

Rekomendacja nr 66/2019

z dnia 7 sierpnia 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.

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

Zgodnie z wynikami badania Keynote-054 stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się z istotnie statystycznie niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby. Dodatkowo odnotowano niższe ryzyko wystąpienia: nawrotu miejscowego/regionalnego, przerzutów odległych, nawrotów miejscowych/regionalnych i przerzutów odległych (diagnoza obu w przeciągu 30 dni).

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 ≥ 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%).

Interpretując wyniki analizy klinicznej należy mieć na względzie fakt, że badanie KEYNOTE-054 nie dobiegło końca, a wyniki uzyskiwane przez uczestników mają być analizowane jeszcze przez kilka lat.

Największy wzrost współczynnika ICUR w stosunku do wartości podstawowej otrzymano w wyniku przyjęcia horyzontu czasowego analizy wynoszącego 2 lata (ICUR równy [redacted]), a najmniejszy w przypadku przyjęcia efektywności PEM vs obserwacja przy założeniu proporcjonalnego hazardu i zmiennego efektu w czasie ([redacted]). Zgodnie z analizą probabilistyczną, prawdopodobieństwo, że przy aktualnym progu opłacalności PEM w wariancie z RSS będzie opłacalny kosztowo wynosi ok. [redacted]. Największym ograniczeniem analizy jest konieczność 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wykazały dodatkowe wydatki płatnika publicznego rządu od [redacted], w zależności od roku analizy i liczebności uwzględnionej populacji.

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi 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.

We wszystkich odnalezionych rekomendacjach refundacyjnych zwracano uwagę na korzyść uzupełniającego leczenia pembrolizumabem, w postaci istotnego wydłużenia czasu do nawrotu choroby (RFS), 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.

Mając powyższe na uwadze, w ocenie Prezesa Agencji, konieczne jest zaproponowanie przez wnioskodawcę dodatkowych mechanizmów, zmniejszających ryzyko płatnika publicznego związane z pozytywną decyzją refundacyjną, uzależnionych od: efektu terapii oraz wielkości obrotu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1 fiol. 4 ml, kod EAN: 5901549325126 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego w ramach istniejącej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

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

Wśród mutacji molekularnych w różnych podtypach czerniaka wyróżnia się m.in. NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Najczęstszymi mutacjami genów w czerniaku skóry są mutacje w genie BRAF, które wykrywa się w ok. 60-80% przypadków czerniaka (głównie powstającego w skórze nienarażonej na przewlekłe działanie promieni słonecznych).

Czerniak skóry stanowi od 5 do 7% wszystkich nowotworów skóry. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w Polsce wynosi 6,6/100 tys., co odpowiada ok. 2 600 zachorowaniom rocznie (1 200 - mężczyźni, 1 400 – kobiety). Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi ok. 50 lat. Współczynnik umieralności wynosi ok. 3,3/100 tys. u mężczyzn i 2,9/100 tys. u kobiet, co odpowiada ok. 600 i 570 zgonom rocznie. W Polsce zachorowalność i umieralność na czerniaka rosną odpowiednio o około 10% i 8% rocznie.

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

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego obecnie w Polsce nie ma standardowych metod systemowego leczenia uzupełniającego u chorych na czerniaka w III stopniu zaawansowania klinicznego. Najnowsze wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) i National Institute for Health and Care Excellence (NICE) w leczeniu adjuwantowym czerniaka skóry III stopnia po całkowitej resekcji zalecają stosowanie niwolumabu, pembrolizumabu, terapii skojarzonej dabrafenibem i trametynibem u pacjentów z mutacją BRAF V600, bądź wyłącznie obserwacji. Zgodnie z wytycznymi wybór pomiędzy układową terapią adjuwantową i obserwacją powinien zależeć od ryzyka nawrotu choroby i ryzyka toksyczności leczenia.

