolizy), a także reakcji związanych z wlewem mających postać ciężką i zagrażającą życiu.

## 4.3. Komentarz Agencji

W ramach analizy klinicznej przeprowadzono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Keytruda w porównaniu z placebo w leczeniu uzupełniającym po radykalnej resekcji u pacjentów z czerniakiem w III stopniu zaawansowania. Przeprowadzając przegląd systematyczny, wnioskodawca odnalazł jedno randomizowane badanie kliniczne KEYNOTE-054, porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorem. Planowany czas leczenia w badaniu KEYNOTE-054 był tożsamy z czasem leczenia określonym w programie lekowym (rok terapii lub do wystąpienia progresji).

Analiza skuteczności wykazała, że pembrolizumab w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wydłuża istotnie statystycznie przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) niezależnie od stopnia zaawansowania i ekspresji lub braku ekspresji PDL-1<sup>2</sup>. Terapia lekiem Keytruda powodowała istotne statystycznie pogorszenie jakości życia w domenie globalnej oceny stanu zdrowia, ale różnice nie były istotne klinicznie. Wyniki te są obciążone dużą niepewnością z uwagi na wysoki odsetek pacjentów utraconych z obserwacji dla tego punktu końcowego.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że nie ma statystycznie istotnych różnic względem placebo odnośnie ogólnego ryzyka wystąpienia zgonów. W badaniu zanotowano jeden zgon uznany za związany z leczeniem, spowodowany zapaleniem mięśni i niewydolnością oddechową. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było istotnie statystycznie większe w grupie PEM niż w grupie PLC. Największy wzrost ryzyka w grupie PEM w porównaniu do grupy placebo dotyczył wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z układem odpornościowym. Ponadto pacjenci stosujący pembrolizumab częściej przerywali leczenie ze względu na działania niepożądane. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożdanymi w grupie PEM były: zmęczenie lub astenia, reakcje skórne i zaburzenia endokrynologiczne (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy).

<sup>2</sup> Wyniki HR dla subpopulacji PDL-1 (-) nie osiągnęły istotności statystycznej, jednak wyniki dla populacji ogólnej oraz PDL-1 (+) były istotne statystycznie.

Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca, w związku z czym brak jest wyników dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez przerzutów odległych. Ponadto z uwagi na niedawną rejestrację pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka, brakuje danych nt. skuteczności praktycznej. Wnioskodawca wskazał publikację Suciū 2018, w której badano zasadność przyjmowania punktu końcowego RFS jako surogatu OS w ocenie terapii adjuwantowej u pacjentów z czerniakiem w II–III stopniu zaawansowania. Publikacja wykazała istnienie dodatkowej zależności pomiędzy RFS i OS, aczkolwiek raport NICE 2018 podkreśla, że wnioski na temat poprawy przeżycia pacjentów mogą być wyciągane dopiero na podstawie rzeczywistych wyników dla OS.

Dodatkowymi ograniczeniami są zidentyfikowane niespójności pomiędzy kryteriami kwalifikacji do badania KEYNOTE-054, a tymi ujętymi we wnioskowanym programie lekowym. [redacted]

[redacted]. Szersze komentarze do treści programu lekowego znajdują się w rozdziale 8. AWA – Uwagi do programu lekowego.

Choć analitycy Agencji uznali wybór BSC jako komparatora za słuszny, należy mieć jednak na uwadze pozytywne opinie Agencji dla leku Opdivo (niwolumab, NIWO) i terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist (dabrafenib + trametynib, DAB + TRAM) w omawianym wskazaniu. Analitycy odnaleźli wyniki dwóch metaanaliz sieciowych (Koruth 2019 i Toor 2019) opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych, które porównują skuteczność pembrolizumabu, niwolumabu i terapii dabrafenib + trametynib. Wyniki różnią się w zależności od przyjętych stałych lub zmiennych wartości HR w czasie.

W przypadku stałej wartości HR wyniki obu metaanaliz wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między terapiami pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby. W przypadku zmiennej wartości HR w abstrakcie Toor 2019 wskazano, że terapia niwolumabem i pembrolizumabem nie różni się istotnie statystycznie w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby w okresie leczenia dłuższym niż 1 miesiąc. Terapia dabrafenibem i trametynibem w porównaniu z niwolumabem skutkowała IS większą skutecznością w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotu choroby na początku trwania leczenia, jednakże przewaga ta malała w czasie i po 30 miesiącach terapii niwolumab okazał się statystycznie istotnie bardziej skuteczny w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotów choroby. Biorąc pod uwagę wykazany brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu, podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla porównania dabrafenib + trametynib vs pembrolizumab. W publikacji Lee 2016 oszacowane krzywe przeżycia całkowitego dla ipilimumabu i wemurafenibu (przedstawicieli klasy leków, odpowiednio immunoterapii i terapii ukierunkowanych molekularnie), na podstawie danych z badań klinicznych, po okresie około 20 miesięcy obserwacji przecinają się ze sobą wskazując na korzyść immunoterapii w dłuższej perspektywie. Powyższe wyniki zostały potwierdzone również w analizie danych retrospektywnych dotyczących populacji polskich pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego czerniaka (Polkowska 2017). Można zatem przypuszczać, że również w przypadku porównania immunoterapii adjuwantowej anty-PD1 z terapią adjuwantową ukierunkowaną molekularnie będzie zachodziła podobna zależność w zakresie zmiennej w czasie skuteczności leczenia.

Według abstraktu Toor 2019 najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa z porównywanych opcji terapeutycznych prezentował niwolumab, jednak autorzy nie rozwijają tego wątku. Koruth 2019 ocenia częstość zdarzeń niepożądanych 3.-4. stopnia jako istotnie mniejszą w grupie leczonej PEM niż w grupie DAB + TRAM. Ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie NIWO było istotnie niższe niż u pacjentów stosujących DAB + TRAM. Abstrakt nie omawia częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych dla PEM.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Ocena opłacalności produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry względem aktualnie stosowanej praktyki klinicznej.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów użyteczności (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną terapię - pembrolizumab w monoterapii stosowany w ramach terapii adjuwantowej porównano z terapią standardową, zdefiniowaną jako brak leczenia adjuwantowego (obserwacją pacjenta).

Ze względu na specyfikę problemu zdrowotnego, w przypadku wystąpienia przerzutów odległych choroby pacjenci, zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora, będą mogli otrzymać dalsze leczenie finansowane obecnie w ramach dostępnych programów lekowych (B.48, B.59, B.72)

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na wnioskowany sposób finansowania leczenia (program lekowy) wyniki analizy z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) są tożsame.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywni (46-letni) horyzont czasowy. Wyjściowy wiek kohorty wynosi 54 lata, a zatem symulacja kohorty w modelu ma miejsce do ukończenia przez pacjentów 100 lat lub do momentu zgonu. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy (2 lub 7 lat), który jest bliższy okresowi obserwacji w badaniach klinicznych.

##### Dyskontowanie

5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

##### Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem dostosowanego do warunków polskich kohortowego modelu Markowa zaimplementowanego w skoroszybie MS Excel.

Struktura modelu składa się z czterech stanów zdrowia:

- Brak nawrotu / wolny od choroby (RF, ang. *recurrence free*),
- Wznowa miejscowa (LR, ang. *locoregional recurrence*),
- Przerzuty odległe (DM, ang. *distant metastases*),
- Zgon.

Możliwe przejścia pomiędzy stanami przedstawia schemat poniżej.

Modelowanie rozpoczyna się od stanu *Brak nawrotu*, w którym znajduje się 100% kohorty. W kolejnych tygodniowych cyklach analizy pacjenci przechodzą pomiędzy uwzględnionymi w modelu stanami, zgodnie z przyjętymi prawdopodobieństwami przejść. Ze względu na krótki cykl nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

Pacjenci z ramienia interwencji otrzymują terapię uzupełniającą z użyciem pembrolizumabu, która trwa maksymalnie przez 1 rok, lub krócej w przypadku wystąpienia wznowy. Po zakończeniu terapii pembrolizumabem, o ile nie wystąpi przejście do stanu DM pacjent przebywa w stanie RF lub LR, dla których

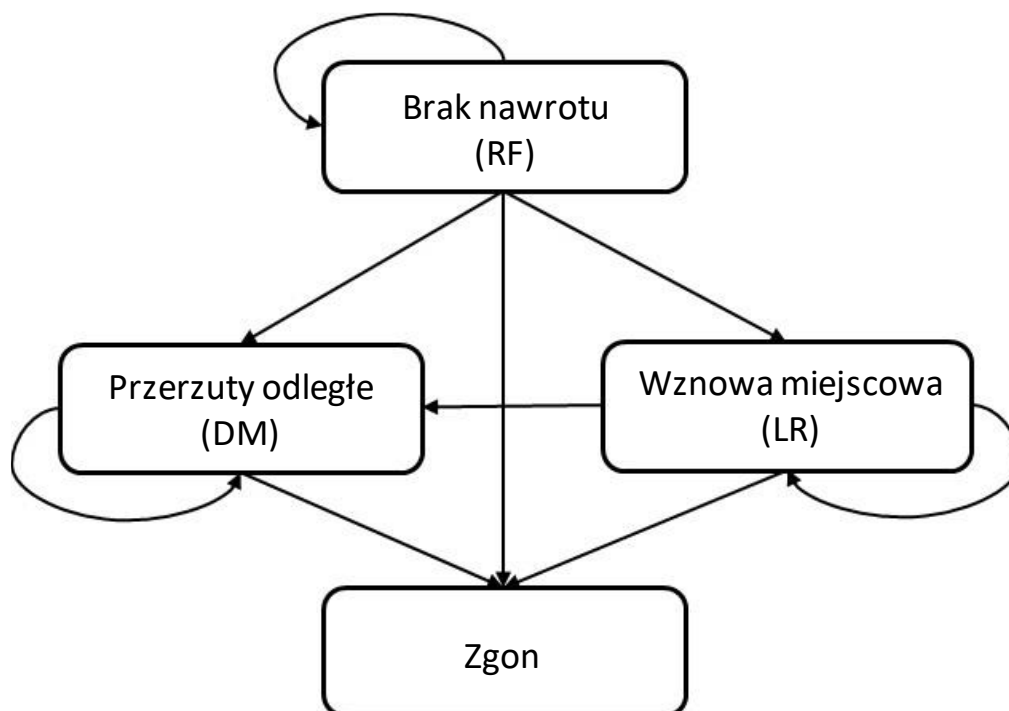


naliczane są koszty monitorowania stanu zdrowia. Pacjentom z ramienia komparatora (obserwacja, bez aktywnego leczenia) znajdujących się w stanie RF lub LR naliczane są koszty monitorowania stanu zdrowia.

W przypadku przejścia do stanu DM uwzględniono jedną (analiza podstawowa) lub dwie (analiza wrażliwości) linie leczenia systemowego za pomocą schematów dostępnych w terapii zaawansowanego, uogólnionego czerniaka. Koszt tego leczenia naliczany jest do wystąpienia progresji, a następnie naliczany jest koszt monitorowania pacjenta. W przypadku przejścia ze stanu DM do stanu zgon naliczany jest jednorazowo koszt opieki terminalnej.

Dla obu interwencji w momencie rozpoczęcia symulacji naliczany jest koszt leczenia zdarzeń niepożądanych, a w przypadku wystąpienia wznowy miejscowej, występują jednorazowe koszty związane z jej leczeniem (resekcja).

Rysunek 2. Schemat modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy, str. 21]



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Początkowa charakterystyka chorych w modelu została ustalona na podstawie badania Keynote 054 (wiek wyjściowy, odsetek kobiet – 38,4%), publikacji Ługowska 2012 (odsetek pacjentów z obecnością mutacji BRAF – 45%) oraz badania Keynote 066 (masa ciała u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych uwzględniona w celu oszacowania dawki ipilimumabu stosowanego po wystąpieniu przerzutów odległych –    kg).

#### Skuteczność kliniczna

Brak nawrotu (RF) → wznowa miejscowa (LR), przerzuty odległe (DM) oraz zgon

- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały wyznaczone w oparciu o analizę danych pacjenckich z badania KEYNOTE-054; dopasowano oddzielne modele parametryczne dla każdego z ramion badania KEYNOTE-054;
- Ostatecznie zarówno w ramieniu PEM jak i komparatora wybrano rozkład Gomperta dla przejścia RF → LR, rozkład uogólniony gamma dla przejścia RF → DM i rozkład wykładniczy dla przejścia RF → zgon;
- w każdym cyklu prawdopodobieństwo zgonu zostało wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie krzywej parametrycznej oraz śmiertelności w populacji ogólnej (dane GUS), z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz odsetka kobiet/mężczyzn w modelowanej kohorcie w danym cyklu.

