

Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji

Analiza wpływu na budżet

Warszawa, październik 2023

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje projektu

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

MSD Polska Sp. z o. o.
Ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez MSD Polska Sp. z o. o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	7
2 Metodyka	8
2.1 Populacja	9
2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	9
2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku	15
2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana ..	21
2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją	22
2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	23
2.2 Perspektywa analizy	24
2.3 Horyzont czasowy analizy	24
2.4 Analizowane koszty	24
2.4.1 Koszt wnioskowanego leku	25
2.4.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu	27
2.5 Opis modelu	29
2.5.1 Parametry kliniczne.....	30
2.5.2 Opis arkusza modelu BIA	31
2.5.3 Substancje stosowane w kolejnych liniach leczenia.....	32
2.6 Scenariusze analizy	36
2.6.1 Scenariusz istniejący.....	36
2.6.2 Scenariusze nowe	36
2.7 Analiza wrażliwości	37
3 Wyniki	40
3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ	40
3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny	40
3.3 Wariant minimalny	44
3.4 Wariant maksymalny.....	48
3.5 Scenariuszowa analiza wrażliwości	52
4 Ograniczenia i dyskusja	54
5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń	57
6 Wnioski	58
7 Analiza racjonalizacyjna	59
7.1 Założenia analizy	59

7.2	Przedmiot analizy	62
7.3	Metodyka	62
7.4	Wyniki analizy	63
Spis rysunków.....		65
Spis tabel		66
Bibliografia		68

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Metody

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2025-2026). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania medycznego opartego na obserwacji pacjenta. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W niniejszej analizie wykorzystano globalny model analizy wpływu na budżet zaimplementowany w programie MS Excel. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji w Polsce. W analizie uwzględniono koszty związane z: zakupem leków i ich podaniem, przeprowadzeniem resekcji czerniaka w stopniu III, monitorowaniem stanu pacjenta w ramach programu lekowego leczenia czerniaka oraz poza nim, wykonaniem testów wykrywających mutację BRAF, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Wartości wejściowe dla poszczególnych uwzględnionych kategorii kosztów przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w ramach analizy ekonomicznej, tj. w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono szczegółowy opis i sposób szacowania poszczególnych uwzględnionych danych kosztowych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej.

W modelu oprócz wyników analizy podstawowej (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), uwzględniono również scenariuszową analizę wrażliwości, która przeprowadzona została na bazie wariantu najbardziej prawdopodobnego. W analizie uwzględniono, że pembrolizumab w analizowanym wskazaniu będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Wyniki

Wnioski

Wzrost wydatków wynika z faktu, że aktualnie pacjenci z wnioskowanym wskazaniem nie mają refundowanej żadnej aktywnej terapii i po zakończonym etapie leczenia chirurgicznego, pozostają jedynie pod obserwacją, która nie generuje wysokich kosztów, ale jak wykazano w wynikach badania KEYNOTE-716 wiąże się z większym ryzykiem nawrotu choroby w porównaniu z terapią pembrolizumabem. Wyniki pochodzące z powyżej wymienionego badania wykazały wyższość pembrolizumabu (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby oraz wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów odległych) względem samej obserwacji.

Należy jednocześnie podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu w analizowanym wskazaniu skutkowałaby wprowadzeniem pierwszej opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów, tym samym umożliwiając chorym dostęp do innowacyjnej terapii zmniejszającej ryzyko nawrotu choroby.

1 Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania medycznego opartego na obserwacji pacjenta. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie).

2 Metodyka

W niniejszym rozdziale przedstawiono zestawienie tabelaryczne wartości i wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań dotyczących:

- rocznej liczebności populacji;
- rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (zwana dalej ustawą refundacyjną);
- aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy refundacyjnej;
- dodatkowych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, w tym minimalnych i maksymalnych wariantów dla tego oszacowania.

2.1 Populacja

2.1.1 Szacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego na dzień 26.09.2023, preparat Keytruda® zarejestrowany jest w następujących wskazaniach [ChPL Keytruda]:

- Czerniak:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej;
 - u osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej w monoterapii do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia zaawansowania IIB, IIC lub III, po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca 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 dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej;
 - w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego 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;
 - w skojarzeniu z karboplatyną i paklitakselem lub nab-paklitakselem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych;
 - w monoterapii do stosowania 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.
- Klasyczny chłoniak Hodgkina:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego

przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, *autologous stem cell transplant*), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.

- Rak urotelialny:
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny;
 - w monoterapii do stosowania 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 .
- Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi:
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 ;
 - w monoterapii do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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.
- Rak nerkowokomórkowy:
 - w skojarzeniu z aksytynibem do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
 - w skojarzeniu z lenwatinibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych;
 - w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.
- Nowotwory z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, *microsatellite instability high*) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, *mismatch repair deficient*)
 - Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer), produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania u osób dorosłych z rakiem jelita grubego z MSI-H lub dMMR w następujących warunkach:

- leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami;
- leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny.
- Nowotwory inne niż rak jelita grubego, produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących nowotworów z MSI-H lub dMMR u osób dorosłych z:
 - zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu opartym na pochodnych platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii;
 - nieoperacyjnym lub z przerzutami rakiem żołądka, jelita cienkiego lub rakiem dróg żółciowych u pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby w trakcie leczenia lub po co najmniej jednej stosowanej wcześniejszej terapii.
- Rak przetyku:
 - w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 .
- Potrójnie ujemny rak piersi:
 - w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie neoadjuwantowe, a następnie kontynuowany w monoterapii jako leczenie adjuwantowe po zabiegu chirurgicznym, jest wskazany do stosowania w leczeniu osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie;
 - w skojarzeniu z chemioterapią jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami.
- Rak endometrium:
 - w skojarzeniu z lenwatinibem do stosowania w leczeniu zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii.

- Rak szyjki macicy:
 - w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu, do stosowania w leczeniu przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .
- Gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego:
 - w skojarzeniu z trastuzumabem, chemioterapią zawierającą pochodne fluoropirymidyny i platyny, do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczolakoraka żołądka lub gruczolakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 .

Liczebność populacji dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych pembrolizumabu oszacowano na podstawie danych raportowanych we wcześniejszych analizach dla preparatu Keytruda® – analizy weryfikowane przez AOTMiT. Jako główne źródło informacji uwzględniono wniosek dotyczący stosowania pembrolizumabu w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym potrójnie ujemnego raka piersi – wniosek z 2022 roku [AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]. We wniosku szacowano populację na rok 2023 i 2024. W ramach niniejszej analizy uwzględniono dane raportowane dla 2023 roku, tj. przedstawiono aktualną liczebność populacji. Dane przedstawione w wyżej wymienionym wniosku uzupełniono o najnowsze wskazania dla pembrolizumabu: leczony adjuwantowo czerniak stopnia IIB-C po całkowitej resekcji oraz gruczolakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego. Sposób oszacowania liczebności pacjentów z resekowanym czerniakiem w stopniu IIB-C przedstawiono w rozdziale 2.1.2. Populację pacjentów z gruczolakorakiem żołądka i połączenia żołądkowo-przetykowego oszacowano w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane raportowane we wniosku złożonym dla niwolumabu wnioskowanego w populacji pacjentów z rakiem żołądka, przetyku i połączenia żołądkowo-przetykowego [BIA Opdivo 2022] oraz dane z badania CheckMate 649 – patrz szczegółowe informacje w Tab. 1.

Tab. 1. Szacowanie liczebności populacji z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego.