Za główny komparator dla terapii adjuwantowej pembrolizumabem (PEM) należy uznać obserwację (brak leczenia adjuwantowego). Komparator ten został uwzględniony przez wnioskodawcę w przedłożonych analizach. Jednakże ze względu na toczący się równolegle proces refundacyjny terapii skojarzonej Tafenlar (dabrafenib) + Mekinist (trametynib) i pozytywną rekomendacją Prezesa Agencji dla leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu obejmującym wnioskowane, powyższe leki powinny zostać uznane za komparatory dodatkowe. Jednakże wnioskodawca nie przychylił się do prośby Agencji i nie uwzględnił terapii skojarzonej (dabrafenib+trametynib) oraz niwolumabu jako komparatorów dodatkowych w analizach.

Opis wnioskowanego świadczenia

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

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

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

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

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

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

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RR– ang. *Relative risk*, ryzyko względne.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od nawrotów – ang. *Relapse free survival* (RFS);
- czas do pierwszej kolejnej terapii –ang. *time to first subsequent therapy* (TFST);

Skuteczność

Na chwilę obecną nie opublikowano 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.

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.

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

- niższym o 44% ryzykiem wystąpienia nawrotu choroby dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21,6 msc – mediana dla interwencji nie została jeszcze osiągnięta, natomiast dla grupy kontrolnej wynosiła ona 21,7 msc, a HR= 0,56 (95% CI: 0,44; 0,72);
- niższym o 30% ryzykiem wystąpienia nawrotu miejscowego/regionalnego dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 msc – RR= 0,70 (95% CI: 0,51; 0,97);
- niższym o 41% ryzykiem wystąpienia przerzutów odległych dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 msc – RR= 0,59 (95% CI: 0,45; 0,78);
- niższym o 63% ryzykiem wystąpienia nawrotu miejscowego/ regionalnego i przerzutu odległego (diagnoza obu w przeciągu 30 dni) dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 15,1 msc – RR= 0,37 (95% CI: 0,17; 0,78);
- Niższym o 13% estymowanym odsetkiem pacjentów u których wystąpiły ogółem odległe przerzuty dla czasu od randomizacji wynoszącego 18 msc – 17% vs 30%, a HR=0,53 (95% CI: 0,37; 0,76);
- Niższym o 10% estymowanym odsetkiem pacjentów u których wystąpiły tylko odległe przerzuty dla czasu od randomizacji wynoszącego 18 msc – 15% vs 25%, a HR=0,58 (95% CI: 0,39; 0,86);
- niższym o 60% ryzykiem konieczności zastosowania systemowego leczenia czerniaka dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 21,6 msc – mediany dla obu grup nie zostały jeszcze osiągnięte, a HR= 0,40 (95% CI: 0,32; 0,51).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie:

- w zakresie ilości zgonów;
- w odsetku pacjentów:
 - z przerzutami miejscowymi lub regionalnymi;
 - z przerzutami miejscowymi lub regionalnymi ze współistniejącym przerzutem odległym.

Bezpieczeństwo

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.

Zgodnie z analizą bezpieczeństwa stosowanie PEM w porównaniu z PLC wiązało się ze statystycznie istotnym:

- ponad sześciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia – RR=6,28 (95% CI: 3,36; 11,71);