Wznowa miejscowa (LR) → przerzuty odległe (DM)

- Prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zostały wyznaczone w oparciu o analizę danych pacjenckich z bazy danych Flatiron (rzeczywista praktyka kliniczna) ze względu na niewielką liczbę przejść ze stanu *wznowa miejscowa* w badaniu KEYNOTE-054;
- Obliczone prawdopodobieństwa przejść są takie same w obu ramionach modelu;

#### Wznowa miejscowa (LR) → zgon

- Jednocześnie w dostępnych danych od pacjentów zarejestrowanych w bazie Flatiron nie zaobserwowano przejść ze stanu *wznowa miejscowa* bezpośrednio do stanu *zgon*. W związku z tym, pomimo ograniczeń badania KEYNOTE-054 ryzyko zgonu określono w oparciu o dane z tego badania;
- W każdym cyklu modelu prawdopodobieństwo zgonu dla pacjentów w stanie *wznowa miejscowa* zostało wyznaczone jako maksimum z prawdopodobieństwa wyznaczonego na podstawie oszacowanej wykładniczej krzywej parametrycznej oraz śmiertelności w populacji ogólnej, z uwzględnieniem wieku pacjentów oraz odsetka kobiet/mężczyzn w modelowanej kohorcie w danym cyklu.

#### Przerzuty odległe (DM) → zgon

- Średnie prawdopodobieństwa przejść ze stanu przerzuty odległe do stanu zgon (tak samo jak czas trwania leczenia wg PFS) jest zależne od udziałów poszczególnych terapii stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego czerniaka w danym ramieniu analizy;
- Skuteczność terapii stosowanych w stanie *przerzuty odległe* określono na podstawie OS z NMA (prawdopodobieństwo przejścia do stanu zgon) i PFS (czas trwania leczenia);
- Dla pembrolizumabu modele wykładnicze dla OS i PFS zostały dopasowane na podstawie danych pacjenckich z badania KEYNOTE-006;
- Dla pozostałych uwzględnionych schematów oszacowano współczynniki HR, oddzielnie dla OS i PFS, względem pembrolizumabu na podstawie przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu metaanalizy sieciowej badań w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem;
- Dla ipilimumabu oraz niwolumabu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych dla populacji ogólnej z zaawansowanym czerniakiem. Dla wemurafenibu + kobimetynibu oraz dabrafenibu + trametynibu współczynniki HR wyznaczono na podstawie danych z podgrupy z mutacją BRAF.

#### Zdarzenia niepożądane

W analizie uwzględniono zdarzenia niepożądane, które w badaniu KEYNOTE-054 wystąpiły z częstością min. 5% co najmniej w jednym z ramion (biegunka, ból stawów, duszność, nadczynność tarczycy, wysypka, zmęczenie). Ostatecznie w modelu uwzględniono częstość wystąpienia ww. działań niepożądanych powyżej 3. stopnia.

W analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla schematów stosowanych u pacjentów po przejściu do stanu *przerzuty odległe*.

#### **Dane kosztowe**

W ramach AE uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne, tj. koszt leków (wnioskowanej technologii oraz leków stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych), koszt podania, kwalifikacji i diagnostyki w PL oraz monitorowania stanu zdrowia poza PL, koszt leczenia wznowy miejscowej, koszt leczenia działań niepożądanych oraz opieki terminalnej.

#### Koszty terapii adjuwantowej pembrolizumabem

Cenę leku Keytruda przyjęto na podstawie wniosku refundacyjnego, a dawkowanie na podstawie aktualnej ChPL.

#### Koszty leków stosowanych u pacjentów z przerzutami odległymi

W analizie uwzględniono terapie możliwe do zastosowania w Polsce w leczeniu zaawansowanego i nieoperacyjnego czerniaka złośliwego, tj.: ipilimumab (wyłącznie w II linii leczenia), niwolumab albo pembrolizumab (program lekowy B.59) oraz leczenie skojarzone dabrafenibem i trametynibem (program lekowy B.72) lub wemurafenibem i kobimetynibem (program lekowy B.48) w subpopulacji pacjentów z obecnością mutacji BRAF. Dawkowanie tych leków uwzględniono na podstawie ChPL.

Koszty poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu wznowy odległej oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres XI.2017-X.2018. Ze względu na obserwowaną w danych zmianę ceny niwolumabu, dla substancji tej obliczono cenę na podstawie komunikatu DGL za okres V-X.2018.

W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym uwzględniono ceny leków stosowanych w leczeniu przerzutów odległych na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 r. ważone udziałami za okres XI.2017-X.2018.

Rozkład pacjentów stosujących poszczególne terapie w pierwszej linii leczenia po wznowie uzyskano na podstawie danych NFZ za rok 2017 dotyczących liczby pacjentów w poszczególnych programach lekowych. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił także drugą linię leczenia chorych. Odsetki pacjentów stosujących poszczególne terapie w drugiej linii leczenia przyjęto zakładając, że chorzy bez mutacji BRAF zostaną przypisani do terapii ipilimumabem, a chorzy z mutacją BRAF zostaną przypisani do terapii ipilimumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem (udziały każdego z tych leków będą takie same - 33%).

W analizie podstawowej nie uwzględniono drugiej linii leczenia. Poniżej przedstawiono udziały poszczególnych schematów u chorych z przerzutowym czerniakiem.

**Tabela 24. Udziały schematów leczenia stosowanych u chorych z przerzutowym czerniakiem**

Schemat	Udział					
	BRAF-	BRAF+	Średnia*	BRAF-	BRAF+	Średnia*
	I linia leczenia			II linia leczenia**		
<b>Pembrolizumab</b>	47,2%	3,8%	27,7%	0%	33,3%	■
<b>Ipilimumab</b>	0,0%	0,0%	0,0%	100%	33,3%	■
<b>Niwolumab</b>	52,8%	4,2%	30,9%	0%	33,3%	■
<b>Wemurafenib + Kobimetynib</b>	0,0%	35,8%	16,1%	0%	0,0%	■
<b>Dabrafenib + Trametynib</b>	0,0%	56,2%	25,3%	0%	0,0%	■

\*ważony odsetkiem pacjentów z mutacją BRAF

\*\*uwzględniona wyłącznie w ramach analizy wrażliwości

#### Koszty podania leków

Uwzględniono koszt podania pembrolizumab, niwolumabu i ipilimumabu w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*, którego wycena jest identyczna jak dla świadczenia *Hospitalizacja związana z wykonaniem programu*, przy założeniu długości hospitalizacji równej 1 dzień. Koszt hospitalizacji (486,72 zł) przyjęto na podstawie Zarządzenia Nr 7/2019/DGL.

Pozostałe z uwzględnionych w analizie leków podawane są pacjentom w formie tabletek. Przyjęto więc założenie, że koszt związany z pierwszym podaniem tych leków zawiera się w koszcie kwalifikacji do leczenia i jego monitorowania, natomiast kolejne podania nie generują dodatkowych kosztów (kolejne opakowania przepisywane będą pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii).

#### Koszty kwalifikacji i diagnostyki w PL

Koszty monitorowania leczenia schematami stosowanymi po wystąpieniu przerzutów odległych choroby określono w oparciu o wycenę procedur dostępnych w ramach katalogu ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych, zgodnie z zarządzeniem Nr 7/2019/DGL.

**Tabela 25. Zestawienie kosztu diagnostyki dla wnioskowanej interwencji i dla poszczególnych schematów leczenia stosowanych w przypadku wznowy odległej**

Program lekowy	Kod	Nazwa	Roczny koszt diagnostyki [zł]
<b>Leczenie adjuwantowe</b>			
Wnioskowany program lekowy: leczenie adjuwantowe pembrolizumabem	5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3 656,96
<b>Leczenie wznowy odległej</b>			
B.59: Pembrolizumab	5.08.08.0000088	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem	3 656,96
B.59: Niwolumab			
B.59: Ipilimumab	5.08.08.0000066	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem	1 337,00
B.48: Wemurafenib+Kobimetynib	5.08.08.0000055	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skóry	4 337,00
B.72: Dabrafenib + Trametynib	5.08.08.0000080	Diagnostyka w programie leczenia czerniaka skojarzoną terapią dabrafenibem i trametyn bem	5 757,00

Do ryczałtu za diagnostykę doliczono jednorazowo koszt wykonania badania na obecność mutacji BRAF V600. Przyjęto, że koszt ten jest rozliczany w ramach świadczenia *Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych*, które wykonywane jest w ramach hospitalizacji pacjenta rozliczonej grupą JGP: *J33 średnie zabiegi skórne - hospitalizacja < 3 dni*. Powyższy koszt naliczany jest jednorazowo przed rozpoczęciem leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz w przypadku rozpoczęcia leczenia terapią pierwszej linii zaawansowanego czerniaka.

**Tabela 26. Koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600**

Kod produktu	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
5.53.01.0005001	Podstawowe badanie genetyczne w chorobach nowotworowych	648,96	1,00 zł	648,96 zł
5.51.01.0009033	Hospitalizacja – JGP J33 średnie zabiegi skórne	649,00		649,00 zł
Łączny koszt przeprowadzenia oceny obecności mutacji BRAF V600				1 297,96 zł

**Koszty monitorowania stanu zdrowia poza PL**

Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjentów po resekcji oszacowano na podstawie polskich wytycznych Rutkowski 2019 (częstość wykonywanych badań) oraz wyceny punktów dla poszczególnych procedur / świadczeń z Informatora o umowach NFZ zawartych między NFZ a świadczeniodawcami w 2018 roku.

W tabeli poniżej przedstawiono koszty monitorowania uwzględnione w modelu.

**Tabela 27. Koszt diagnostyki pacjentów poza programem lekowym**

Badania diagnostyczne (świadczenie)	1.-2. rok po resekcji		3.-5. rok po resekcji		>5. rok po resekcji		Koszt jednostkowy [zł]
	% pacjentów	Liczba procedur w roku	% pacjentów	Liczba procedur w roku	% pacjentów	Liczba procedur w roku	
Badanie przedmiotowe i podmiotowe, badania laboratoryjne (W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu)	100%	4,00*	100%	2,67^	100%	1,00^^	70,03
RTG, USG (W12 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu)	100%	4,00*	100%	2,67^	100%	1,00^^	130,37
TK (jedna z 10 procedur)	100%	2,00**	0%	-	0%	-	375,72
MRI (jedna z 3 procedur)	39% <sup>c</sup>	1,00***	0% <sup>^^</sup>	-	0%	-	613,64

Badania diagnostyczne (świadczenie)	1.-2. rok po resekcji		3.-5. rok po resekcji		>5. rok po resekcji		Koszt jednostkowy [zł]
	% pacjentów	Liczba procedur w roku	% pacjentów	Liczba procedur w roku	% pacjentów	Liczba procedur w roku	
<b>Koszt tygodniowy [zł]</b>							
Monitorowanie pacjentów	34,34		10,28		3,85		-

\*co 3 miesiące;

\*\*co 6 miesięcy;

\*\*\*raz w roku, tylko u pacjentów w stadium IIIC/IIID (8. edycja klasyfikacji AJCC), 39% to odsetek chorych w stadium IIIC w badaniu KEYNOTE-054 (w którym pacjenci byli ocenieni wg 7. edycji klasyfikacji AJCC);

^co 3-6 miesięcy (średnio 2,67 rocznie);

^^raz na rok;

^^^ze względu na strukturę obliczeń w modelu koszt badania MRI naliczany tylko przez pierwsze 2 lata, pomimo że wytyczne rekomendują wykonywanie badania również w trzecim roku

#### Koszty monitorowania stanu zdrowia po wznowie miejscowej

Dla stanu zdrowia LR (wznowa miejscowa) przyjęto, że koszt monitorowania leczenia jest taki sam jak dla stanu RF w okresie pierwszych dwóch lat (34,34 zł/tydzień).

Powyższe koszty przypisane są w modelu wszystkim pacjentom w ramieniu obserwacji do momentu wystąpienia przerzutów odległych oraz pacjentom przypisanym do interwencji PEMBR, którzy zakończyli leczenie ale nie wystąpiły u nich przerzuty odległe.

#### Koszty monitorowania stanu zdrowia po progresji

Przyjęto, że stan zdrowia pacjentów znajdujących się w stanie zdrowia *przerzuty odległe*, u których wyczerpano możliwości leczenia, monitorowany jest w ramach wizyt ambulatoryjnych (co 2 tygodnie, łącznie 26 wizyt w ciągu roku). Przyjęto założenie, że podczas tych wizyt wykonywane będą badania przedmiotowe oraz podmiotowe oraz badania morfologii i biochemii krwi – a więc koszt pojedynczej wizyty zostanie rozliczony w ramach wizyt specjalistycznej W12.

Oszacowany tygodniowy koszt monitorowania pacjentów po progresji (bez możliwości leczenia) to 32,50 zł.

#### Koszt leczenia wznowy miejscowej

Sposób postępowania z pacjentami w momencie wystąpienia wznowy miejscowej czerniaka oszacowano na podstawie badania KEYNOTE-054. Zgodnie z tymi danymi:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Koszty powyższych zabiegów wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016). W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup. Po uwzględnieniu odsetka pacjentów zakwalifikowanych do poszczególnych sposobów postępowania średni koszt leczenia wznowy miejscowej oszacowano na [redacted].

#### Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono koszt uwzględnionych w modelu zdarzeń niepożądanych wraz ze wskazaniem sposobu oszacowania tego kosztu.