Kategoria	Liczebność populacji	Źródło
Liczba nowych zachorowań na raka żołądka w 2023 roku	5149	Dane KRN za lata 199-2020 + prognoza na kolejne lat.
Odsetek pacjentów z gruczolakorakiem: 95%	4 892	BIA Opdivo 2022
Odsetek pacjentów z rakiem nieoperacyjnym lub z przerzutami: 91,4%	4 471	BIA Opdivo 2022
Odsetek pacjentów z HER-2 dodatnim rakiem: 25,4%	1133	BIA Opdivo 2022
Odsetek pacjentów, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1 : 82,0%	929	CheckMate 649, Janjigian 2021

Rozpoznanie	Liczebność populacji	Źródło
i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10		
Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi		
Leczenie pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	■	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Leczenie płaskonabłonkowego raka głowy i szyi 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	■	
Rak nerkowokomórkowy		
Leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych	■	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Leczenie adjuwantowe u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych	■	
Rak jelita grubego		
Leczenie pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami	■	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami raka jelita grubego po wcześniejszym leczeniu skojarzonym opartym na pochodnych fluoropirymidyny	■	
Rak z MSI-H lub dMMR		
Zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium	86	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Nieoperacyjny lub z przerzutami rak żołądka, jelita cienkiego lub rak dróg żółciowych	440	
Rak przetyku		
Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego raka przetyku nieoperacyjnego lub z przerzutami lub HER-2 ujemnego gruczolakoraka połączenia przetykowo-żołądkowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	■	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Potrójnie ujemny rak piersi		
Leczenie osób dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnym rakiem piersi, u których ryzyko nawrotu jest wysokie (leczenie neodjuwantowe, a następnie leczenie adjuwantowe)	■	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Leczenie miejscowo nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi nieoperacyjnego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 i które wcześniej nie otrzymywały chemioterapii w związku z chorobą nowotworową z przerzutami	■	
Rak endometrium		
Leczenie zaawansowanego lub nawrotowego raka endometrium u osób dorosłych, u których nastąpiła	400	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]

Rozpoznanie	Liczebność populacji	Źródło
progresja choroby podczas lub po wcześniejszym leczeniu zawierającym pochodne platyny w dowolnym zestawieniu i którzy nie kwalifikują się do radykalnego leczenia chirurgicznego lub radioterapii		
Rak szyjki macicy		
Leczenie przetrwałego, nawrotowego lub z przerzutami raka szyjki macicy u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	291	[AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi]
Gruzołakorak żołądka lub połączenia żołądkowo-przetykowego		
Leczenie pierwszego rzutu miejscowo zaawansowanego nieoperacyjnego lub z przerzutami HER2-dodatniego gruczołakoraka żołądka lub gruczołakoraka połączenia żołądkowo-przetykowego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 1	929	Patrz Tab. 1
SUMA		

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; ASCT – autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*); BIA – analiza wpływu na budżet; CPS – łączny wynik pozytywny (ang. *Combined Positive Score*); dMMR – zaburzenia mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. *mismatch repair deficient*); MSI-H – niestabilność mikrosatelitarna wysokiego stopnia (ang. *microsatellite instability high*); NDRP – niedrobnokomórkowy rak płuca; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. *programmed death receptor ligand 1*); TPS – *Tumor Proportion Score*.

2.1.2 Szacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla produktu leczniczego Keytruda® brzmi:

- pembrolizumab w monoterapii stosowany w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

W przypadku szacowania liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku wykorzystano globalny model BIA dostarczony przez Wnioskodawcę, przygotowany do oceny wpływu na wydatki płatnika refundacji pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów. W globalnym modelu BIA uwzględniono możliwość refundacji pembrolizumabu w populacji powyżej 12 roku życia. Wnioskowane jest objęcie refundacją pembrolizumabu w populacji dorosłych pacjentów, w związku z czym udział populacji pediatrycznej przyjęto w modelu na poziomie 0%. Należy podkreślić, że badanie KEYNOTE-716, stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu analizy wpływu na budżet, uwzględniało pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia uwzględnione w modelu przedstawiono dla całej populacji, w tym dla pacjentów pediatrycznych, przy czym należy podkreślić, że populacja pediatryczna stanowiła znikomy odsetek pacjentów uwzględnionych w badaniu KEYNOTE-716, tj. 0,2% (jedynie 2 pacjentów uwzględnionych w badaniu miało < 18 lat), tym samym ich wpływ na wynik końcowy badania jest minimalny.

Za autorami globalnego modelu, w celu oszacowania populacji docelowej uwzględniono zarówno pacjentów z nowo zdiagnozowanym czerniakiem w stopniu IIB-C jak i pacjentów z czerniakiem w stopniu I lub IIA, u których nastąpi progresja do stopnia IIB-C.

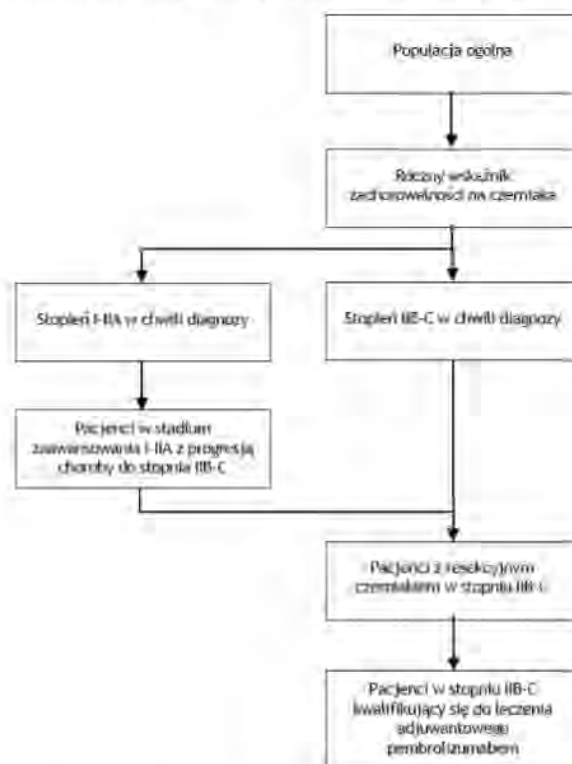
W Tab. 3 oraz na Rys. 1 omówiono poszczególne etapy, które uwzględniono w celu oszacowania liczebności populacji docelowej (etapy oznaczono dużymi literami od A do E).

Tab. 3. Schemat szacowania populacji docelowej uwzględniony w modelu BIA.

Etap	Nazwa etapu	Sposób oszacowania populacji	Źródła danych
A	Pacjenci z czerniakiem	Populacja ogólna Polski * roczny wskaźnik zachorowalności na czerniaka	Dane GUS, portal populationof.net, dane KRN
B	Pacjenci z czerniakiem w stopniu I/IIA/IIB-C	Pacjenci z czerniakiem (etap A) * % nowo zdiagnozowanych pacjentów w każdym poszczególnym stopniu od I do IIC	Opinie 4 ankietowanych ekspertów klinicznych
C	Pacjenci w stopniu I-IIA doświadczający progresji do stopnia IIB-C	[Pacjenci w stopniu I (etap B) * % pacjentów doświadczających nawrotu choroby w ciągu 5 lat od diagnozy * % pacjentów doświadczających nawrotu ze stopnia I do stopnia IIB-C] + [Pacjenci w stopniu IIA (etap B) * % pacjentów doświadczających nawrotu choroby w ciągu 5 lat od diagnozy * % pacjentów doświadczających nawrotu ze stopnia IIA do stopnia IIB-C]	Opinie 4 ankietowanych ekspertów klinicznych
D	Pacjenci z resekcyjnym czerniakiem w stopniu IIB-C	[Nowo zdiagnozowani pacjenci w stopniu IIB-C (etap B) + pacjenci w stopniu I-IIA z progresją do stopnia IIB-C (etap C)] * % pacjentów u których wykonywana jest resekcja	Opinie 4 ankietowanych ekspertów klinicznych
E	Pacjenci kwalifikujący się do leczenia adjuwantowego w stopniu IIB-C z zastosowaniem pembrolizumabu	Pacjenci w stopniu IIB-C, u których wykonywana jest resekcja (etap D) * % pacjentów kwalifikujących się do leczenia adjuwantowego	Opinie 4 ankietowanych ekspertów klinicznych

GUS – Główny Urząd Statystyczny; KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów.

Rys. 1. Schemat szacowania populacji docelowej uwzględniony w modelu BIA.