- wyższym o 54% ryzykiem wystąpienia ciężkiego zdarzenia niepożądanego ogółem – RR=1,54 (95% CI: 1,20; 1,97);
- w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem:
 - wyższym o 18% ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem ogółem – RR=1,18 (95% CI: 1,09; 1,27);
 - wyższym o 54% ryzykiem wystąpienia reakcji skórnej – RR=1,54 (95% CI: 1,23; 1,94);
 - wyższym o 50% ryzykiem wystąpienia wysypki – RR=1,50 (95% CI: 1,09; 2,06);
 - wyższym o 74% ryzykiem wystąpienia świądu – RR=1,74 (95% CI: 1,26; 2,40);
- w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami immunologicznymi:
 - prawie pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zaburzeń endokrynologicznych – RR=4,69 (95% CI: 3,11; 7,10);
 - ponad pięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia niedoczynności tarczycy – RR=5,14 (95% CI: 2,94; 8,99);
 - prawie dziewięciokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia nadczynności tarczycy – RR=8,55 (95% CI: 3,70; 19,72);
- w zakresie zdarzeń niepożądanych stopnia ≥ 3 . raportowanych u $>2\%$ chorych z grupy PEM:
 - prawie dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego stopnia ≥ 3 ogółem – RR=1,71 (95% CI: 1,37; 2,14);
 - ponad czterokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem stopnia ≥ 3 ogółem – RR=4,35 (95% CI: 2,61; 7,26);
 - prawie dwunastokrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z reakcjami immunologicznymi stopnia ≥ 3 ogółem – RR=11,83 (95% CI: 3,67; 38,18);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla porównania PEM vs PLC w zakresie punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem,
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem: zmęczenie lub astenia, biegunka, ból stawów, nudności.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z 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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- 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 Suciū 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 odcięcia 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.
- Na dzień ukończenia oceny wnioskowanej technologii badanie KEYNOTE-054 nie zostało zakończone, a wyniki uzyskiwane przez uczestników mają być analizowane jeszcze przez kilka lat. Aktualnie brak jest danych dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych jak przeżycie całkowite czy przeżycie bez przerzutów odległych (DMFS), zarówno w populacji wszystkich uczestników jak i uczestników z guzem wykazującym ekspresję PD-L1. Szacowana data zakończenia badania zgodnie z informacjami zawartymi w portalu clinicaltrials.gov to 31 lipca 2023 r.
- Brak jest badań odnoszących się do skuteczności praktycznej wnioskowanej technologii;
- 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.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika w dożywotnym (46 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszt leków (wnioskowanej technologii oraz leków stosowanych po wystąpieniu przerzutów odległych),
- koszt podania, kwalifikacji i diagnostyki w programie lekowym
- monitorowania stanu zdrowia poza programem lekowym,
- koszt leczenia wznowy miejscowej,
- koszt leczenia działań niepożądanych oraz opieki terminalnej.

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

Zgodnie z analizą wrażliwości 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]

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 znajdują 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.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Skuteczność wnioskowanej technologii w porównaniu do obserwacji uwzględniono przede wszystkim na podstawie danych z badania Keynote-054. 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 w raporcie NICE 2018 zwracano uwagę, że dane dotyczące przerzutów odległych i przeżycia całkowitego są niedojrzałe, co ogranicza wiarygodność analizy.
- Wnioskodawca wskazał, że ograniczenie analizy stanowi uwzględnienie sposobu postępowania z pacjentami w momencie wystąpienia wznowy miejscowej 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].
- W modelu uwzględniono koszt 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.
- Nie uwzględniono w analizie kosztu podania leków doustnych, podczas gdy 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, [REDACTED]. 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.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na fakt, iż 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 analizy klinicznej 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.

Ze względu na brak innych danych średnią masę ciała pacjenta przyjęto na podstawie badania Keynote 006 (masa ciała u pacjentów po wystąpieniu przerzutów odległych) – [REDAKTOWANE]. Wartość ta może się różnić od rzeczywistej ze względu na fakt, że dotyczy ona pacjentów z przerzutami, a nie pacjentów po całkowitej resekcji.

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

W wariantcie uwzględniającym RSS roczny koszt stosowania pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu oszacowano na [REDAKTOWANE]. Analogiczne koszty dla terapii niwolumabem i terapii skojarzonej produktami dabrafenibem + trametynibem oszacowano odpowiednio na ok. [REDAKTOWANE].

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanym komparatorem.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję wynosić będzie:

- 385 w 1 roku;
- 528 w 2 roku;

W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- 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.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie:



Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Założenie dot. niepełnego wysycenia rynku w I roku analizy jest zasadne, jednak nie uzasadniono przyjęcia udziału PEM na poziomie 75%. Wnioskodawca określił tę wartość jako przyjętą arbitralnie i nie poddawał testowaniu w analizie wrażliwości.
- Populację docelową oszacowano 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 zbieżne z szacunkami ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT (460-650 chorych rocznie), natomiast odbiegają mocno od danych NFZ przedstawionych w ramach wniosku refundacyjnego dla leku Opdivo w analogicznym wskazaniu. 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;