**Tabela 28. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnione w analizie**

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ	Sposób oszacowania
Biegunka	2 984,34 zł	Koszty leczenia zostały zaczerpnięte z publikacji Ługowska 2012, w której omówiono koszty leczenia zaawansowanego czerniaka w Polsce, skorygowane o wartość wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI, ang. Consumer Product Index) za lata 2013-2017
Ból stawów (artralgia)	490,35 zł	
Nadczynność tarczycy	1 974,39 zł	Wyznaczono w oparciu o średnią wartość hospitalizacji raportowaną w ramach statystyk JGP (dane za rok 2016). W przypadku, gdy do rozliczenia hospitalizacji przyjęto więcej niż
Duszność	1 507,68 zł	

Zdarzenie niepożądane	Koszt NFZ	Sposób oszacowania
Wysypka	1 077,35 zł	jedną grupę JGP, wyznaczono średni koszt ważony liczbą hospitalizacji poszczególnych grup.
Zmęczenie	35,56 zł	Przyjęto, iż pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu (wycena na podstawie Zarządzenia nr 64/2018/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 29 czerwca 2018 r.)
<b>Średni koszt leczenia zdarzeń niepożądanych</b>		
w ramieniu pembrolizumabu		35,58 zł
w ramieniu obserwacji		19,96 zł

#### Koszty opieki terminalnej

Naliczany jest u pacjentów, u których w danym cyklu wystąpił zgon ze stanu *przerzuty odległe*. Założono, że opieka terminalna trwa 1 miesiąc.

Koszt oszacowano na podstawie wyceny osobodnia na oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym oraz osobodnia w hospicjum domowym uzyskanymi z Informatora o umowach NFZ zawartych między NFZ a świadczeniodawcami w 2018 roku. Średnią wartość punktu wyznaczono jako średnią ważoną, gdzie jako wagi uwzględniono wielkości poszczególnych kontraktów

Średni koszt opieki terminalnej ważony sumaryczną liczbą udzielonych świadczeń wynosi 6 538,97 zł

#### Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy przeprowadzono przegląd systematyczny badań w celu oszacowania wartości użyteczności dla stanów zdrowia w modelu. Ostatecznie w modelu uwzględniono użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania Keynote-054 (uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D) z uwzględnieniem polskich norm użyteczności. W ramach analizy wrażliwości testowano użyteczności stanów zdrowia na podstawie innych źródeł danych, tj. badania Keynote-054 z wykorzystaniem brytyjskich norm użyteczności oraz na podstawie publikacji Middleton 2017.

Wartości użyteczności przyjęte w modelu dla poszczególnych stanów przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w AE wnioskodawcy**

Stan zdrowia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości
	(Keynote-054, polskie normy użyteczności)	(Keynote-054, brytyjskie normy użyteczności)	Middleton 2017
RF			0,8400
LR			0,7030
DM przed progresją			0,7030
DM po progresji			0,5810

Skróty: RF – brak nawrotu / wolny od choroby (ang. *recurrence free*), LR – wznowa miejscowa (ang. *locoregional recurrence*), DM – przerzuty odległe (ang. *distant metastases*),

Dodatkowo w modelu uwzględniono spadek użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych obliczony na podstawie Keynote-054 z uwzględnieniem polskich norm użyteczności           .

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej (pembrolizum vs terapia standardowa, perspektywa NFZ)

Parametr	[redacted]		[redacted]	
	PEM	Obserwacja	PEM	Obserwacja
Koszt leczenia [zł]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [zł]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	[redacted]
ICUR [zł/QALY]	[redacted]		[redacted]	

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej 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 [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto zarówno w wariancie z RSS jak i w wariancie bez RSS.

W związku z brakiem refundowanych technologii medycznych w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka i jednoczesnym wykazaniem w AKL wyższej skuteczności pembrolizumab nad terapią standardową (obserwacja) w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości:

Testowane parametry wraz z ich wpływem na wydatki zostały przedstawione w tabeli poniżej. Pogrubieniem oznaczono wartości ICUR przekraczające aktualny próg opłacalności (139 953 zł/QALY).

Zgodnie z wynikami podanymi przez wnioskodawcę największy wzrost współczynnika ICUR w stosunku do wartości podstawowej otrzymano w wyniku przyjęcia horyzontu czasowego analizy bliskiego czasowi obserwacji w badaniu klinicznym, tj. 2 lata (ICUR równy [redacted]). Najmniejszą wartość ICUR odnotowano w przypadku przyjęcia efektywności PEM vs obserwacja przy założeniu proporcjonalnego hazardu i zmiennego efektu w czasie ([redacted]).

W większości wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości z uwzględnieniem RSS [redacted]

<sup>3</sup> 139 953 zł/QALY

Tabela 31. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości (pembrolizum vs terapia standardowa, perspektywa NFZ)

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [zł/QALY]	
Podstawowy	-	-		
1a	Horyzont czasowy (dożywni)	2 lata		
1b		7 lat		
2	Dyskontowanie (5% koszty, 3,5% efekty zdrowotne)	0% dla kosztów i efektów zdrowotnych		
3a	Efektywność, PEMBR vs strategia oczekiwania, krzywe parametryczne (niezależnie dla obu ramion)	Model proporcjonalnego hazardu, stały efekt w czasie		
3b		Model proporcjonalnego hazardu, zmienny efekt w czasie		
4	Leczenie w stanie przerzuty odległe (tylko I linia)	I i II linia		
5a	Użyteczność stanów zdrowia (KEYNOTE-054, polskie normy)	KEYNOTE-054, normy UK		
5b		Middleton 2017		
6	Użyteczność vs charakterystyka populacji (wiek, płeć) (nieuwzględniona)	Uwzględniona na podstawie algorytmu Ara 2010		
7	Ceny jednostkowe leków stosowanych u pacjentów z przerzutami	Na podstawie wykazu leków refundowanych		

**Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości:**

Na podstawie wyników analizy probabilistycznej (1000 symulacji) w wariancie z RSS można stwierdzić, że prawdopodobieństwo, że stosowanie pembrolizumabu w miejsce komparatora (obserwacja) wiązać się będzie z ryzykiem osiągnięcia gorszych efektów klinicznych wynosi [redacted]. Prawdopodobieństwo, że stosowanie technologii wnioskowanej wiązać się będzie z kosztami wyższymi od komparatora wynosi [redacted].

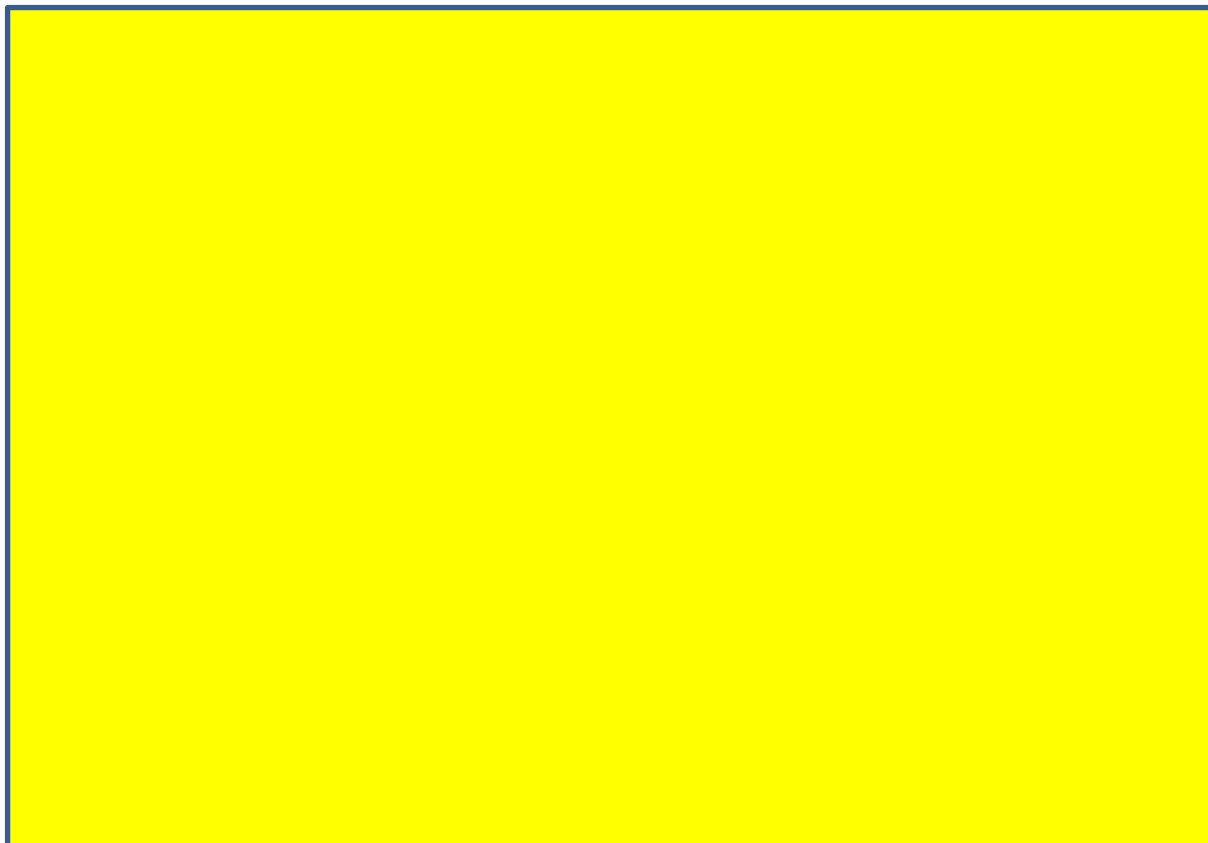
Oszacowane na podstawie probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności technologia wnioskowana będzie użyteczna kosztowo (tj. wyniki znajdą się poniżej krzywej opłacalności kosztowej) wynosi ok. [redacted].

Przeprowadzona analiza wykazała również, że oceniana technologia jest mniej skuteczna i droższa (zdominowana) w ok. [redacted] wyników (II ćwiartka) oraz bardziej skuteczna i tańsza (dominująca-IV ćwiartka) w ok. [redacted] wyników.

Poniżej przedstawiono wykres punktowy.



## Rysunek 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wnioskodawcy dla wariantu z RSS z perspektywy NFZ



## 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	W analizie przyjęto jako komparator terapię standardową (obserwację), co należy uznać za zasadne. Jednak z uwagi na niedawne pozytywne rekomendacje Prezesa AOTMiT dla wniosków refundacyjnych dla leku Opdivo we wskazaniu obejmującym wnioskowane oraz leków Tafinlar i Mekinist we wskazaniu: czerniak skóry z obecnością mutacji BRAF V600 w stopniu zaawansowania III po radykalnej resekcji (ICD-10: C43) (leczenie adjuwantowe), w opinii Agencji zasadne byłoby uwzględnienie tych technologii jako komparatorów dodatkowych.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną (tożsamą z perspektywą płatnika).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto dożywni horyzont czasowy.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
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 z Wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów użyteczności w porównaniu z terapią standardową (obserwacją) jest zasadny ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad placebo w zakresie wydłużenia czasu bez nawrotu choroby.

Weryfikowana analiza opiera się na tym samym modelu ekonomicznym, który był oceniany w NICE w 2018 roku. Dostosowano go do warunków polskich w zakresie danych wejściowych takich jak tablice trwania życia, sposób leczenia w stanie *przerzuty odległe*, normy wykorzystane do przeliczenia użyteczności stanów zdrowia, uwzględnienia spadku użyteczności dla zdarzeń niepożądanych, uwzględnienia zmiany użyteczności w związku ze zmianą charakterystyki symulowanej kohorty i uwzględnienia korekty połowy cyklu. Komitet NICE ocenił, że struktura modelu jest akceptowalna i odpowiednia do oszacowania kosztowej efektywności adjuwantowego leczenia pembrolizumabem w porównaniu do obserwacji. Również w opinii analityków Agencji struktura modelu jest akceptowalna, nie mniej jednak należy zwrócić uwagę na pewne ograniczenia modelu, które omówiono poniżej.

W modelu założono, że w przypadku wystąpienia przerzutów odległych choroby pacjenci, zarówno w ramieniu interwencji ocenianej jak i komparatora, będą mogli otrzymać dalsze leczenie finansowane obecnie w ramach dostępnych programów lekowych (B.48, B.59, B.72). Zgodnie z aktualną treścią programów lekowych terapie skojarzone inhibitorami BRAF i MEK będą mogły zostać zastosowane wyłącznie u pacjentów z potwierdzoną obecnością mutacji BRAF, a program lekowy B.59 uniemożliwia zastosowania leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem po wcześniejszym stosowaniu przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 i jednocześnie umożliwia stosowanie ipilimumabu wyłącznie w drugiej linii leczenia. Wnioskodawca w analizie przyjął założenie o konieczności wprowadzenia zmian w aktualnym programie lekowym (B.59) leczenia zaawansowanego czerniaka, tak aby umożliwiał leczenie systemowe po wznowie czerniaka u pacjentów bez obecności mutacji BRAF. W opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, założenie o wprowadzeniu zmian w obecnym PL B.59 jest zasadne klinicznie, zatem analitycy uznali podejście wnioskodawcy jako akceptowalne.