Do oszacowania liczebności populacji docelowej wykorzystano następujące źródła danych:

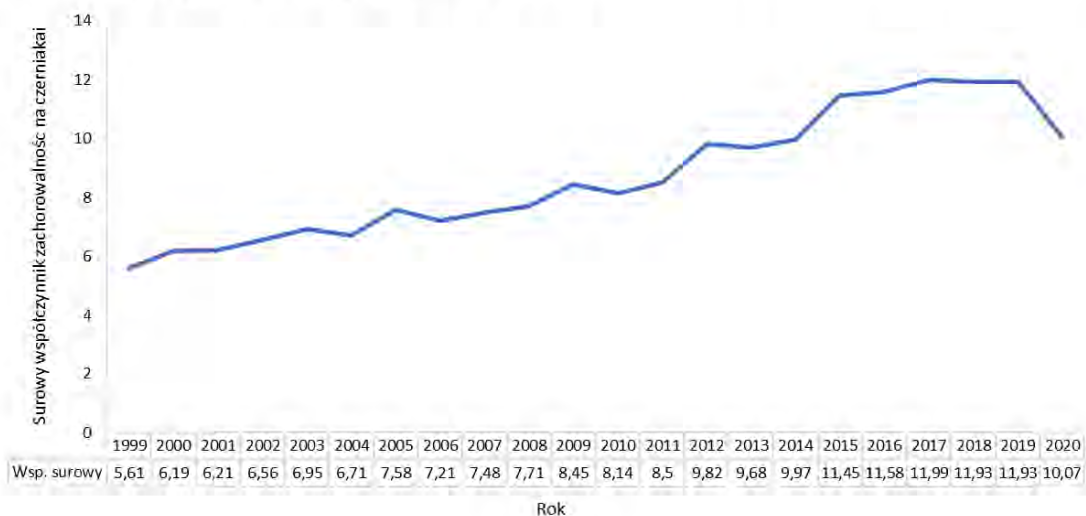
- dane z Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) oraz ze strony: populationof.net;
- dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN);
- opinie 4 ekspertów klinicznych – [REDACTED]

Jako punkt wyjścia do oszacowań wykorzystano ogólną populację Polski. W obliczeniach uwzględniono liczebność populacji w wieku 15+, ponieważ dla takiego przedziału wiekowego dysponowano danymi z zakresu wskaźnika zapadalności na czerniaka. Zgodnie z najnowszymi danymi GUS (dane za rok 2022), liczebność populacji w wieku 15+ w 2022 wynosiła 31 950 283 mieszkańców [GUS 2022]. Zgodnie z danymi historycznymi opublikowanymi na portalu populationof.net liczba mieszkańców kraju w ostatnich latach spada, zaś roczne tempo spadku od 2020 roku wynosi -0,2%, co uwzględniono w oszacowaniach dotyczących I i II roku analizy, tj. rok 2025 i rok 2026 [populationof.net].

Zachorowalność na czerniaka w Polsce oszacowano na podstawie danych KRN [KRN]. Populację docelową stanowią pacjenci powyżej 18. roku życia, jednak dane KRN o zapadalności na nowotwory raportowane są dla 5-letnich przedziałów wiekowych, dlatego konieczne było uwzględnienie nieco szerszego zakresu wiekowego niż wnioskowany. Założono, że zapadalność w populacji osób dorosłych będzie odpowiadać zapadalności dla osób powyżej 15. roku życia. Z danych KRN wykorzystano dane raportowane dla surowego

współczynnika zapadalności. Zgodnie z danymi KRN, współczynnik zapadalności na czerniaka od 2015 roku utrzymuje się na stałym poziomie – patrz Rys. 2. Wyjątek stanowi rok 2020, w przypadku którego odnotowano spadek liczby zachorowań na czerniaka, który najprawdopodobniej związany jest z pandemią Covid-19, która wpłynęła na pogorszenie diagnostyki chorób. W związku z powyższym, w analizie uwzględniono surowy współczynnik zapadalności na czerniaka wyznaczony jako średnia z lat 2015-2019 (średnia z lat, w których obserwuje się stabilizację liczby zachorowań na czerniaka). Zgodnie z opisanymi powyżej założeniami, surowy współczynnik zachorowalności uwzględniony w ramach niniejszej analizy wyniósł 11,78/100 000 dla osób powyżej 15. roku życia.

Rys. 2. Współczynnik zachorowalności na czerniaka w latach 1999-2020 dla osób powyżej 15. roku życia – dane KRN.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Jak wspomniano powyżej, w globalnym modelu BIA uwzględniono również możliwość włączenia do leczenia pacjentów, u których przed horyzontem czasowym ujętym w analizie zdiagnozowano czerniaka we wcześniejszym stopniu zaawansowania, ale później uległ progresji do czerniaka w stopniu IIB-C. W Tab. 4 przedstawiono odsetek pacjentów,

1 [REDACTED]

z czerniakiem w stopniu I lub II, u których wystąpi jakiegokolwiek rodzaj nawrotu choroby w ciągu 5 lat. Uwzględniono horyzont 5 lat, ponieważ tylko niewielka część nawrotów ma miejsce po tym okresie. W ankiecie eksperci kliniczni podali 5-letnie ryzyko nawrotu czerniaka u pacjentów pierwotnie zdiagnozowanych w I i II stopniu zaawansowania choroby. W globalnym modelu BIA uwzględniono dane dla poszczególnych lat. Dane przyjęte przez autorów globalnego modelu miały zbliżone wartości w kolejnych uwzględnionych latach. W związku z powyższym, w ramach niniejszej analizy, 5-letnie dane podane przez ekspertów klinicznych podzielono przez liczbę lat w analizowanym okresie (tj. 5 lat) i przyjęto taką samą wartość dla każdego roku.

Tab. 4. 5-letnie ryzyko nawrotu choroby u pacjentów pierwotnie zdiagnozowanych w stopniu I i stopniu II.

Rok od diagnozy	Dane uwzględnione w modelu, dane podane przez ekspertów klinicznych		Dane uwzględnione w globalnym modelu*	
	Stopień I	Stopień II	Stopień I	Stopień II
1	■	■	■	■
2	■	■	■	■
3	■	■	■	■
4	■	■	■	■
5	■	■	■	■
Łącznie	■	■	■	■

* Dane przedstawiono w tabeli jedynie w celu pokazania, że odsetek pacjentów z nawrotem choroby jest stały w kolejnych analizowanych latach. Autorzy globalnego modelu powyższe dane opracowali na podstawie informacji przekazanych przez *Kantar Health* – dane nieopublikowane.

W celu oszacowania liczby pacjentów ze stopniem I i IIA, u których wystąpi progresja choroby do stopnia IIB-C, oprócz danych dotyczących 5-letniego ryzyka nawrotu choroby, w modelu wykorzystano również dane dotyczące struktury stadiów zaawansowania do których nastąpił nawrót. W przeprowadzonej ankiecie, ekspertów klinicznych zapytano o weryfikacje danych uwzględnionych w globalnym modelu².

– patrz Tab. 5.

² W globalnym modelu uwzględniono dane przekazane przez *Epiphany Partners*, *Kantar Health* oraz dane SEER z 2017 roku [SEER]. Autorzy globalnego modelu nie zidentyfikowali danych z zakresu częstości występowania nawrotów ze stopnia IIA do określonych podstopni II stopnia zaawansowania choroby, tj. IIA-IIC. Autorzy globalnego modelu przyjęli założenie, że nawroty ze stopnia IIA rozkładają się proporcjonalnie jak rozkład pacjentów w poszczególnych stopniach: IIA, IIB i IIC w chwili rozpoznania choroby. Dane uwzględnione przez autorów modelu zweryfikowano w ramach przeprowadzonej ankiety eksperckiej.

Tab. 7. Liczebność populacji docelowej.

Etap	Parametr	Wartość	Sposób oszacowania populacji	I rok	II rok
A	Prognozowana populacja Polski w wieku 15+	Liczba pacjentów w 2022 roku: 31 950 283 + uwzględnione roczne tempo spadku wielkości populacji na poziomie - 0,2%	$A = 31\,950\,283 + (31\,950\,283 \cdot -0,2\%)$		
B	Surowy współczynnik zachorowalności na czerniaka dla pacjentów w wieku 15+	11,78/100 000	$B = A \cdot 11,78$		
C	Szacowany odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C				
D	Pacjenci z progresją choroby ze stopnia I-IIA do stopnia IIB-C	Szczegółowe dane wykorzystane w celu oszacowania tej części populacji przedstawiono w Tab. 4, Tab. 5 i Tab. 6			
E	Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C poddanych leczeniu chirurgicznemu				
F	Odsetek pacjentów poddanych resekcji czerniaka kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego – liczebność populacji docelowej				

2.1.3 Szacowanie liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana oszacowano na podstawie danych NFZ za II kwartał 2023 roku. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 11 grudnia 2023 roku, produkt leczniczy Keytruda® jest obecnie refundowany w leczeniu:

- zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20) [Program lekowy B.4];
- niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34) [Program lekowy B.6];
- raka piersi (ICD-10: C50) [Program lekowy B.9.FM.];
- raka nerki (ICD-10: C64) [Program lekowy B.10];

- płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi [Program lekowy B.52];
- raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16) [Program lekowy B.58];
- czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43) [Program lekowy B.59].