- ceny leków oszacowane na podstawie komunikatów DGL (za okres X.2018-III.2019) różnią się od cen oszacowanych przez wnioskodawcę, który do obliczeń przyjął odleglejszy okres (XI.2017-X.2018). Różnice te były na tyle nieduże, że odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych zaprezentowano wyniki scenariusza, w którym przyjęto populację docelową wg danych otrzymanych z NFZ w ramach wniosku refundacyjnego dotyczącego leku Opdivo w ramach analogicznego wskazania. 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 [redacted] zł w II roku analizy z uwzględnieniem RSS. W scenariuszu bez RSS będzie to odpowiednio [redacted] zł w 1. i 2. roku analizy. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zarówno oszacowania ekspertów klinicznych, jak i [redacted] są zbieżne z danymi przyjętymi przez wnioskodawcę.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Analiza ekonomiczna wykazała, że wnioskowana technologia jest kosztowo-efektywna. Jednakże niepewnym pozostaje efekt kliniczny (na co wskazano w części rekomendacji odnoszącej się do ograniczeń analizy klinicznej) oraz rozmiar populacji. Zasadnym wydaje się więc zaproponowanie dodatkowo instrumentów dzielenia ryzyka: opartego o wyniki zdrowotne oraz uzależnionego od wielkości obrotu.

Uwagi do 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.

[redacted]

[redacted]

Takie określenie stanu pacjenta powoduje, że badanie nie objęło pacjentów o lepszej prognozie. Zastosowanie takiego kryterium nie ma swojego uzasadnienia w klasyfikacji The American Joint Committee on Cancer (AJCC) i powoduje, że populacja z badania nie jest reprezentatywna względem wszystkich chorych z czerniakiem w III stopniu zaawansowania.

Należy mieć jednak na uwadze, że w badaniu KEYNOTE-054 wcześniejsza terapia przeciwciałami anty PD-1 była czynnikiem wykluczającym z udziału w badaniu, a zatem wyniki badania nie odnoszą się do tej subpopulacji i nie jest możliwe określenie spodziewanych efektów terapii w tej grupie chorych. Szczególnie w tym przypadku, w ocenie Prezesa Agencji, należałoby rozważyć dokonanie zmian w zapisach programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

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.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące wytyczne kliniczne odnoszące terapii czerniaka:

- Stanowisko ekspertów - Rutkowski 2019
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v2.2019 ;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 – Rekomendacje dotyczą stosowania niwolumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem i zajęciem węzłów chłonnych lub przerzutami, po resekcji.
- NICE 2018a – Rekomendacje dotyczą stosowania dabrafenibu razem z trametynibem w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z mutacją BRAF V600.
- NICE 2018b – Rekomendacje dotyczą stosowania pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem po resekcji i z wysokim ryzykiem nawrotów
- NICE 2015 – Rekomendacje dotyczą diagnozy i leczenia czerniaka skóry.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2017;
- European Dermatology Forum (EDF); European Association of Dermato-Oncology (EADO); European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2016; –Konsensus ekspertów;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015.

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 i specyficznymi dla leków wytycznymi brytyjskimi NICE z lat 2018-2019 w ramach terapii adjuwantowej czerniaka stopnia III po leczeniu chirurgicznym stosowane mogą być:

- 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 interferon-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). Leczenie ipilimumabem i interferonem alfa-2b powinno być indywidualizowane ze względu na dużą toksyczność tych terapii (II, B).

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące leczenia adjuwantowego u dorosłych pacjentów po resekcji czerniaka w stadium III:

- 1 pozytywna:
 - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2019,
- 2 pozytywne pod warunkiem zapewnienia odpowiedniego mechanizmu podziału ryzyka:
 - The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2019
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018.

Obecnie w przygotowaniu jest rekomendacja niemieckiej agencji G-BA.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniając technologię nie jest aktualnie finansowana w żadnym kraju.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.05.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.101.2019.12.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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), na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 66/2019 z dnia 5 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumab) w ramach programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”
2. Raport nr OT.4331.32.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Keytruda (pembrolizumab) we wskazaniu: "Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)" (leczenie adjuwantowe). Analiza weryfikacyjna