Jednocześnie w analizie podstawowej wnioskodawca założył, że u pacjentów po wystąpieniu wznowy odległej stosowana jest wyłącznie jedna linia leczenia. Bliższe rzeczywistej praktyce klinicznej wydaje się być założenie o dwóch liniach leczenia stosowanych po wystąpieniu u pacjentów wznowy odległej. Wnioskodawca testował założenie o 2 liniach leczenia po wystąpieniu wznowy w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Analiza wykazała, że uwzględnienie tylko jednej linii leczenia jest założeniem konserwatywnym, które podnosi wynik ICUR o około 2% w wariancie bez RSS i o około 13% w wariancie z RSS w stosunku do wyniku analizy uwzględniającej 2 linie leczenia po wznowie odległej.

Wybór dożywnego horyzontu czasowego należy uznać za właściwy, ponieważ z powodu występowania wznow choroby koszty terapii mogą być ponoszone do końca życia pacjenta. W związku z brakiem danych długookresowych, oszacowania w dożywnym horyzoncie czasowym są jednak obarczone niepewnością. Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości, w której dokonał oszacowań dla 2-letniego i 7-letniego horyzontu czasowego, który jest bliższy okresowi obserwacji w badaniach klinicznych. Przyjęcie krótszego horyzontu analizy powoduje znaczny wzrost ICUR i [redacted] przy horyzoncie 2-letnim i 7-letnim bez RSS.

Z uwagi na wydane w 2019 roku pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji i Rady Przejrzystości dla leku Opdivo (niwolumab) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po całkowitej resekcji i dla terapii skojarzonej Tafinlar i Mekinist (dabrafenib i trametynib) w subpopulacji pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF w opinii

analityków Agencji zasadne byłoby również uwzględnienie niwolumabu i terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jako komparatorów dodatkowych. Co więcej, terapie te uzyskały pozytywne opinie Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Można więc przyjąć, że stanowią aktualnie praktykę kliniczną w Polsce u pewnego odsetka chorych. Powyższa sugestia Agencji skierowana w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych nie została uwzględniona przez wnioskodawcę. W związku z powyższym, w ramach obliczeń własnych (rozdział 5.3.3.) analitycy Agencji przedstawili porównanie kosztów pembrolizumab z komparatorami dodatkowymi.

W analizie nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych dla schematów stosowanych u pacjentów po przejściu do stanu *przerzuty odległe*. Biorąc pod uwagę przedstawione dane dotyczące prawdopodobieństw przejść (szybsza progresja w ramieniu komparatora i więcej pacjentów przechodzących na kolejne linie leczenia), jest to podejście konserwatywne.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu do obserwacji uwzględniono przede wszystkim na podstawie danych z badania Keynote-054. W ramach AKL oceniono, że badanie to charakteryzuje się wysoką jakością (niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich domenach ocenianych wg Cochrane Collaboration). Na obecnym etapie trwania badania nie dostarcza ono jednak dowodów na wydłużenie przeżycia pacjentów po resekcji czerniaka w III stadium zaawansowania. W badaniu Keynote-054 raportowano niewielką liczbę przejść ze stanu *wznowa miejscowa*, w związku z czym prawdopodobieństwo przejścia ze stanu *wznowa miejscowa* do stanu *przerzuty odległe* oszacowano w oparciu o analizę danych pacjenckich z bazy danych Flatiron, a prawdopodobieństwo przejścia ze stanu LR do stanu zgon oszacowano w oparciu o dane z badania Keynote-054, mimo ograniczeń z jakimi może się to wiązać. Również a raporcie NICE 2018 zwracano uwagę, że dane dotyczące przerzutów odległych i przeżycia całkowitego są niedojrzałe, co ogranicza wiarygodność analizy.

Koszty poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu wznowy odległej oszacowano na podstawie komunikatów DGL za okres XI.2017-X.2018 lub za okres V-X.2018 (dla niwolumabu). W trakcie weryfikacji modelu dostępne były nowsze dane DGL za okres X.2018-III.2019, jednak ceny w nich zawarte są bardzo zbliżone do cen uwzględnionych w modelu wnioskodawcy. ICUR po uwzględnieniu cen z DGL za okres X.2018-III.2019 wynosi [redacted] i nie zmienia wnioskowania z analizy.

Ze względu na brak wiarygodnych danych, wnioskodawca przyjął, że pacjenci z mutacją BRAF zostaną w drugiej linii leczenia zaawansowanego czerniaka przypisani do terapii ipilimumabem, niwolumabem lub pembrolizumabem, a udziały każdego z tych leków będą takie same (po 33%). Analitycy zwracają uwagę, że biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy medycznej i wytyczne kliniczne wydaje się, że większy odsetek pacjentów będzie stosował przeciwciała monoklonalne anty-PD1 niż ipilimumab, jednak założenie to nie powinno mieć znaczącego wpływu na wnioskowanie z analizy.

Wnioskodawca wskazał, że ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie sposobu postępowania z pacjentami w momencie wystąpienia wznowy miejscowej przyjęto na podstawie danych z badania KEYNOTE-054, podczas gdy w polskiej praktyce klinicznej sposób postępowania z pacjentem, a tym samym koszt leczenia, może być inny. Nie zidentyfikowano jednak bardziej wiarygodnego źródła danych dotyczącego sposobu postępowania z pacjentami po wznowie. W analizie przyjęto, że u pacjentów ze wznową wykonywane są: [redacted]

Ograniczenie analizy stanowi fakt uwzględnienia kosztów rezonansu magnetycznego (w ramach diagnostyki w stanie zdrowia *bez przerzutów* tylko przez pierwsze 2 lata, pomimo że wytyczne rekomendują wykonywanie badania również w trzecim roku. Ograniczenie to dotyczy jednak wyłącznie ramienia komparatora (monitorowanie poza PL). Jest to więc założenie konserwatywne, zawyżające potencjalnie ICUR.

Pewnym ograniczeniem jest również brak uwzględnienia w analizie kosztu podania leków doustnych, ponieważ w praktyce mogą być konieczne dodatkowe wizyty związane z wydaniem leku w ramach programu. W związku z tym, że w ramieniu pembrolizumabu mniej pacjentów będzie leczonych po wystąpieniu wznowy odległej, leczenie doustne (DAB+TRAM i KOB+WEM) dotyczy wyłącznie subpopulacji BRAF+, a koszt takiej wizyty wynosi 108 zł maksymalnie kilka razy do roku, potencjalne niedoszacowanie kosztu jest większe w ramieniu obserwacji, co jest podejściem konserwatywnym.

Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej są [redacted] niż uwzględniono w modelu oceniającym skuteczność terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem w leczeniu adjuwantowym po resekcji

czerniaka,

. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie podstawowej są jednocześnie bardzo zbliżone do użyteczności uwzględnionych w modelu oceniającym skuteczność niwolumabu w leczeniu adjuwantowym po resekcji czerniaka, przy czym model dla niwolumabu ma inną strukturę niż aktualnie oceniany (brak rozróżnienia na wznowę miejscową, odległą przed progresją i odległą po progresji), dlatego ich porównywanie jest utrudnione.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował przeprowadzenie walidacji wewnętrznej modelu w zakresie sprawdzenia wykorzystanych formuł obliczeniowych, przeanalizowania wyników symulacji oraz testowania scenariuszy skrajnych wartości parametrów. Przeprowadzona przez wnioskodawcę korekta dokonanych na potrzeby dostosowania modelu zmian nie wykazała błędów, jednak w toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych modelu analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w makrze wykorzystanym do obliczenia probabilistycznej analizy wrażliwości. Ze względu na złożoną strukturę modelu i długi czas potrzebny na obliczenie wyników PSA analitycy nie byli w stanie skorygować tego błędu.

Wnioskodawca przeprowadził również walidację konwergencji poprzez wyszukanie innych analiz ekonomicznych, dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł analizę NICE 2018. W celu dokonania walidacji wyników pomiędzy analizami zmodyfikowano dane wejściowe dla czterech z sześciu różniących oba modele parametrów (za wyjątkiem tablic trwania życia i schematów leczenia stosowanych po progresji).

Wnioskodawca odnalazł również analizy NICE oceniające dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem dla chorych z mutacją BRAF i niwolumab w monoterapii. W modelu ocenianym przez NICE dla DAB+TRAM struktura była podobna do aktualnie ocenianej, jednak analiza oparta była na odmiennych danych wejściowych. Wyniki odnalezionej analizy wskazywały, że w dożywotnim horyzoncie czasowym zastosowanie strategii obserwacji przyniesie dla pacjenta 9,99 LY oraz 7,66 QALY i były niż w niniejszej analizie ( ).

W drugiej z odnalezionych dodatkowo analiz niwolumab porównano względem obserwacji chorych, wykorzystując dane dotyczące skuteczności z porównania pośredniego, jednak model charakteryzował się inną strukturą niż obecnie oceniany, dlatego w procesie walidacji odstąpiono od porównywania wyników niniejszej analizy względem odnalezionej analizy dla niwolumabu.

Wnioskodawca nie odnalazł badań obserwacyjnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu w terapii uzupełniającej po resekcji czerniaka w stadium III zaawansowania. Zwalidowano natomiast estymowane krzywe przeżycia dla obserwacji chorych na podstawie badania Eggermont 2016, w którym porównano wyniki pacjentów z czerniakiem w stadium zaawansowania III otrzymujących ipilimumab lub placebo, a także na podstawie randomizowanego badania Hauschild 2018 porównującego skuteczność terapii DAB+TRAM i placebo w populacji pacjentów z czerniakiem w stopniu III oraz z mutacją BRAF. Estymowane odsetki pacjentów z grupy obserwacji, u których wystąpi wznowa miejscowa lub przerzuty odległe w 5-letnim okresie są niższe w porównaniu do odsetków z badania Hauschild 2018 i wyższe w porównaniu do odsetków z badania Eggermont 2016, co wnioskodawca wyjaśnia możliwą inną charakterystyką pacjentów włączonych do obu ww. badań. Szczegółowe zestawienie porównywanych odsetków przedstawiono w rozdziale 8.3 AE wnioskodawcy (str. 103-104).

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż zdaniem analityków Agencji zarówno niwolumab jak i terapia skojarzona dabrafenibem i trametynibem powinny zostać uznane za komparatory dla wnioskowanej interwencji, poniżej przedstawiono porównanie kosztów stosowania terapii pembrolizumabem z kosztami stosowania niwolumabu i terapii DAB+TRAM (tylko dla populacji BRAF+) w analizowanym wskazaniu. Należy zaznaczyć, że porównanie to nie ma charakteru analizy minimalizacji kosztów, ponieważ nie wykonano porównania wnioskowanej interwencji z komparatorami dodatkowymi w ramach analizy klinicznej, a odnalezione w trakcie weryfikacji AKL abstrakty konferencyjne Koruth 2019 i Toor 2019, zawierające wyniki metaanaliz sieciowych danych z badań RCT dotyczących leczenia adjuwantowego pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka skóry, wskazują na możliwe różnice w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pembrolizumabu oraz niwolumabu i terapii DAB+TRA w tym wskazaniu.

Zastosowano horyzont analizy wynoszący 12 miesięcy [REDACTED]

Zgodnie z ChPL Opdivo zalecana dawka niwolumabu w leczeniu uzupełniającym czerniaka, po całkowitej resekcji wynosi 3 mg/kg masy ciała podawane dożylnie co 2 tygodnie. Średnią masę ciała pacjenta przyjęto na podstawie badania Keynote 066 (masa ciała u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych) – [REDACTED] kg.

Zgodnie ChPL Tafinlar zalecana dawka dabrafenibu, stosowanego w skojarzeniu z trametynibem, wynosi 150 mg (dwie kapsułki po 75 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg). Zgodnie z ChPL Mekinist zalecana dawka trametynibu, stosowanego w skojarzeniu z dabrafenibem, wynosi 2 mg raz na dobę.

W obliczeniach Agencji uwzględniono jedynie koszty leków oraz koszty podań. Nie uwzględniono kosztów diagnostyki i monitorowania, ponieważ jest to koszt nieróżniący terapie PEM vs NIWO [REDACTED]

Koszty analizowanych terapii porównano z perspektywy NFZ, która z uwagi na dostęp leków w programach lekowych (kategoria odpłatności: "bezpłatny") jest tożsama z perspektywą wspólną NFZ i pacjenta.

Analizę kosztową sporządzono w trzech wariantach. W pierwszym porównano koszty leków bez RSS bazując na cenach z Obwieszczenia MZ aktualnego na 1 lipca 2019 r., a w drugim koszty leków oszacowano na podstawie danych sprzedażowych z aktualnego komunikatu DGL (za okres X.2019-III.2019 r.). Dodatkowo porównano koszt leków uwzględniając propozycje RSS zawarte we wnioskach refundacyjnych dla leków Opdivo (niwolumab) i terapii skojarzonej Tafinlar (dabrafenib) i Mekinist (trametynib).