W przypadku programu lekowego B.10. oraz programu lekowego B.9.FM. nie dysponowano danymi dotyczącymi liczby pacjentów uwzględnionych w ramach powyżej wymienionych PL (Pembrolizumab w raku nerki otrzymał refundację od września 2023 roku, natomiast w raku piersi od lipca 2023. Najnowsze dane NFZ dotyczą okresu od stycznia do czerwca 2023, a zatem nie obejmują okresu refundacji pembrolizumabu w ramach PL: B.10. i B.9.FM.). Według danych NFZ, w II kwartale 2023 roku, pembrolizumabem leczonych było 3 604 pacjentów. Liczebność populacji leczonej w ramach wymienionych programów lekowych podsumowano w Tab. 8.

Tab. 8. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.

Wskazanie	Liczebność populacji	Źródło
B.4 „Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10: C18 - C20)”	47	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2023
B.6 „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”	2 680	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2023
B.9.FM „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)”	0	Brak danych
B.10 „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”	0	Brak danych
B.52 „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”	239	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2023
B.58 „Leczenie chorych na raka przetyku, połączenia żołądkowo-przetykowego i żołądka (ICD-10: C15-C16)”	36	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2023
B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”	602	Sprawozdanie NFZ za II kwartał 2023
SUMA	3 604	

2.1.4 Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją

Szacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją przeprowadzono w oparciu o założenia dotyczące przejęcia rynku przekazane przez ekspertów klinicznych. Na podstawie odpowiedzi przekazanych przez 4 ekspertów klinicznych, zdefiniowano trzy warianty analizy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowaną roczną liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.

Wariant analizy	Liczebność populacji		Źródło
	1. rok	2. rok	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

2.1.5 Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji przedstawione w rozdziałach 2.1.1 - 2.1.4 zestawiono w tabeli poniżej.

Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	1. rok	2. rok	
Wszyscy pacjenci, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdział 2.1.1, Tab. 2
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]	Rozdział 2.1.2, Tab. 7

Populacja	Liczebność populacji		Odnosnik do rozdziału i tabeli
	1. rok	2. rok	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		3 604	Rozdział 2.1.3, Tab. 8
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, wariant najbardziej prawdopodobny	■	■	Rozdział 2.1.4, Tab. 9
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, wariant minimalny	■	■	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, wariant maksymalny	■	■	

2.2 Perspektywa analizy

Zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2021] analizę należy przeprowadzić z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (pacjenta).

Ze względu na zakładany sposób finansowania produktu leczniczego Keytruda® (wnioskowane jest finansowanie w ramach programu lekowego) w zakresie głównych składowych kosztów (koszt substancji czynnych, koszt podania leczenia, koszt monitorowania leczenia) nie dochodzi do współpłacenia przez pacjenta, dlatego wyniki przedstawiono jedynie z perspektywy płatnika publicznego.

2.3 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto dwuletni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej. Mając na uwadze termin przygotowania analizy i czas konieczny na przeprowadzenie postępowania administracyjnego dotyczącego wniosku o refundację, horyzont czasowy obejmuje lata: 2025 – 2026.

2.4 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt pembrolizumabu oraz jego podania;

- koszty monitorowania leczenia czerniaka w stopniu IIB-C;
- koszty leczenia nawrotu lokoregionalnego: koszt substancji stosowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka w III stopniu oraz koszt ich podania, koszt chirurgicznego usunięcia zmiany, koszt monitorowania leczenia;
- koszty leczenia przerzutów odległych (I linia i II linia): koszt substancji oraz koszt ich podania, koszt monitorowania leczenia;
- koszty testów BRAF V600,
- koszty opieki terminalnej;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,

2.4.1 Koszt wnioskowanego leku

2.4.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku

Uzasadnienie kategorii odpłatności

Wnioskowane warunki objęcia refundacją dotyczą rozszerzenia zakresu wskazań refundacyjnych pembrolizumabu o leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Wnioskodawca wnioskuje o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

Zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej (art. 14 ustawy) przedstawionymi poniżej, produkt Keytruda® (pembrolizumab) będzie dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

1. Minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących odpłatności:

- 1) bezpłatnie – leku, wyrobu medycznego mającego udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego, zaburzenia psychiatrycznego, upośledzenia umysłowego lub zaburzenia rozwojowego albo choroby zakaźnej o szczególnym zagrożeniu epidemicznym dla populacji, albo leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowanego w ramach programu lekowego.

Uzasadnienie kwalifikacji do grupy limitowej

Analizowana technologia będzie kwalifikowała się do istniejącej grupy limitowej (1143.0, Pembrolizumab). W ramach tej grupy limitowej refundowany jest tylko pembrolizumab, w związku z czym niniejsza analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy.





2.4.1.3 Koszt pembrolizumabu

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację preparatu Keytruda®:

- 25 mg/ml x 1 fiolka po 4 ml.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL, zalecana dawka produktu leczniczego Keytruda® we wnioskowanej populacji pacjentów to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. W modelu uwzględniono oba schematy dawkowania pembrolizumabu. W przypadku badania KEYNOTE-716 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, wszystkie dane dotyczące ramienia pembrolizumabu, uwzględnione w modelu dotyczą dawki pembrolizumabu 200 mg podawanej co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów z ramienia pembrolizumabu otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie).

W ramach analizy podstawowej uwzględniono intensywność dawkowania pembrolizumabu, co pozwoliło na ujęcie w kosztach nabycia leku wszelkich opóźnień lub przerw w podawaniu (np. z powodu zdarzeń niepożądanych). Intensywność dawkowania pembrolizumabu w modelu przyjęto na poziomie 98,9%, co jest zgodne ze średnią wartością przestrzegania dawki przez pacjentów w badaniu KEYNOTE-716.

Oszacowanie cen i odpłatności pembrolizumabu przedstawiono w Tab. 11 i Tab. 12.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

2.4.2 Podsumowanie danych kosztowych wykorzystanych w modelu

Dane kosztowe w modelu analizy wpływu na budżet parametryzowano w oparciu o dane kosztowe przyjęte w modelu analizy ekonomicznej – szczegółowy opis sposobu szacowania kosztów dla poszczególnych uwzględnionych kategorii zawarto w dokumencie z opisem przeprowadzonej analizy ekonomicznej [AE Keytruda]. Wartości w zakresie uwzględnionych kategorii kosztowych podsumowano w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie za pomocą formuł aplikowano w arkuszu „Dashboard”. W ramach analizy podstawowej uwzględniono wszystkie kategorie kosztów wymienione w tabeli poniżej. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze, w ramach których pomijano poszczególne kategorie kosztów, tj. scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów monitorowania w stopniu IIB-C, kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, kosztów I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, kosztów II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, wszystkich kosztów dotyczących kolejnych linii leczenia, kosztów leczenia chirurgicznego w III stopniu, kosztów opieki terminalnej.

W Tab. 13 podsumowano wartości uwzględnionych kategorii kosztowych.

Tab. 13. Dane kosztowe uwzględnione w modelu BIA.

Leczenie	Koszt [PLN]
Koszt substancji stosowanych w leczeniu adjuwantowym czerniaka w stopniu IIB-C, cena za mg	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Leczenie		Koszt [PLN]
Koszt substancji stosowanych w leczeniu nawrotu lokoregionalnego oraz w leczeniu przerzutów odległych, cena za mg[^][^]		
Pembrolizumab		69,3699
Niwolumab		38,2519
Ipilimumab		152,7307
Wemurafenib		0,1815
Kobimetynib		6,7714
Dabrafenib		1,6095
Trametinib		29,8013
Enkorafenib		1,1125
Binimetynib		1,5986
Dakarbazyne		0,1832
Koszt podania leczenia, koszt jednego podania*		
Pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab		734,95
Dakarbazyne		313,00
Koszt monitorowania leczenia, tygodniowy koszt monitorowania leczenia		
Stopień IIB-C	Pembrolizumab**	106,19
	Brak aktywnego leczenia	48,25
Stopień III	Niwolumab (240mg Q2W, monotherapy)**	106,19
	Dabrafenib + Trametinib**	167,17
	Brak aktywnego leczenia	44,29
Stopień IV	Niwolumab + Ipilimumab	106,19
	Wemurafenib + Kobimetynib	167,17
	Enkorafenib + Binimetynib	167,17
	Dakarbazyne	136,68
	Brak aktywnego leczenia	60,38
Koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego		
Resekcja przerzutów tranzytowych		3 555,24
Limfadenektomia		4 348,17
Resekcja zmian skórnych		3 555,24
Całkowity koszt chirurgicznego leczenia nawrotu lokoregionalnego		3 948***
Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600		
Koszt testu BRAF V600		1 012,44
Koszt hospitalizacji		3 555,24
Łączny koszt		4 567,68
Koszt opieki terminalnej		
Całkowity koszt opieki terminalnej		11 083,45
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych[^]		
Biegunka		5 086,04
Nadczynność tarczycy		4 695,60
Astenia		70,84