Niwolumab jest dostępny w dwóch postaciach: koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10 mg/ml w fiolce o objętości 4 ml oraz w fiolce o objętości 10 ml. [REDACTED]

Dodatkowo w analizie uwzględniono koszty podań leków podawanych dożylnie (niwolumabu i pembrolizumabu). Przyjęto, że leki te będą podawane w ramach hospitalizacji jednodniowej związanej z wykonaniem programu. Koszt podania oszacowano na 486,72 zł (Załącznik 1k Zarządzenia Prezesa NFZ 7/2019/DGL). Założono, że leki podawane doustnie będą wydawane pacjentom w trakcie wizyt kontrolnych związanych z monitorowaniem terapii. Należy jednak pamiętać, że jest to założenie upraszczające i mogące powodować niedoszacowanie kosztów terapii DAB+TRAM, ponieważ w praktyce mogą być konieczne dodatkowe wizyty związane z wydaniem leku w ramach programu. Ponieważ koszt takiej wizyty wynosi 108 zł uznano, że uwzględnienie tego kosztu nie zmieni wniosku dotyczącego porównania cen.

W obliczeniach założono, że stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) będzie wynosił 100%.

Wyniki obliczeń analityków Agencji przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Wyniki dodatkowego porównania kosztowego Agencji w perspektywie 1 roku (12 mies.)

Lek	Koszty leków [zł]	Liczba podań w roku	Koszty podań [zł]	Koszty łączne [zł]	PEM vs komparator
<b>Wariant bez RSS</b>					
Keytruda (pembrolizumab)	████████	█	████████	████████	-
Opdivo (niwolumab)	████████	█	████████	████████	████████
Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib)	████████	████	█	████████	████████
<b>Wariant z RSS (na podstawie DGL za okres X.2018-III.2019)</b>					
Keytruda (pembrolizumab)	████████	█	████████	████████	-
Opdivo (niwolumab)	████████	█	████████	████████	████████
Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib)	████████	████	█	████████	████████
<b>Wariant z RSS (na podstawie cen z wniosków refundacyjnych)</b>					
Keytruda (pembrolizumab)	████████	█	████████	████████	-
Opdivo (niwolumab)	████████	█	████████	████████	████████
Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib)	████████	████	█	████████	████████

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, w przypadku wariantu nieuwzględniającego RSS, roczny koszt stosowania terapii lekiem Keytruda (pembrolizumab) w analizowanym wskazaniu wyniesie ok. ██████████. Analogiczne koszty dla terapii lekami Opdivo (niwolumab) i terapii skojarzonej produktami Tafinlar (dabrafenib) + Mekinist (tramety nib) oszacowano odpowiednio na ██████████ i ok. ██████████.

W wariantcie uwzględniającym RSS roczny koszt stosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu oszacowano na ██████████. Analogiczne koszty dla terapii niwolumabem i terapii skojarzonej produktami dabrafenibem + tramety nibem oszacowano odpowiednio na ok. ██████████.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) stosowanego w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka skóry względem aktualnie stosowanej praktyki klinicznej (obserwacji).

Największy wzrost współczynnika ICUR w stosunku do wartości podstawowej otrzymano w wyniku przyjęcia horyzontu czasowego analizy wynoszącego 2 lata (ICUR równy ██████████), a najmniejszy w przypadku przyjęcia efektywności PEM vs obserwacja przy założeniu proporcjonalnego hazardu i zmiennego efektu w czasie (████████). Zgodnie z PSA, prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności PEM w wariantcie z RSS będzie opłacalny kosztowo wynosi ok. ██████████.

Największe ograniczenie analizy dotyczy konieczności modelowania danych dotyczących wystąpienia przerzutów odległych i przeżycia pacjentów w dożywotnym horyzoncie podczas gdy dane z badania Keynote-054 w tym zakresie nie są dojrzałe.

Ograniczenie analizy stanowi również przyjęcie założenia, że w przypadku wystąpienia przerzutów odległych choroby pacjenci z ramienia pembrolizumab będą mogli otrzymać dalsze leczenie finansowane obecnie w ramach dostępnych programów lekowych (B.48, B.59, B.72), co zgodnie z aktualną treścią programów lekowych nie będzie możliwe w przypadku pacjentów bez mutacji BRAF. W opinii wnioskodawcy i ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, założenie o wprowadzeniu zmian w obecnym PL B.59 jest zasadne klinicznie, zatem analitycy uznali podejście wnioskodawcy jako akceptowalne. Jednocześnie w analizie podstawowej

wnioskodawca założył, że u pacjentów po wystąpieniu wznowy odległej stosowana jest wyłącznie jedna linia leczenia, przy czym bliższe rzeczywistej praktyce klinicznej wydaje się być założenie o dwóch liniach leczenia stosowanych po wystąpieniu u pacjentów wznowy odległej. Przyjęte przez wnioskodawcę założenie o jednej linii leczenia ma charakter konserwatywny.

Wybór komparatora – braku leczenia (obserwacji) uznano za prawidłowy, jednak zdaniem analityków Agencji zasadne byłoby również uwzględnienie niwolumabu i terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem jako komparatorów dodatkowych. W ramach obliczeń własnych Agencji, w celach poglądowych, porównano koszty stosowania wnioskowanej technologii z kosztami stosowania leków Opdivo oraz Tafinlar i Mekinist w horyzoncie rocznym. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków i koszty podania leków przyjmowanych dożylnie. Koszt stosowania wnioskowanej technologii

Obliczenia te charakteryzowały się jednak pewnymi ograniczeniami, tj. nie uwzględniono kosztów monitorowania i diagnostyki w programach lekowych oraz kosztu wizyt związanych z wydaniem leku doustnego w ramach programu a także uwzględniono stopień przestrzegania zaleceń lekarskich (compliance) na poziomie 100%.

## 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 jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, w ramach rozszerzenia dostępności istniejącego programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ). Perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta) pominięto ze względu na brak kosztów ponoszonych przez pacjenta.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2020-2021), który zdaniem wnioskodawcy jest wystarczający do ustalenia stanu równowagi na rynku i osiągnięcia stabilnej wielkości sprzedaży.

##### Populacja

Dorośli pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący, w którym stosowaną praktyką kliniczną we wnioskowanym wskazaniu jest obserwacja pacjenta, ze scenariuszem nowym zakładającym finansowanie wnioskowanej technologii w ramach analizowanego programu lekowego.

Ponadto w AWB w scenariuszu nowym przyjęto założenie o możliwości leczenia pacjentów pembrolizumabem, niwolumabem oraz inhibitorami BRAF+MEK (DAB+TRA lub WEM+KOB) po wystąpieniu przerzutów odległych (progresji choroby). Ponieważ obecne zapisy programu lekowego B.59 nie umożliwiają zastosowania leczenia PEM lub NIWO po wcześniejszym leczeniu za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1, wnioskodawca założył, że w przypadku rozpoczęcie refundacji PEM w ramach terapii adjuwantowej, zapisy te będą musiały zostać zmienione.

##### Struktura i zmiana w rynku

Założono, że w przypadku refundacji produktu leczniczego Keytruda we wnioskowanym wskazaniu do programu lekowego wejdzie 75% pacjentów z populacji docelowej w 1. roku i 100% w 2. roku analizy. Przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie nowej technologii osiągnięte zostanie na koniec każdego roku przy liniowym wzroście w ciągu danego roku. Takie założenie uzasadniono przesunięciami czasowymi związanymi z wdrażaniem nowego programu. W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca testował scenariusz, w którym rozpowszechnienie PEM dla danego roku zostanie osiągnięte na jego początku i pozostanie stałe przez cały rok.

Szczegółowy opis RSS znajduje się w rozdziale 3.1.2.1.



## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Analizowana populacja docelowa to dorośli pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w III stopniu zaawansowania, spełniający kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego.

Wnioskodawca w celu oszacowania liczby pacjentów z rozpoznaniem czerniaka skóry w latach objętych horyzontem analizy (tj 2020-2021), posłużył się danymi dotyczącymi liczby rozpoznań czerniaka skóry z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2016, do których dopasował trend liniowy otrzymując prognozę na kolejne lata. Ponieważ w KRN dane prezentowane są w 5-letnich przedziałach wiekowych jako populację osób dorosłych przyjęto przedział chorych od 15 r. ż.

Następnie wg publikacji Ługowska 2012 oszacowano odsetek diagnozowanych pacjentów w I i II stadium (70%), III stadium (25%) oraz IV stadium (5%) zaawansowania nowotworu. Publikacja Ługowska 2012 posłużyła również do określenia odsetka pacjentów w III stadium, u których wykonuje się całkowitą resekcję czerniaka (10%).

Przyjęto także, że u części pacjentów w I i II stadium wystąpi progresja do stadium III. Na podstawie wytycznych klinicznych przyjęto, że będzie to część pacjentów w I i II stadium zaawansowania, u których w momencie diagnozy wykonano biopsję węzłów wartowniczych. Ich odsetek (57,69%) oszacowano na podstawie badania Donizy 2015, a następnie pomnożono przez odsetek pacjentów (19,95%), u których w wyniku biopsji stwierdzono przerzuty do węzłów wartowniczych (obliczony jako średni ważony liczbą pacjentów odsetek na podstawie odnalezionych badań klinicznych: Donizy 2015, Nejc 2005, Nowecki 2003, Rutkowski 2015).

Suma pacjentów w III stadium po resekcji czerniaka oraz pacjentów w I i II stadium z progresją do stadium III wyznaczyła docelową populację pacjentów, u których możliwe byłoby zastosowanie wnioskowanej technologii (513 w I roku i 528 w II roku analizy). Ze względu na brak obecnie refundowanych opcji terapeutycznych we wnioskowanym wskazaniu przyjęto, że docelowo PEM zdobędzie 100% udział w rynku. Natomiast, ponieważ będzie to wymagało wprowadzenia nowych standardów leczenia w szpitalach, w scenariuszu podstawowym założono, że pacjenci będą włączani do PL stopniowo (wzrost liniowy), a pełny udział Keytruda osiągnie na koniec 2 roku analizy (na koniec I roku będzie to 75%).

W ramach analizy wrażliwości, wnioskodawca testował przyjęcie scenariusza, w którym rozpowszechnienie PEM dla danego roku zostanie osiągnięte na jego początku i pozostanie stałe przez cały rok, czyli 75% chorych leczonych będzie przez cały I rok i 100% przez cały II rok obowiązywania refundacji.

Dodatkowo, w scenariuszu podstawowym przyjęto arbitralnie, że na początku I i II roku analizy część pacjentów z oszacowanej populacji docelowej rozpocznie leczenie już od pierwszego dnia (196 pacjentów w I roku i 458 pacjentów w II roku analizy).

### Koszty

W ramach AWB uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt pembrolizumabu;
- koszt leczenia w przypadku wystąpienia przerzutów odległych;
- koszt leczenia wznowy miejscowej;
- koszt leczenia działań niepożądanych i opieki terminalnej;
- koszty monitorowania;
- koszty kwalifikacji i diagnostyki.

Wszystkie koszty przyjęto analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Szczegółowy opis znajduje się w rozdziale 5.1.2 AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	513	528
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	383*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	385	528

\* 355 pacjentów leczonych w ramach PL B.59 „Leczenie czerniaka skóry pembrolizumabem (ICD-10 C43)” + 8 pacjentów pediatrycznych, we wskazaniu „rozsznana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego” + ok. 20 pacjentów w ramach PL B.6 "Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc" (dane wnioskodawcy)

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla terapii pembrolizumabem (Keytruda) wskazują, że w scenariuszu podstawowym, uwzględniającym RSS, wydatki inkrementalne płatnika publicznego wyniosą [redacted]. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki NFZ [redacted].

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [mln zł]		Wariant z RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe*	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

\* do kosztów pozostałych zaliczono koszty: podania leku, monitorowania stanu zdrowia, leczenia wznowy miejscowej, leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia pacjentów z przerzutami odległymi, opieki terminalnej

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

Tabela 36. 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	Wyjaśniono założenia dotyczące przyjęcia liczebności populacji docelowej. Akceptowalne jest również założenie, że duża część pacjentów zostanie włączona do PL już 1 dnia, ale nie uzasadniono dlaczego będzie to akurat 196 chorych. Wnioskodawca określił tę wartość jako przyjętą arbitralnie.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Przyjęto 2 letni horyzont czasowy. Natomiast w ramach scenariusza podstawowego nie uwzględniono 100% udziału PEM w rynku w co najmniej jednym roku analizy.
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Analitycy zgadzają się, że z założeniem niepełnego wysycenia rynku w I roku analizy, jednak nie uzasadniono przyjęcia udziału PEM na poziomie 75%. Wnioskodawca określił tę wartość jako przyjętą arbitralnie i nie poddawał testowaniu w analizie wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Komparator w ramach AWB stanowi obserwacja. Komparator jest zgodny z przyjętym w AKL i AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	W toku prac nie wystąpiono o dane do NFZ. Szacunki populacji porównano z danymi NFZ dla analogicznego wskazania, zawartymi w AWA Opdivo 2019.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Zadeklarowana we wniosku wielkość dostaw leku stanowi niewystarczającą liczbę opakowań niezbędnych do terapii względem założeń przyjętych w wariancie podstawowym analizy, a także minimalnym i maksymalnym.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB wnioskodawcy przedstawiono wariant minimalny i maksymalny analizy. Wpływ parametrów niepewnych testowano w ramach analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczeniem AWB jest oszacowanie populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych (Krajowy Rejestr Nowotworowy) z uwzględnieniem danych literaturowych odnośnie odsetków pacjentów w poszczególnych stadiach zaawansowania nowotworu. Prognozowane liczebności populacji leczonej pembrolizumabem w przypadku objęcia jej refundacją (w zależności od wariantu 307-634 chorych rocznie) są zbliżone z szacunkami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (460-650 chorych rocznie), natomiast odbiegają mocno od danych NFZ przedstawionych w AWA Opdivo 2019, a dotyczących analogicznego wskazania. Wg danych NFZ liczba nowozdiagnozowanych przypadków czerniaka skóry u dorosłych pacjentów w 2018 roku wyniosła 7492. Uwzględniając dalsze założenia przyjęte przez wnioskodawcę w niniejszej analizie (odsetek pacjentów w III stadium zaawansowania, odsetek pacjentów z operacyjnym czerniakiem, przyjęte wg publikacji Ługowska 2012) liczebność populacji, u której można zastosować wnioskowaną technologię wyniesie ok. 990 pacjentów. Wyniki AWB wg tak oszacowanej populacji docelowej przedstawiono w ramach obliczeń własnych w rozdziale 6.3.3. Należy zwrócić uwagę, że w przypadku objęcia refundacją innych leków w analizowanym wskazaniu (zarówno niwolumab jak i terapia skojarzona DAB+TRA otrzymały już pozytywne rekomendacje AOTMiT), liczebność populacji docelowej rozłoży się również na te leki.