Leczenie	Koszt [PLN]
Zmęczenie	70,84
Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	0,00
Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	0,00
Obniżony apetyt	5 086,04
Hiperglikemia	2 743,40
Ból stawów	5 473,04
Ból pleców	4 793,64
Ból mięśni	4 793,64
Ból kończyn	4 793,64
Rak podstawnokomórkowy skóry	5 940,88
Świąd	2 741,68
Wysypka	2 741,68
Wysypka plamisto-grudkowa	2 741,68
Nadciśnienie	5 111,88

* Pozostałe leki uwzględnione w analizie podawane są doustnie, tj. występują w formie tabletek. W związku z powyższym przyjęto, że nie generują kosztów podania;

** Taki sam koszt monitorowania zarówno w stopniu III i IV;

*** W modelu BIA całkowity koszt chirurgicznego leczenia nawrotu lokoregionalnego przemnażany jest przez odsetek pacjentów z nawrotem miejscowym, u których wykonany zostanie zabieg chirurgiczny, tj. 93% dopiero w arkuszu „Calculations”. Ponadto w modelu ekonomicznym, w celu wyznaczenia ostatecznego kosztu leczenia chirurgicznego uwzględniono również częstość wykonywania poszczególnych zabiegów wchodzących w skład leczenia chirurgicznego – dane z badania KEYNOTE-716 – dane nieuwzględnione w modelu BIA. W związku z powyższym ostateczny koszt leczenia chirurgicznego uwzględniony w BIA jest nieco inny niż ostateczny koszt uwzględniony w modelu ekonomicznym;

^ W modelu BIA, podobnie jak w modelu ekonomicznym uwzględniono dwa typy zdarzeń niepożądanych: zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z dowolnej przyczyny oraz zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem. W analizie podstawowej uwzględniono AE z dowolnej przyczyny. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ na wyniki uwzględnienia AE związanych ze stosowanym leczeniem;

^^ Dawkowanie poszczególnych leków przyjęto adekwatnie jak w ramach analizy ekonomicznej. W przypadku niwolumabu uwzględniono, że 100% pacjentów stosuje niwolumab w dawce 240 mg co 2 tygodnie – adekwatnie jak w ramach analizy ekonomicznej. W ramach analizy ekonomicznej, testowano scenariusz, w którym uwzględniono dawkowanie niwolumabu na poziomie 480 mg co 4 tygodnie – wyniki tego scenariusza wiązały się z niewielkim wpływem tego założenia na ostateczną wartość ICUR: zmiana vs wartość podstawowa <1%, w związku z czym nie testowano tego założenia w ramach analizy wpływu na budżet.

2.5 Opis modelu

W niniejszej analizie wykorzystano globalny model analizy wpływu na budżet zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Model szacuje koszty związane z leczeniem pembrolizumabem w porównaniu z terapią standardową, tj. obserwacją pacjenta. Model szacuje wydatki na opiekę zdrowotną w scenariuszu, w którym pembrolizumab nie jest dostępny i porównuje je z wydatkami na opiekę zdrowotną w scenariuszu, w którym pembrolizumab jest refundowany. Analogicznie do modelu ekonomicznego przyjęto cykl analizy trwający 7 dni – właściwy horyzont modelu zamyka się w 104 cyklach tj. 2 latach. Pacjenci wchodzi do modelu w sposób stopniowy, tj. w tygodniowych odstępach. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych oraz oszacowanie wielkości wnioskowanej populacji w Polsce. Dane wejściowe uwzględnione w analizowanym modelu BIA (koszty leczenia, skuteczność leczenia, odsetki zdarzeń niepożądanych) są zgodne z modelem

ekonomicznym, tj. szczegółowy opis i sposób szacowania powyżej wymienionych kategorii danych zawarto w dokumencie z opisem analizy ekonomicznej oraz modelu ekonomicznym. W modelu oprócz wyników analizy podstawowej (warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), uwzględniono również scenariuszową analizę wrażliwości, która dotyczy wariantu najbardziej prawdopodobnego.

2.5.1 Parametry kliniczne

W modelu BIA, podobnie jak w modelu ekonomicznym, w przypadku danych z badania KEYNOTE-716 uwzględniono dane dla najnowszej dostępnej daty odcięcia danych, tj. styczeń 2023.

W zakresie danych klinicznych, w modelu BIA analogicznie jak w modelu ekonomicznym uwzględniono następujące dane (szczegółowy opis sposobu oszacowania poszczególnych wartości prawdopodobieństw uwzględniono w dokumencie z opisem analizy ekonomicznej):

- prawdopodobieństwo przejścia od stanu wolnego od nawrotu choroby do wznowy lokoregionalnej, przerzutów odległych oraz zgonu, opracowane na podstawie analizy danych na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-716;
- prawdopodobieństwo przejścia od stanu wznowy lokoregionalnej do przerzutów odległych oraz zgonu, opracowane na podstawie analizy danych na poziomie pacjenta z badania KEYNOTE-716;
- prawdopodobieństwo przejścia od stanu przerzutów odległych do progresji choroby (II linia leczenia zaawansowanego czerniaka) oraz zgonu, opracowane w oparciu o wyniki badania KEYNOTE-006 i wyniki metaanalizy sieciowej przeprowadzonej przez autorów modelu ekonomicznego i modelu BIA.

Pacjenci wchodzący do modelu BIA, doświadczają wznowy lokoregionalnej/przerzutów odległych (częstość występowania zależy od uwzględnionych wartości prawdopodobieństwa przejścia do danego stanu zdrowia) i mają naliczane koszty leczenia przypisane do tych stanów zdrowia, tj. koszty leczenia adjuwantowego/leczenia chirurgicznego w przypadku wznowy lokoregionalnej, czy też koszty I/II linii leczenia zaawansowanego czerniaka w przypadku wystąpienia przerzutów odległych. Koszty późniejszego leczenia ponoszone są jednorazowo w roku, w którym u pacjenta wystąpi wznowa miejscowa lub przerzuty odległe. W analogiczny sposób uwzględniono również koszty operacji w III stopniu zaawansowania czerniaka, tj. ponoszone są one jednorazowo w roku, w którym u pacjenta wystąpi wznowa lokoregionalna.

Czas trwania leczenia pembrolizumabem oraz czas obserwacji pacjentów z resekcyjnym czerniakiem w stadium IIB-C w modelu BIA przyjęto w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia/obserwacji w badaniu KEYNOTE-716. Powyższe założenie, przyjęte przez autorów modelu, stanowi ograniczenie analizowanego modelu BIA, ponieważ zgodnie z czasem trwania leczenia/obserwacji w badaniu KEYNOTE-716, czas obserwacji pacjentów (podobnie jak czas trwania leczenia w ramieniu pembrolizumabu), został ograniczony do roku, tj. po roku, pacjenci po leczeniu chirurgicznym, którzy pozostają w stanie przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie mają w modelu naliczanych żadnych kosztów. Podobnie jest w przypadku pacjentów z ramienia pembrolizumabu, tj. pacjenci, którzy po roku leczenia

pozostają w stanie wolnym od nawrotu choroby nie mają naliczanych żadnych kosztów, a powinni mieć naliczany koszt monitorowania pacjentów w stanie przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Po roku od leczenia chirurgicznego, pacjenci, którzy nie są leczeni w programie lekowym mają wykonywane podstawowe badania raz na 3-6 miesięcy (badania przedmiotowe i podmiotowe, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, badania laboratoryjne) oraz co 6-12 miesięcy badanie TK i opcjonalnie raz w roku rezonans magnetyczny mózgu. Większość wymienionych powyżej badań nie jest kosztochłonna i całkowity koszt monitorowania pacjentów leczonych poza programem lekowych nie jest wysoki i wynosi około 48 PLN tygodniowo. Ponadto nie wszyscy pacjenci pozostaną w ramieniu pembrolizumabu/obserwacji po roku skończonego leczenia, tj. część doświadczy wznowy i przejdzie do kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym, w stosunku do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie, brak uwzględnienia kosztów monitorowania leczenia po roku od zakończenia leczenia uzupełniającego/obserwacji nie wpływa w znaczący sposób na ostateczne wyniki analizy.

Dane kliniczne dotyczące I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, przyjęto zgodnie z NMA przeprowadzoną przez firmę Merck i wykorzystaną również w ramach AE. W modelu założono, że poprzednie terapie nie wpływają na skuteczność kolejnych terapii stosowanych w zaawansowanym czerniaku. W modelu uwzględniono rozkład wykładniczy do wszystkich danych klinicznych dotyczących leczenia w stopniu zaawansowanym (tj. stałą częstość występowania odległych przerzutów, progresji, zgonów).

W analizie podstawowej koszty opieki terminalnej naliczane są jedynie pacjentom otrzymującym leczenie pierwszej lub kolejnej linii zaawansowanego czerniaka (tj. koszty opieki terminalnej naliczane są do zgonów z powodu przerzutów odległych. Założenie przyjęte w oparciu o oczekiwanie, że zdecydowana większość zgonów z powodu czerniaka będzie poprzedzona nawrotem choroby przerzutowej.). W rzeczywistości niewielki odsetek pacjentów może ponieść koszty opieki terminalnej w wyniku leczenia uzupełniającego w stopniu IIB-C lub w stopniu III. Wpływ powyższego założenia testowano w ramach analizy scenariuszowej (w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym koszty opieki terminalnej naliczane są do wszystkich zgonów uwzględnionych w modelu BIA). Koszty opieki terminalnej ponoszone są jednorazowo w chwili śmierci, chociaż w praktyce koszty opieki paliatywnej mogą kumulować się kilka tygodni lub miesięcy przed śmiercią.

2.5.2 Opis arkuszy modelu BIA

Kalkulator BIA składa się z 6 głównych arkuszy:

- „Disclaimer” – arkusz z opisem modelu;
- „Dashboard” – arkusz umożliwiający zdefiniowanie parametrów wejściowych modelu oraz zawierający wyniki;
- „Populacja”, „Patient flow” – arkusz z szacunkami populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia technologiami uwzględnionymi w analizie;
- „Dane kosztowe” – arkusz z danymi kosztowymi;
- „Ankieta ekspertów” – arkusz z podsumowanymi wynikami ankiety wypełnionej przez ekspertów klinicznych.

Dodatkowo kalkulator zawiera arkusze pomocnicze i obliczeniowe w tym:

- „Details CC”, „Details BI”, „Details_Prevalence”, „Details_MS”, „Details_Clin_KN716”, „Details_Clin”, „Details_Costs” – arkusze zawierające dane wejściowe modelu;
- „References” – arkusz zawierający referencje;
- „Assumptions” – arkusz zawierający opis założeń modelu;
- „Abbreviations” – arkusz zawierający wyjaśnienie skrótów;
- „User guide” – arkusz zawierający instrukcje dotyczące obsługi modelu;
- „Prescribing information” – arkusz zawierający dane dotyczące pembrolizumabu;
- „Parameters” – arkusz zawierający podsumowanie parametrów modelu;
- „Calculations”, „Raw_ToTKM”, „Variable data”, „VBA calculations” – arkusze obliczeniowe;
- „Information boxes” – arkusz zawierający opis parametrów;
- „SA data” – arkusz zawierający dane do analizy wrażliwości;
- „Graph data” – arkusz zawierający dane do wygenerowania wykresów;
- „Navigation” – arkusz nawigacyjny;
- „PDF” – arkusz z danymi do wygenerowania dokumentu PDF;
- „Defaults” – arkusz z danymi pierwotnymi modelu;
- „Log of changes” – arkusz podsumowujący zmiany wprowadzone w modelu;
- „Lista” – arkusz z danymi do list rozwijanych.

Arkusze umożliwiające przeprowadzenie analizy racjonalizacyjnej:

- „Dane AR” – arkusz zawierający dane wejściowe, wykorzystane w celu przeprowadzenia analizy racjonalizacyjnej;
- „Wyniki AR” – arkusz podsumowujący wyniki analizy racjonalizacyjnej.

2.5.3 Substancje stosowane w kolejnych liniach leczenia

2.5.3.1 Udziały substancji

Udział w rynku substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia (nawrót lokoregionalny, przerzuty odległe I i II linia leczenia), w ramach analizy podstawowej, przyjęto adekwatnie jak w modelu ekonomicznym. Wyjątek stanowi sposób uwzględniana substancji stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. W modelu ekonomicznym zgodnie z informacjami przedstawionym [REDACTED] oraz danymi raportowanymi w wytycznych PTOK [PTOK 2021], uwzględniono opcję braku leczenia anty-PD-1 w przypadku pacjentów z ramienia pembrolizumabu, u których przerzuty odległe wystąpią w trakcie leczenia adjuwantowego lub w okresie <6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego w II stopniu. Powyższego założenia, ze względu na konstrukcję

modelu, nie można było uwzględnić w ramach analizy wpływu na budżet. W BIA, niezależnie od czasu wystąpienia przerzutów odległych, pacjenci mogą otrzymać immunoterapię. W Tab. 14 podsumowano udziały substancji uwzględnionych w kolejnych liniach leczenia czerniaka w analizowanym modelu BIA. W modelu uwzględniono taki sam udział poszczególnych substancji w całym horyzoncie analizy.

Tab. 14. Udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia czerniaka.

Substancja	Udziały w rynku w ramieniu pembrolizumabu	Udziały w rynku w ramieniu obserwacji
Leczenia nawrotu lokoregionalnego, stopień III		
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Brak leczenia adjuwantowego	■	■
I linia leczenia zaawansowanego czerniaka		
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Niwolumab + Ipilimumab	■	■
Wemurafenib + Kobimetynib	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Enkorafenib + Binimetynib	■	■
II linia leczenia zaawansowanego czerniaka		
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Niwolumab + Ipilimumab	■	■
Wemurafenib + Kobimetynib	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Enkorafenib + Binimetynib	■	■
Dakarbazyne	■	■
Brak aktywnego leczenia w II linii	■	■

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne odpowiedzi ekspertów klinicznych, dotyczące odsetka pacjentów z brakiem aktywnego leczenia adjuwantowego w III stopniu oraz brakiem aktywnego leczenia w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka. W modelu ekonomicznym, w przypadku I linii leczenia zaawansowanego czerniaka uwzględniono, że wszyscy pacjenci otrzymują aktywne leczenie. W ramach analizy wpływu na budżet w analizie podstawowej również przyjęto takie założenie, natomiast w ramach analizy wrażliwości testowano wariant, w którym około 11% pacjentów nie otrzymuje aktywnego leczenia (dane podane przez ekspertów, całkowite koszty ponoszone w I linii leczenia, zostały przemnożone przez odsetek pacjentów, którzy otrzymują I linię leczenia zaawansowanego czerniaka – szczegółowe obliczenia w arkuszu „Calculations”). W Tab. 15 podsumowano alternatywne wartości testowane w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 15. Założenia dotyczące kolejnych linii leczenia.

Parametr	Wartość w analizie podstawowej*	Wartość w analizie wrażliwości**
Odsetek pacjentów z nawrotem miejscowym, którzy po leczeniu chirurgicznym otrzymają leczenie adjuwantowe	■	■
Pacjenci z nawrotem lokoregionalnym nieoperacyjnym lub przerzutami odległymi, którzy otrzymają leczenie systemowe pierwszej linii	■	■
Pacjenci z progresją po leczeniu pierwszej linii (nawrotu lokoregionalnego, nieoperacyjnego lub przerzutów odległych), którzy otrzymują leczenie systemowe drugiej linii	■	■

* Udziały substancji stosowanych kolejnych liniach leczenia przyjęte adekwatnie jak w ramach analizy ekonomicznej. Dane przedstawione w tabeli powyżej, wpływają na udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia;

** Dane podane przez ekspertów klinicznych. W ankiecie uwzględniono kilka inaczej sformułowanych pytań, które dotyczyły tego samego zagadnienia.

W Tab. 16 podsumowano udziały substancji stosowanych w przypadku leczenia adjuwantowego w III stopniu oraz w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka, uzyskane w wyniku uwzględnienia alternatywnych odpowiedzi ekspertów podsumowanych w Tab. 15 – dane uwzględnione w ramach analizy wrażliwości.

Tab. 16. Udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia czerniaka*.