W modelu wnioskodawcy przyjęto założenie o stopniowym włączaniu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (liniowy wzrost populacji zarówno w 1. jak i 2. roku analizy). W ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym przyjęto stałą liczbę pacjentów leczonych przez dany rok analizy (75% populacji docelowej w I roku i 100% w drugim roku analizy). Wyniki tego scenariusza przedstawiono w rozdziale 6.3.2 (scenariusz maksymalny).

Arbitralne przyjęcie liczby pacjentów, którzy rozpoczną leczenie uzupełniające pembrolizumabem (196 w I roku i 458 w II roku analizy), choć niewyjaśnione przez wnioskodawcę, zostało uznane przez analityków jako akceptowalne.

Wnioskodawca w analizie przyjął założenie o konieczności wprowadzenia zmian w aktualnym programie lekowym (B.59) leczenia zaawansowanego czerniaka. W ramach leczenia przerzutów odległych występujących po leczeniu adjuwantowym, w modelu założono ponowne zastosowanie terapii pembrolizumabem i niwolumabem, co wg obecnych zapisów PL B.59 nie jest możliwe. Wnioskodawca nie przychylił się do uwagi analityków Agencji (w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych) o uwzględnienie w modelu scenariusza, w którym do leczenia przerzutów odległych nie zastosowano przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1. Ponieważ w opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, założenie o wprowadzeniu zmian w obecnym PL B.59 jest zasadne klinicznie, zatem analitycy uznali podejście wnioskodawcy jako akceptowalne.

Warto również wskazać, że ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów DGL (za okres X.2018-III.2019) przez analityków Agencji różnią się od cen oszacowanych przez wnioskodawcę, który do obliczeń przyjął

odlegleszy okres (XI.2017-X.2018). Różnice te były na tyle nieduże, że analitycy odstąpili od przeprowadzenia obliczeń własnych.

W analizie wpływu na budżet wykorzystano założenia przyjęte w analizie ekonomicznej, zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej są również zasadne w AWB.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych:

- minimalnego, w którym przyjęto populację docelową mniejszą o 20% (308 w I roku i 422 pacjentów w II roku analizy);
- maksymalnego, w którym docelowy udział pembrolizumabu w rynku zostanie osiągnięty na początku każdego roku i pozostanie stały przez cały rok;

**Tabela 37. Wyniki analizy wrażliwości - wydatki inkrementalne w scenariuszach skrajnych**

Wariant	Z RSS [mln zł]		Bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz minimalny				
Scenariusz maksymalny				

Oprócz wariantów skrajnych testowano również scenariusze:

- w którym przyjęto populację docelową większą o 20% (461 w I roku i 634 pacjentów w II roku analizy);
- w którym przyjęto większy odsetek pacjentów, u których w stadium I lub II w momencie zdiagnozowania wykonywana jest biopsja węzła wartowniczego;
- w którym przyjęto ceny leków stosowanych u pacjentów z przerzutami odległymi wg Obwieszczenia MZ.

Największy wpływ na zmianę wydatków inkrementalnych spośród scenariuszy dodatkowych ma:

- przyjęcie populacji docelowej większej o 20% ( ).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych zaprezentowano wyniki scenariusza, w którym przyjęto populację docelową wg danych otrzymanych z NFZ w toku prac na AWA Opdivo 2019, gdzie analizowano populację w analogicznym, do ocenianego, wskazaniu. Wg danych NFZ, w 2018 roku w Polsce zostało zdiagnozowanych 7492 nowych przypadków czerniaka u osób dorosłych. Przyjmując te dane jako liczbę corocznych nowych przypadków czerniaka, populacja u której będzie można zastosować wnioskowaną technologię wyniesie ok. 991 pacjentów w każdym roku. Populacja docelowa w takim wypadku wyniesie odpowiednio 743 i 991 chorych w 1. i 2. roku analizy. W takim scenariuszu wydatki inkrementalne płatnika publicznego wyniosą zł w II roku analizy z uwzględnieniem RSS. W scenariuszu bez RSS będzie to odpowiednio zł w 1. i 2. roku analizy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zarówno oszacowania ekspertów klinicznych, jak i są zbieżne z danymi przyjętymi przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym niniejszej AWB.

Szczegółowe wyniki w porównaniu do scenariusza podstawowego zaprezentowano w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Wyniki obliczeń własnych analityków**

Wariant	Z RSS [mln zł]		Bez RSS [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy				
Scenariusz wg danych populacyjnych NFZ				

## 6.4. Komentarz Agencji

Analiza wpływu na budżet przeprowadzona przez wnioskodawcę wykazała [redacted] z perspektywy NFZ w przypadku rozszerzenia programu lekowego „leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” dla produktu leczniczego Keytruda o leczenie adjuwantowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu wydatki NFZ w scenariuszu uwzględniającym RSS wzrosną o [redacted]. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ [redacted].

Według wariantu maksymalnego analizy wrażliwości, zakładającego uzyskanie docelowych udziałów PEM w rynku już na początku każdego roku, wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] analizy zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS jak i bez RSS. Natomiast przy założeniu wariantu minimalnego, w którym przyjęto o 20% mniejszą populację docelową, można spodziewać się wydatków inkrementalnych [redacted] zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji w wariantcie z RSS i bez RSS.

Warto zwrócić uwagę, że prognozowane inkrementalne wydatki NFZ w związku z objęciem refundacją wnioskowanej technologii [redacted]

[redacted] w analogicznym wskazaniu (z zastrzeżeniem, że niwolumab będzie stosowany również w przypadku czerniaka umiejscowionego pozaskórnio). Warto jednak pamiętać, że w przypadku gdy obie te substancje wejdą na listę leków refundowanych koszty płatnika publicznego rozłożą się odpowiednio pomiędzy oba ww. leki.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczebności przyjętej populacji docelowej, która została oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych. Założenia wnioskodawcy są zbieżne z szacunkami ekspertów klinicznych, ankietowanych przez AOTMiT, [redacted]

[redacted]. Natomiast istnieją duże rozbieżności wobec danych NFZ, uzyskanych w toku przygotowania AWA Opdivo 2019, z których wynika, że w 2018 roku raportowano aż 7492 nowych przypadków czerniaka skóry. Gdyby przyjąć roczne szacunki nowych przypadków czerniaka wg danych NFZ, liczebność populacji docelowej wyniosłaby ok. 743 chorych w 1. roku i ok. 991 chorych w 2. roku analizy, natomiast wydatki inkrementalne związane z refundacją wnioskowanej technologii, zarówno w wariantcie uwzględniającym jak i nieuwzględniającym RSS [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego.

Należy również zwrócić uwagę, że przyjęte przez wnioskodawcę założenie o zmianach zapisów obecnego programu lekowego B.59, umożliwiające dalsze leczenie przeciwciałami anty-PD-1 po leczeniu adjuwantowym pembrolizumabem, nie jest pewne. Wnioskodawca nie zdecydował się na uwzględnienie w analizie scenariusza, w którym do leczenia przerzutów odległych nie zastosowano by przeciwciał monoklonalnych, aczkolwiek z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję wynika, iż podejście takie wydaje się być zasadne klinicznie.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie umożliwiające wygenerowanie oszczędności dla płatnika publicznego na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z refundacją ocenianego produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego we wnioskowanym wskazaniu.

Zaproponowane rozwiązanie polega na obniżeniu limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Oszczędności będą wynikiem wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych w ramach tych samych grup limitowych oraz obniżenia cen następujących preparatów po wygaśnięciu wyłączności rynkowej: [redacted]

W AR przyjęto założenie, iż zgodnie z ustawą refundacyjną, w pierwszej decyzji administracyjnej wydanej po wygaśnięciu okresu wyłączności rynkowej, urzędowa cena zbytu nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu określonej w poprzedniej decyzji administracyjnej o objęciu refundacją. Wg cen z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 27 grudnia 2018 oraz danych sprzedażowych za okres od listopada 2017 do października 2018 roku, zaczerpniętych z serwisu IKAR Pro, wnioskodawca oszacował nowe ceny ww. leków.

Oszacowane oszczędności wynikłe z przedstawionych wyżej rozwiązań wynoszą [redacted]. Wyniki te zestawiono z wynikami AWB uwzględniającymi zaproponowany mechanizm RSS. Różnice pomiędzy inkrementalnymi wydatkami związanymi z objęciem refundacją PEM, a prognozowanymi oszczędnościami przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 39. Różnica pomiędzy kosztem inkrementalnym refundacji pembrolizumabu w wariantcie maksymalnym a oszczędnościami przedstawionymi przez wnioskodawcę**

Wariant	I rok refundacji [mln zł]	II rok refundacji [mln zł]
Scenariusz maksymalny AWB z RSS	[redacted]	[redacted]
Prognozowane oszczędności	[redacted]	[redacted]
Różnica w wariantcie maksymalnym	[redacted]	[redacted]

Zaproponowane przez wnioskodawcę rozwiązanie generuje oszczędności wystarczające do pokrycia łącznych (w obu latach analizy) kosztów inkrementalnych związanych z refundacją ocenianej interwencji w scenariuszu maksymalnym z RSS.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Wnioskodawca wystąpił o finansowanie leku Keytruda w ramach istniejącego programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD – 10 C43)” z rozszerzeniem zakresu wskazań objętych refundacją dla przedmiotowego produktu leczniczego.

Na wstępie należy zwrócić uwagę, że obecne zapisy programu lekowego B.59 dotyczącego leczenia nieoperacyjnego czerniaka u osób dorosłych uniemożliwiają zastosowanie pembrolizumabu w przypadku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1. Oznacza to, że w przypadku zastosowania adjuwantowej terapii wnioskowaną technologią, w przypadku wystąpienia przerzutów odległych nie będzie można ponownie zastosować leczenia pembrolizumabem lub niwolumabem. Wnioskodawca w ramach niniejszej analizy przyjął założenie, że zapisy te zostaną zmodyfikowane w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ocenianej terapii. Również wg ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, wprowadzenie takiej poprawki do obowiązującego programu lekowego B.59, wydaje się być uzasadnione. W opinii [REDACTED] [REDACTED] "nie ma przesłanek, aby uniemożliwić tym chorym ponowne otrzymanie immunoterapii anty-PD-1 w przypadku rozsiewu, w szczególności gdy leczeniem uzupełniającym uzyskano istotne wydłużenie czasu wolnego od nawrotu choroby." Ekspert podkreśla również, że "mając na uwadze biologię nowotworu oraz mechanizm odpowiedzi immunologicznej ponowne zastosowanie pembrolizumabu jest uzasadnione."