Substancja	Udziały w rynku w ramieniu pembrolizumabu	Udziały w rynku w ramieniu obserwacji
Leczenia nawrotu lokoregionalnego, stopień III		
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Brak leczenia adjuwantowego	■	■
II linia leczenia zaawansowanego czerniaka		
Pembrolizumab	■	■
Niwolumab	■	■
Niwolumab + Ipilimumab	■	■
Wemurafenib + Kobimetynib	■	■
Dabrafenib + Trametynib	■	■
Enkorafenib + Binimetynib	■	■
Dakarbazyna	■	■
Brak aktywnego leczenia w II linii	■	■

* Jak wspomniano powyżej, w przypadku I linii leczenia, uwzględnienie alternatywnych odpowiedzi ekspertów nie wpływa bezpośrednio na udziały substancji stosowanych w I linii leczenia, a jedynie przyczynia się do pomniejszenia ostatecznych kosztów ponoszonych na I linię leczenia zaawansowanego czerniaka.

2.5.3.2 Czas trwania leczenia

Czas trwania terapii stosowanych w III stopniu leczenia adjuwantowego, jak i w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka oszacowano za autorami modelu na podstawie dostępnych danych literaturowych oraz charakterystyk produktów leczniczych. Dla schematu obejmującego leczenie dakarbazyną (substancja nieuwzględniona w globalnym modelu) zastosowano własne źródło danych – badanie Kefford 2010, w którym mediana czasu trwania leczenia w ramieniu dakarbazyny wynosiła 12 tygodni. W przypadku braku aktywnego leczenia w II linii (opcja nieuwzględniona w globalnym modelu) wykorzystano dane pochodzące z publikacji Hofmann 2011 (w badaniu oceniano m.in. najlepsze leczenie podtrzymujące stosowane przez pacjentów w II linii leczenia zaawansowanego czerniaka). Przyjęto założenie, iż pacjenci pozostają w braku aktywnego leczenia do końca życia, dlatego mediana czasu trwania leczenia w tym przypadku równa jest medianie czasu przeżycia pacjentów z badania Hofmann 2011 – 137 dni.

W modelu uwzględniono tylko pojedynczy czas trwania leczenia dla każdego leku/schematu leczenia uwzględnionego w ramach niniejszej analizy, tj. w przypadku schematów złożonych, przyjęto czas trwania leczenia dla leku, który zgodnie z danymi podanymi w literaturze/ChPL jest stosowany dłużej.

W Tab. 17 i Tab. 18 przedstawiono oszacowane mediany czasu trwania leczenia dla każdego z uwzględnionych schematów.

Tab. 17. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku adjuwantowych terapii po resekcji czerniaka w stopniu III.

Schemat terapii adjuwantowej czerniaka w stopniu III	Mediana czasu trwania leczenia [miesiące]	Maksymalny czas leczenia [miesiące]	Źródło
Pembrolizumab	12,50	12,00	ChPL Keytruda, KEYNOTE-054
Niwolumab	11,10	12,00	ChPL Opdivo, Weber 2017
Dabrafenib + Trametynib	11,00	12,00	ChPL Tafinlar, Dummer 2020
Obserwacja	12,50	n.d.	KEYNOTE-054

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; n.d. – nie dotyczy.

Tab. 18. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku I i II linii leczenia przerzutów odległych.

Schemat leczenia	Mediana czasu trwania leczenia [miesiące]		Źródło
	I linia	II linia	
Pembrolizumab	5,60	4,80	ChPL Keytruda, KEYNOTE-001
Niwolumab	6,90	5,30	ChPL Opdivo
Niwolumab + Ipilimumab	2,80	2,00	Larkin 2019, Mason 2020
Dabrafenib + Trametynib	11,00	5,80	ChPL Tafinlar, Robert 2019

Schemat leczenia	Mediana czasu trwania leczenia [miesiące]		Źródło
	I linia	II linia	
Wemurafenib + Kobimetynib	12,30	5,80	ChPL Zelboraf, ChPL Cotellic, Ascertio 2016
Enkorafenib + Binimetynib	11,80	5,80	ChPL Braftovi, ChPL Mektovi, COLUMBUS
Brak aktywnego leczenia w II linii	n.d.	4,50	Hofmann 2011
Dakarbazyne	n.d.	3,00	Kefford 2010

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; n.d. – nie dotyczy.

2.6 Scenariusze analizy

2.6.1 Scenariusz istniejący

Scenariusz istniejący odpowiada ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją, o której mowa w art. 11 ust. 1 ustawy lub decyzji o podwyższeniu ceny, o której mowa w art. 11 ust. 4 ustawy.

W scenariuszu istniejącym założono, że we wnioskowanej populacji nie jest refundowane leczenie pembrolizumabem, a jedynie stosowane jest standardowe postępowanie medyczne oparte na obserwacji pacjenta. W ramach scenariusza istniejącego uwzględniono stałą liczebność populacji – patrz Tab. 19. Szczegółowy opis sposobu oszacowania liczebności populacji docelowej przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.

Zmienna	Wartość	Uzasadnienie parametryzacji
Liczebność populacji docelowej	██████ ██████	Patrz rozdział 2.1.2.
Liczebność populacji stosującej pembrolizumab	I rok: 0 II rok: 0	Założenie o braku refundacji pembrolizumabu.

2.6.2 Scenariusze nowe

Warianty scenariusza nowego odpowiadają ilościowej prognozie rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu

Scenariusz	Opis	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
A3	Koszt II linii leczenia zaawansowanego czerniaka	Tak	Nie	wyniki analizy. Patrz rozdział 2.4.2.
A4	Koszt I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka	Tak	Nie	
A5	Koszt kolejnych linii leczenia czerniaka (leczenie adjuwantowe w III stopniu i I i II linia leczenia zaawansowanego czerniaka)	Tak	Nie	
A6	Koszt chirurgicznego leczenia w III stopniu	Tak	Nie	
A7	Koszt opieki terminalnej	Tak	Nie	
B	Dawkowanie pembrolizumabu	240 mg co 2 tygodnie	480 mg co 4 tygodnie	W przypadku badania KEYNOTE-716 uwzględniono tylko jeden schemat dawkowania pembrolizumabu, tj. 200 mg co 3 tygodnie, dlatego też w ramach analizy podstawowej uwzględniono, że 100% pacjentów otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie. W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni (założono, że skuteczność oraz profil bezpieczeństwa dawki 400 mg co 6 tygodni będzie taki sam jak w przypadku dawki 200 mg co 3 tygodnie). Patrz rozdział 2.4.1.3.
C	Typ uwzględnionych zdarzeń niepożądanych	Zdarzenia niepożądane ogółem	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym leczeniem	Testowanie alternatywnego zestawu zdarzeń niepożądanych. Patrz rozdział 2.4.2.
D	Sposób naliczania kosztów opieki terminalnej	Koszty opieki terminalnej naliczane do zgonów w stanie	Koszty opieki terminalnej naliczane do wszystkich zgonów	W oparciu o oczekiwanie, że zdecydowana większość zgonów z powodu czerniaka będzie poprzedzona nawrotem choroby przerzutowej,

Scenariusz	Opis	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie
		przerzutów odległych		w związku z powyższym w modelu jako odpowiednik zgonów związanych z czerniakiem wykorzystano zgony z powodu przerzutów odległych. Patrz rozdział 2.5.1.
E	Alternatywne udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia	Zgodnie z danymi uwzględnionymi w modelu ekonomicznym	Wykorzystanie alternatywnych odpowiedzi ekspertów	Testowanie alternatywnego zestawu wartości. Patrz rozdział 2.5.3.1.