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania pembrolizumabu w adjuwantowym leczeniu czerniaka, 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](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> oraz <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>,
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.07.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: pembrolizumab, Keytruda. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III. Jedną rekomendację pozytywną (szkocką SMC 2019), oraz dwie (kanadyjską CADTH 2019 i brytyjską NICE 2018) pozytywne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego mechanizmu podziału ryzyka. Obecnie w przygotowaniu jest rekomendacja niemieckiej agencji G-BA.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFA), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Autorzy rekomendacji wskazywali jednak również na niepewność długoterminowych korzyści ze stosowania PEM, zwłaszcza dotyczących przeżycia całkowitego, a także na brak porównania z innymi terapiami w adjuwantowym leczeniu czerniaka.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 40. Rekomendacje refundacyjne dla leczenia uzupełniającego pembrolizumabem**

Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2019 (Kanada)	Leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b>.</p> <p>pCODR Expert Review Committee warunkowo zaleca refundację pembrolizumabu (Keytruda) w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem w stadium od IIIA (dotyczy jedynie pacjentów z przerzutami do węzłów chłonnych &gt; 1 mm) do IIID (wg 8. edycji klasyfikacji AJCC) po całkowitej resekcji. Dopuszcza się jednak obecność mikroprzerzutów w regionalnych węzłach chłonnych po wykonaniu jedynie biopsji węzła wartowniczego (<i>sentinel node biopsy</i>). Pacjenci muszą charakteryzować się dobrym stanem sprawności.</p> <p>Refundacja jest zalecana tylko w przypadku spełnienia następujących warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawy efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> <li>• rozpatrzenie wykonalności objęcia terapii refundacją (wpływ na budżet).</li> </ul> <p>Leczenie pembrolizumabem należy kontynuować do czasu nawrotu choroby, niedopuszczalnej toksyczności lub do maksymalnie 18 podań leku (tj. 12 miesięcy).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Pembrolizumab wykazuje korzyść kliniczną w oparciu o istotną statystycznie i klinicznie poprawę przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu z placebo (obserwacją), a także akceptowalny profil toksyczności bez pogorszenia jakości życia.</p> <p>Komitet ekspertów wskazał, że pembrolizumab nie jest kosztowo opłacalny w porównaniu z obserwacją, zwłaszcza biorąc pod uwagę niepewność odnośnie korzyści w zakresie przeżycia całkowitego (OS). Ponadto pERC wyraził obawy dotyczące niedoszacowania wpływu na budżet z uwagi na wielkość udziałów w rynku pembrolizumabu.</p> <p>W rekomendacji zwrócono również uwagę, że nie ma dowodów bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu z innymi terapiami adjuwantowymi pacjentów z czerniakiem w stadium III.</p>



Organizacja (kraj), rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p><b>SMC 2019 (Szkocja)</b></p>	<p>Leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W badaniu III fazy (Keynote-054) czas przeżycia bez nawrotu choroby był istotnie dłuższy w grupie pembrolizumabu w porównaniu do placebo u pacjentów z czerniakiem w stadium III po całkowitej resekcji. Dostępne wyniki obejmują 18-mies. okres obserwacji.</p> <p>Rekomendacja uwzględnia wpływ mechanizmu podziału ryzyka Patient Access Schemes (PAS) na efektywność kosztową interwencji. Rekomendacja zależy od dostępności PAS w NHS Scotland lub ceny leku równoważnej bądź niższej.</p>
<p><b>NICE 2018a (Anglia)</b></p>	<p>Leczenie adjuwantowe po całkowitej resekcji czerniaka w stadium zaawansowania III</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna pod warunkiem</b> zapewnienia uzgodnionego mechanizmu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Obecnie nie ma dostępnych adjuwantowych metod leczenia czerniaka w stadium III i istnieje znaczące ryzyko nawrotu choroby.</p> <p>Dowody na skuteczność pembrolizumabu pochodzą z randomizowanego badania III fazy Keynote-054. Wyniki wskazują, że pembrolizumab prawdopodobnie poprawia przeżycie bez nawrotu choroby, ale wielkość korzyści jest niejasna w perspektywie długoterminowej. Ponadto dane dotyczące przeżycia całkowitego i tego, jak długo chorzy mogą żyć bez wystąpienia odległych przerzutów, są ograniczone. Oznacza to, że szacunki dotyczące kosztowej efektywności są również bardzo niepewne.</p> <p>Pembrolizumab ma potencjał by być terapią kosztowo efektywną, jednak potrzebne są dalsze dowody, zwłaszcza dotyczące długoterminowego przeżycia całkowitego oraz wystąpienia przerzutów odległych w długim okresie.</p>

NICE – National Institute for Health and Care Excellence; pCODR – pan-Canadian Oncology Drug Review; SMC – Scottish Medicines Consortium; CADTH - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę oceniane interwencje nie są obecnie refundowane w żadnym z państw Unii Europejskiej oraz organizacji EFTA.

**Tabela 41. Warunki finansowania ze środków publicznych w krajach UE i EFTA leku Keytruda 25 mg/ml, fiol. 4 ml**

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

\*Pogrubeńciem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUROSTAT za 2018 rok (<https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00114&plugin=1>, dostęp: 24.07.2019). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda 25 mg/ml, fiol. 4 ml nie jest finansowany w żadnym z 31 wskazanych krajów UE i EFTA .

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 27.05.2019 r., znak PLR.4600.101.2019.12.PB 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 żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126

w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” (leczenie adjuwantowe).

Produkt leczniczy Keytruda (pembrolizumab) był przedmiotem oceny AOTMiT w 2019 we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji (leczenie adjuwantowe). Wnioskowana technologia była oceniana w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), uzyskując pozytywne opinie Rady Przejrzystości (62/2019) i Prezesa Agencji (20/2019).

### Problem zdrowotny

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. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadkach czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Ryzyko zachorowania na czerniaka skóry wzrasta z wiekiem, osiągając maksimum w ósmej dekadzie życia. W opinii prof. Rutkowskiego przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Najważniejszym czynnikiem rokowniczym jest liczba zmienionych przerzutowo regionalnych węzłów chłonnych.

W terapii czerniaków leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru. W przypadku czerniaka nieoperacyjnego (w stadium III lub IV) rekomendowane jest leczenie immunoterapią (niwolumabem, pembrolizumabem, ipilimumabem) lub, w przypadku występującej mutacji BRAF, terapią inhibitorami BRAF i MEK (wemurafenib, dabrafenib, encorafenib, trametynib, kobimetynib, binimetynib). Coraz rzadziej stosowana jest chemioterapia z użyciem jednego leku cytotoksycznego (np. dakarbazyny).

Leczenie uzupełniające czerniaka po resekcji nie stanowi jeszcze praktyki klinicznej, jednak publikowane wytyczne krajowe i zagraniczne podkreślają potencjalną użyteczność takiego podejścia.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywę dla ocenianej interwencji w analizowanym wskazaniu wnioskodawca wybrał obserwację pacjenta (brak aktywnego leczenia). Takie postępowanie jest zgodne z praktyką kliniczną i aktualnym stanem refundacji w Polsce. Jednocześnie analitycy Agencji uważają za zasadne uwzględnienie terapii lekiem Opdivo i terapii skojarzonej Tafinlar + Mekinist w charakterze komparatorów dodatkowych w związku z pozytywnymi opiniami Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji w ocenianym wskazaniu.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności wykazała, że pembrolizumab w porównaniu z brakiem aktywnego leczenia wydłuża istotnie statystycznie przeżycie bez nawrotu choroby (RFS) niezależnie od stopnia zaawansowania i ekspresji lub braku ekspresji PDL-1. Terapia lekiem Keytruda powodowała istotnie statystycznie pogorszenie jakości życia w zakresie globalnej oceny stanu zdrowia, ale różnice nie były istotne klinicznie. Wyniki oceny jakości życia są obciążone dużą niepewnością z uwagi na wysoki odsetek pacjentów utraconych z obserwacji dla tego punktu końcowego.

Główne ograniczenia analizy wynikają z faktu, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca, w związku z czym brak jest wyników dla przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia bez przerzutów odległych. Ponadto w z uwagi na niedawną rejestrację pembrolizumabu we wskazaniu: leczenie uzupełniające czerniaka, brakuje danych nt. skuteczności praktycznej.

Analitycy odnaleźli wyniki dwóch metaanaliz sieciowych (Koruth 2019 i Toor 2019) opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych, które porównują skuteczność pembrolizumabu, niwolumabu i terapii dabrafenib +

tramety nib. Wyniki różnią się w zależności od przyjętych stałych lub zmiennych wartości HR w czasie. W przypadku stałej wartości HR wyniki obu metaanaliz wskazują na brak statystycznie istotnych różnic między terapiami pod względem redukcji ryzyka nawrotu choroby. W przypadku zmiennej wartości HR w abstrakcie Toor 2019 wskazano, że terapia niwolumabem i pembrolizumabem nie różni się istotnie statystycznie w zakresie redukcji ryzyka nawrotu choroby w okresie leczenia dłuższym niż 1 miesiąc. Terapia dabrafenibem i tramety nibem w porównaniu z niwolumabem skutkowała IS większą skutecznością w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotu choroby na początku trwania leczenia, jednakże przewaga ta malała w czasie i po 30 miesiącach terapii niwolumab okazał się statystycznie istotnie bardziej skuteczny w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotów choroby. Biorąc pod uwagę wykazany brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności niwolumabu i pembrolizumabu, podobne wnioskowanie można przeprowadzić dla porównania dabrafenib + tramety nib vs pembrolizumab. Publikacje: Lee 2016 i Polkowska 2017 potwierdzają istotną statystycznie przewagę immunoterapii nad terapią celowaną w zakresie zmniejszania ryzyka nawrotów choroby w dłuższej perspektywie.

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że nie ma statystycznie istotnych różnic względem placebo odnośnie ogólnego ryzyka wystąpienia zgonów. W badaniu zanotowano jeden zgon uznany za związany z leczeniem pembrolizumabem, spowodowany zapaleniem mięśni i niewydolnością oddechową. Ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$  stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia było istotnie statystycznie większe w grupie PEM niż w grupie PLC. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie PEM były: zmęczenie lub astenia, reakcje skórne, biegunka, ból stawów, zaburzenia endokrynologiczne (w tym niedoczynność i nadczynność tarczycy).

Według abstraktów Koruth 2019 i Toor 2019, pembrolizumab i terapia dabrafenib + tramety nib prezentują podobny profil bezpieczeństwa, mniej korzystny niż niwolumab. Koruth 2019 ocenia częstość zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia jako istotnie mniejszą w grupie leczonej PEM niż w grupie DAB + TRAM.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, obliczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto zarówno w wariancie z RSS jak i w wariancie bez RSS.

W opinii analityków Agencji ze względu na wykazanie wyższej skuteczności analizowanej interwencji w porównaniu z obserwacją nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, że prawdopodobieństwo z jakim terapia pembrolizumabem w leczeniu adjuwantowym czerniaka będzie bardziej opłacalna od terapii standardowej wyniesie [redacted] % w wariancie uwzględniającym RSS.

Analiza ekonomiczna przedstawiona przez wnioskodawcę cechuje się pewnymi ograniczeniami, takimi jak: konieczności modelowania danych dotyczących wystąpienia przerzutów odległych i przeżycia pacjentów w dożywotnim horyzoncie podczas gdy dane z badania Keynote-054 w tym zakresie nie są dojrzałe, przyjęcia założenia o wprowadzeniu zmian w obecnym PL B.59 i uwzględnieniu wyłącznie jednej linii leczenia zaawansowanego czerniaka.

W ramach obliczeń własnych Agencji porównano koszty stosowania pembrolizumabu z kosztami stosowania leków Opdivo i terapii skojarzonej lekami Tafenlar i Mekinist w horyzoncie rocznym. W obliczeniach uwzględniono jedynie koszty leków i koszty podania leków przyjmowanych dożylnie. [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały [redacted] wydatków płatnika publicznego o [redacted]. Z kolei w scenariuszu bez RSS wydatki z perspektywy NFZ [redacted]. Powyższe wyniki uwzględniają założenie 75% udziału rynkowego wnioskowanej technologii w 1. roku i 100% w 2. roku trwania programu lekowego.

W modelu wnioskodawcy przyjęto założenie o stopniowym włączaniu pacjentów do wnioskowanego programu lekowego (liniowy wzrost populacji zarówno w 1. jak i 2. roku analizy). Według wariantu maksymalnego analizy wrażliwości, zakładającego uzyskanie docelowych udziałów PEM w rynku już na początku każdego roku, wydatki inkrementalne płatnika publicznego [redacted] analizy zarówno w wariacie uwzględniającym RSS jak i bez RSS. Natomiast przy założeniu wariantu minimalnego, w którym przyjęto o 20% mniejszą populację docelową, można spodziewać się wydatków inkrementalnych [redacted] zarówno w 1. jak i 2. roku refundacji w wariacie z RSS i bez RSS.

Główne ograniczenie AWB wynika ze sposobu oszacowania liczebności przyjętej populacji docelowej na podstawie danych epidemiologicznych. Istnieją duże rozbieżności wobec danych NFZ, uzyskanych w toku przygotowania AWA Opdivo 2019, z których wynika, że w 2018 roku raportowano aż 7492 nowych przypadków czerniaka skóry. Gdyby przyjąć roczne szacunki nowych przypadków czerniaka wg danych NFZ, liczebność populacji docelowej wyniosłaby ok. 743 chorych w 1. roku i ok. 991 chorych w 2. roku analizy, natomiast wydatki inkrementalne związane z refundacją wnioskowanej technologii, zarówno w wariacie uwzględniającym jak i nieuwzględniającym RSS, [redacted] w porównaniu do wariantu podstawowego. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zarówno oszacowania ekspertów klinicznych, jak i [redacted] są zbieżne z danymi przyjętymi przez wnioskodawcę w scenariuszu podstawowym niniejszej AWB.

Również przyjęte przez wnioskodawcę założenie o zmianach zapisów obecnego programu lekowego B.59, umożliwiające dalsze leczenie przeciwciałami anti-PD-1 po leczeniu adjuwantowym pembrolizumabem, nie jest pewne. Wnioskodawca nie zdecydował się na uwzględnienie w analizie scenariusza, w którym do leczenia przerzutów odległych nie zastosowano by przeciwciał monoklonalnych, aczkolwiek z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję wynika, iż podejście takie wydaje się być zasadne klinicznie.

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

W opinii ekspertów klinicznych uzasadniona jest zmiana obecnych zapisów programu lekowego B.59 dotyczącego leczenia nieoperacyjnego czerniaka u osób dorosłych, ponieważ uniemożliwiają one zastosowanie pembrolizumabu w przypadku wcześniejszego leczenia przeciwciałami monoklonalnymi anti-PD-1. Oznacza to, że w przypadku zastosowania adjuwantowej terapii wnioskowaną technologią, w przypadku wystąpienia przerzutów odległych nie będzie można ponownie zastosować leczenia pembrolizumabem lub niwolumabem.

Wg [redacted]

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III. Jedną rekomendację pozytywną (szkocką SMC 2019), oraz dwie (kanadyjską CADTH 2019 i brytyjską NICE 2018) pozytywne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego mechanizmu podziału ryzyka. We wszystkich odnalezionych rekomendacjach zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFA), w porównaniu z placebo (obserwacją) oraz na akceptowalny profil bezpieczeństwa. Autorzy rekomendacji wskazywali jednak również na niepewność długoterminowych korzyści ze stosowania PEM, zwłaszcza dotyczących przeżycia całkowitego, a także na brak porównania z innymi terapiami w adjuwantowym leczeniu czerniaka.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach analizy klinicznej (AKL)</b>		
1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryteriów selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wykluczają [redacted].	TAK	Wyjaśniono.
<b>W ramach analizy ekonomicznej (AE)</b>		
1. Analiza ekonomiczna nie zawiera analizy podstawowej (§ 5. ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie podstawowej należy uwzględnić koszt leczenia zarówno pierwszej, jak i drugiej linii leczenia systemowego po wystąpieniu przerzutów odległych. Uwzględnienie kosztów wyłącznie pierwszej linii leczenia u pacjentów z przerzutami odległymi nie znajduje uzasadnienia w praktyce klinicznej.	NIE	Nie zmieniono założeń analizy podstawowej. Uwzględnienie II linii leczenia testowano w analizie wrażliwości.
2. Oszacowania i kalkulacje, o których mowa w ust. 2 pkt 1 lit. a, pkt 2–4 oraz ust. 6, powinny być przedstawione w następujących wariantach: z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (§ 5. ust. 5 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W obu ww. wariantach analizy należy uwzględnić ceny leków stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych na podstawie dostępnych danych sprzedażowych publikowanych przez Departament Gospodarki Lekami NFZ. Uwaga ta dotyczy również analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 4 Rozporządzenia)	TAK	Wnioskodawca zaktualizował analizę.
3. Analiza wrażliwości zawiera określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5. ust.9 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Zgodnie z zapisami aktualnie finansowanego ze środków publicznych programu lekowego B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” do leczenia zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka nie mogą być włączeni pacjenci po wcześniejszym leczeniu za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1. Należy więc przeprowadzić analizę wrażliwości przy uwzględnieniu takiego ograniczenia u pacjentów z przerzutami odległymi, u których zastosowano pembrolizumab w ramach leczenia adjuwantowego. Uwaga ta dotyczy również analizy wpływu na budżet (§ 6. ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia).	NIE	Nie przeprowadzono analizy wrażliwości przy założeniach zaproponowanych przez Agencję. Uwagi do przyjętych założeń przedstawiono w rozdziałach 5 i 6 AWA.
<b>W ramach analizy wpływu na budżet (AWB)</b>		
1. Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Wyjaśnienie: wnioskodawca przedstawił liczbę pacjentów leczonych pembrolizumabem w ramach programów lekowych „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)” oraz „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C 43)”. Jednakże biorąc pod uwagę pozytywną opinię Prezesa Agencji w sprawie zasadności finansowania pembrolizumabu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej we wskazaniu: rozsiana wznowa czerniaka u pacjenta pediatrycznego (nr 5/2017 z dnia 23 listopada 2017 r.), a dodatkowo również pozytywną opinię w analizowanym wskazaniu, czyli leczenie uzupełniające czerniaka po	TAK	Dane zostały zaktualizowane.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>radykalnej resekcji (nr 20/2019 z dnia 13 marca 2019 r.), zasadnym byłoby przedstawienie informacji ilu pacjentów skorzystało z tej opcji leczenia.</p>		
<b>W ramach wskazania źródeł danych</b>		
<p>1. Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia)</p> <p>Wyjaśnienie: w modelu przyjęto skuteczność leczenia zaawansowanego czerniaka na podstawie metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, jednak nie przedstawiono danych bibliograficznych umożliwiających jej identyfikację.</p>	<b>TAK</b>	Uzupełniono.

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

### Analiza problemu decyzyjnego:

- W przedłożonych analizach nie przeprowadzono porównania z komparatorami dodatkowymi – niwolumabem i terapią skojarzoną dabrefenibem i trametynibem, mimo że są stosowane obecnie w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

### Analiza kliniczna:

- Nie podano stopnia zgodności między analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji.
- Kryteria włączenia dotyczące populacji w toku przeglądu systematycznego nie są w całości spójne z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego.
- Ocena korzyści zdrowotnych wnoszonych przez ocenianą technologię medyczną nie została dokonana poprzez analizę istotnych klinicznie punktów końcowych odnoszących się do śmiertelności.

### Analiza ekonomiczna:

- Przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości, jednak w toku weryfikacji analitycy Agencji zidentyfikowali błąd w makrze wykorzystanym do obliczenia jej wyników. Ze względu na złożoną strukturę modelu i długi czas potrzebny na obliczenie wyników PSA analitycy nie byli w stanie zidentyfikować i skorygować błędu.
- Do oceny wyników zdrowotnych związanych z naturalnym przebiegiem choroby nie użyto danych dotyczących efektywności praktycznej.

### Analiza wpływu na budżet:

- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości pod kątem zbadania wpływu rozpowszechnienia terapii w 1. roku analizy.



## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Eggermont 2018a	Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. <i>New England Journal of Medicine</i> 378(19):1789–1801
Eggermont 2018b	Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, i in. (2018) Abstract CT001: Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: Efficacy and safety results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial. <i>Cancer Res</i> 78(13 Supplement):CT001-CT001
Eggermont 2018c	Eggermont AMM, Robert C, Suci S. (2018) Adjuvant Pembrolizumab in Resected Stage III Melanoma. <i>N. Engl. J. Med.</i> 379(6):593–595
Keynote-054 Appendix	Supplement to: Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
Keynote-054 Protocol	Protocol for: Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. <i>N Engl J Med</i> 2018;378:1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
Koruth 2019 (abstrakt konferencyjny)	Koruth, R, M, Sharma <sup>2</sup> , R, Kanters <sup>2</sup> , S, et.al., Dabrafenib and Trametinib combination versus other intervention as adjuvant therapy for advanced cutaneous melanoma: A network meta-analysis. <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 126, 2019.</i>
Toor 2019 (abstrakt konferencyjny)	Toor K, Middleton M, R, Jansen, K, et.al., Comparative efficacy and safety of Nivolumab (NIVO) versus other treatments for resected melanoma in adults A systematic literature review (SLR) and network meta-analysis (NMA). <i>Pigment Cell and Melanoma Research, Conference: 167, 2019.</i>

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

EDF / EADO / EORTC 2016	Garbe C, Peris K, Hauschild A, et al; European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. <i>Eur J Cancer.</i> 2016 Aug;63:201-17
ESMO 2015	Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N, Pentheroudakis G, Keilholz U; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-32
NCCN v.2 2019	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cutaneous Melanoma, Version 2.2019
NICE 2015	National Institute for Health and Care Excellence. Melanoma: assessment and management. NICE guideline Published: 29 July 2015. Updated June 2018
NICE 2018a	National Institute for Health and Care Excellence. Dabrafenib with trametinib for adjuvant treatment of resected BRAF V600 mutation-positive melanoma. Technology appraisal guidance Published: 17 October 2018
NICE 2018b	National Institute for Health and Care Excellence. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance Published: 19 December 2018
NICE 2019	National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for adjuvant treatment of completely resected melanoma with lymph node involvement or metastatic disease. Technology appraisal guidance Published: 23 January 2019
Rutkowski 2019	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanomas. <i>Oncol Clin Pract</i> 2019; 15
SIGN 2017	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 146. Cutaneous melanoma. A national clinical guideline. January 2017

### Pozostałe publikacje

Ara 2010	Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. <i>Value in Health</i> 13(5):509–518
AWA Tafinlar i Mekinist 2019	Analiza weryfikacyjna Agencji dla terapii skojarzonej lekami Tafinlar i Mekinist, zlecenie MZ 70/2019
AWA Opdivo 2019	Analiza weryfikacyjna Agencji dla leku Opdivo, zlecenie MZ 51/2019
ChPL Keytruda	Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda
Coens 2018 (abstrakt konferencyjny)	Coens C, Bottomley A, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu SK, Larkin J, Puig Sarda S, Ascierto PA, i in. (2018) 1278 Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 trial: An international randomized double-blind phase III trial. <i>Ann Oncol</i> 29(suppl_8)
Donizy 2015	Donizy P, Kaczorowski M, Halon A, Leskiewicz M, Kozyra C, Matkowski R. (2015) Paucity of tumor-infiltrating lymphocytes is an unfavorable prognosticator and predicts lymph node metastases in cutaneous melanoma patients. <i>Anticancer Res.</i> 35(1):351–358

Eggermont 2016	Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbé C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, i in. (2016) Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. <i>New England Journal of Medicine</i> 375(19):1845–1855
Hauschlid 2018	Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, i in. (2018) Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600–Mutant Stage III Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 36(35):3441–3449
Kosęła 2011	Kosęła H, Świtaj T, Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka. <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2011; 7, 5: 246–253
Lee 2016	Lee D, Porter J, Hertel N et al (2016) Modelling comparative efficacy of drugs with different survival profiles: ipilimumab, vemurafenib and dacarbazine in advanced melanoma. <i>BioDrugs</i> 30:307–319
Ługowska 2012	I. Ługowska, M. Szkultecka-Dębek, A. Sozańska-Solak, M. Ziobro, P.J. Wysocki, E. Barszcz, M. Jakubczyk, M. Niewada, P. Rutkowski: "Stage III/IV Melanoma in Poland: epidemiology, standard of care and treatment related costs", <i>Journal of Health Policy and Outcomes Research</i> , 2012, 2, s. 41-47.
Middleton 2017	Middleton MR, Atkins MB, Amos K, Wang PF, Kotapati S, Sabater J, Beusterien K. (2017) Societal preferences for adjuvant melanoma health states: UK and Australia. <i>BMC Cancer</i> 17(1)
Nejc 2005	Nejc D, Piekarski J, Jeziorski A. (2005) [Is sentinel node biopsy in skin melanoma patients safe?]. <i>Wiad. Lek.</i> 58(3–4):180–183
Nowecki 2003	Nowecki ZI, Rutkowski P, Nasierowska-Guttmejer A, Ruka W. (2003) Sentinel lymph node biopsy in melanoma patients with clinically negative regional lymph nodes--one institution's experience. <i>Melanoma Res.</i> 13(1):35–43
Polkowska 2017	Polkowska M. et al., Survival of melanoma patients treated with novel drugs: retrospective analysis of real-world data; <i>J Cancer Res Clin Oncol</i> 2017 Oct;143(10):2087-2094
Raport EMA	(2019) Variation assessment report. Assessment report Keytruda International non-proprietary name: pembrolizumab Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/004. EMA: <a href="https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf</a> (dostęp: 24.07.2019 r.)
Raport NICE 2018	NICE Technology appraisal guidance, nice.org.uk/guidance/ta553 (dostęp: 24.07.2019 r.)
RDTL Opdivo 2019	Opracowanie Agencji, zlecenie MZ 31/2019
RDTL Keytruda 2019	Opracowanie Agencji, zlecenie MZ 32/2019
Rutkowski 2015	Rutkowski P, Szydłowski K, Nowecki ZI, Sałamacha M, Goryń T, Mitręga-Korab B, Pieńkowski A, Dziewirski W, Zdzienicki M. (2015) The long-term results and prognostic significance of cutaneous melanoma surgery using sentinel node biopsy with triple technique. <i>World J Surg Oncol</i> 13:299
Suciu 2018	Suciu S, Eggermont AMM, Lorigan P, Kirkwood JM, Markovic SN, Garbe C, Cameron D, Kotapati S, Chen T-T, Wheatley K, Ives N, Schatzen G de, Efendi A, Buyse M. (2018) Relapse-Free Survival as a Surrogate for Overall Survival in the Evaluation of Stage II–III Melanoma Adjuvant Therapy. <i>J Natl Cancer Inst</i> 110(1):87–96.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED]. Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza problemu decyzyjnego. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).
- Zał. 2. [REDACTED]. Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza kliniczna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).
- Zał. 3. [REDACTED]. Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza ekonomiczna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (druga aktualizacja analizy).
- Zał. 4. [REDACTED]. Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza wpływu na budżet. HTA Consulting. Kraków, 2019 (druga aktualizacja analizy).
- Zał. 5. [REDACTED]. Pembrolizumab (Keytruda) w pooperacyjnej, uzupełniającej terapii czerniaka. Analiza racjonalizacyjna. HTA Consulting. Kraków, 2019 (aktualizacja analizy).