3 Wyniki

3.1 Szacowanie aktualnych rocznych wydatków NFZ

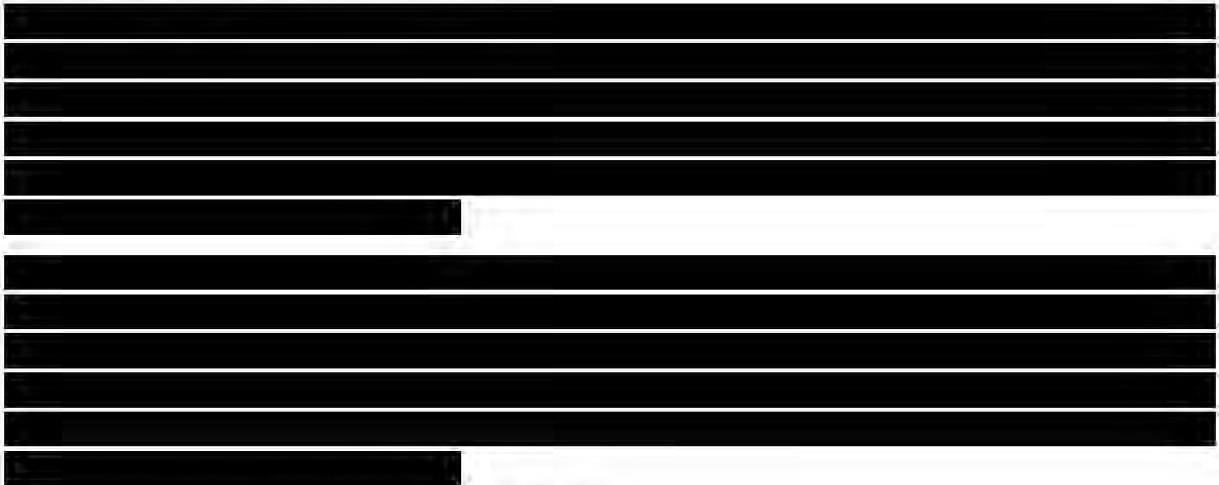
Aktualne roczne wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku oszacowano przy założeniu, że 100% oszacowanej populacji docelowej leczonych jest standardowym postępowaniem medycznym opartym na obserwacji pacjenta. Koszty te odpowiadają w przybliżeniu szacunkom kosztów prowadzenia leczenia przedstawionego dla 1-go roku scenariusza istniejącego tj. [REDACTED]. Koszt refundacji terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) we wnioskowanym wskazaniu wynosi 0 PLN.

3.2 Wariant najbardziej prawdopodobny

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

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 22.

3.3 Wariant minimalny

The table content is completely redacted with black bars. It appears to be a table with multiple rows and columns, but the specific data is obscured.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 23.

3.4 Wariant maksymalny

[REDACTED]

[REDACTED]

4 Ograniczenia i dyskusja

Celem analizy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym u dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat (2025-2026). Analizę kosztów terapii lekiem Keytruda® (pembrolizumab) przeprowadzono na tle kosztów standardowego postępowania medycznego opartego na obserwacji pacjenta. Nie analizowano dopłat pacjentów do leku Keytruda® z uwagi na wnioskowaną refundację w ramach programu lekowego (lek dostępny dla pacjenta bezpłatnie). Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku źródeł danych tj. wykorzystano dane z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN), dane literaturowe oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. W analizie uwzględniono koszty związane z: zakupem leków i ich podaniem, przeprowadzeniem resekcji czerniaka w stopniu III, monitorowaniem stanu pacjenta w ramach programu lekowego leczenia czerniaka oraz poza nim, wykonaniem testów wykrywających mutację BRAF, opieką paliatywną oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Wartości wejściowe dla poszczególnych uwzględnionych kategorii kosztów przyjęto zgodnie z danymi raportowanymi w ramach analizy ekonomicznej, tj. w ramach analizy ekonomicznej przedstawiono szczegółowy opis i sposób szacowania poszczególnych uwzględnionych danych kosztowych. Analiza scenariuszowa objęła scenariusz istniejący, w którym oszacowano obecne koszty leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku przy założeniu braku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii, oraz scenariusze nowe (varianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), w których szacowano koszty terapii przy założeniu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla wnioskowanej technologii lekowej.

W analizie przedstawiono wariant, w którym pembrolizumab jest refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej, w kategorii dostępności refundacyjnej: lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach programu lekowego.

W zakresie ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Niepewności dotyczące liczebności populacji docelowej oraz rzeczywistego przejęcia rynku przez pembrolizumab. Do oszacowania liczebności populacji wykorzystano dane KRN, dane podane przez ekspertów klinicznych oraz dane literaturowe. Zgodnie z danymi raportowanymi dla pacjentów z Anglii, 21% pacjentów w momencie diagnozy ma II stopień zaawansowania czerniaka [Routes to Diagnosis 2015-1016]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono, że [REDACTED] [REDACTED] zatem jest to wartość zbliżona do tej opublikowanej dla pacjentów z Anglii, co świadczy o wiarygodności danych uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. Dane dotyczące przejęcia przez pembrolizumab rynku oparto o opinie czterech ekspertów klinicznych. [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] Należy podkreślić, że wartości wskazane przez ekspertów oraz uwzględnione w scenariuszach niniejszej analizy można uznać za konserwatywne. Nowe terapie onkologicznie przejmują rynek stopniowo i rzadko osiągają tak wysokie udziały już w 1 i 2 roku od momentu wprowadzenia do refundacji. Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem testowano w wariacie minimalnym oraz maksymalnym.
- Czas trwania leczenia pembrolizumabem oraz czas obserwacji pacjentów z resekcyjnym czerniakiem w stadium IIB-C w modelu BIA przyjęto w oparciu o krzywe Kaplana-Meiera czasu trwania leczenia/obserwacji w badaniu KEYNOTE-716. Powyższe założenie, przyjęte przez autorów modelu, stanowi ograniczenie analizowanego modelu BIA, ponieważ zgodnie z czasem trwania leczenia/obserwacji w badaniu KEYNOTE-716, czas obserwacji pacjentów (podobnie jak czas trwania leczenia w ramieniu pembrolizumabu), został ograniczony do roku, tj. po roku, pacjenci którzy pozostają w stanie przeżycia wolnego od nawrotu choroby nie mają w modelu naliczanych żadnych kosztów. Podobnie jest w przypadku pacjentów z ramienia pembrolizumabu, którzy po roku leczenia pozostają w stanie wolnym od nawrotu choroby, tj. nie mają naliczanych żadnych kosztów, a powinni mieć naliczany koszt monitorowania pacjentów w stanie przeżycia wolnego od nawrotu choroby. Po roku od leczenia chirurgicznego, pacjenci którzy nie są leczeni w programie lekowym mają wykonywane podstawowe badania raz na 3-6 miesięcy (badania przedmiotowe i podmiotowe, RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej, badania laboratoryjne) oraz co 6-12 miesięcy badanie TK i opcjonalnie raz w roku rezonans magnetyczny mózgu. Większość wymienionych powyżej badań nie jest kosztochłonnych i całkowity koszt monitorowania pacjentów leczonych poza programem lekowych nie jest wysoki i wynosi około 48 PLN tygodniowo. Ponadto nie wszyscy pacjenci pozostaną w ramieniu pembrolizumabu/obserwacji po roku skończonego leczenia, tj. część doświadczy wznowy i przejdzie do kolejnych linii leczenia. W związku z powyższym, w stosunku do pozostałych kosztów uwzględnionych w analizie, brak uwzględnienia kosztów monitorowania leczenia po roku od zakończenia leczenia uzupełniającego/obserwacji nie wpływa w znaczący sposób na ostateczne wyniki analizy.

- W modelu pacjenci po resekcji czerniaka stopnia IIB-C leczeni adjuwantowo pembrolizumabem, u których przerzuty odległe wystąpiły w trakcie terapii lub w krótkim okresie od zakończenia leczenia adjuwantowego mogą być kwalifikowani do immunoterapii w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka. Jednakże zgodnie z wytycznymi PTOK [PTOK 2021] ██████████ immunoterapia nie powinna być stosowana u pacjentów z szybkim nawrotem tj. z nawrotem poniżej 6 miesięcy od zakończenia leczenia adjuwantowego lub z nawrotem w trakcie leczenia adjuwantowego immunoterapią. Powyższe może stanowić ograniczenie niniejszej analizy. Jednakże należy wskazać, że jest to założenie konserwatywne (wpływa na zwiększenie kosztów inkrementalnych). Ponadto należy zaznaczyć, że największy wpływ na wynik inkrementalny BIA mają koszty leczenia pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.
- Koszty opieki terminalnej ponoszone są jednorazowo w chwili śmierci (koszty naliczane są w momencie wejścia pacjenta do danego stanu jako jednorazowy koszt całej terapii), chociaż w praktyce koszty opieki paliatywnej mogą kumulować się kilka tygodni lub miesięcy przed śmiercią.

5 Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Nie zidentyfikowano żadnego istotnego wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej dla omawianej technologii na aspekty etyczne, społeczne, prawne a także organizację udzielania świadczeń.

6 Wnioski

Należy podkreślić, że aktualnie pacjenci z wnioskowanej populacji nie mają refundowanej żadnej aktywnej terapii i po zakończonym etapie leczenia chirurgicznego, pozostają jedynie pod obserwacją, która nie generuje wysokich kosztów leczenia, ale jak wykazano w wynikach badania KEYNOTE-716 wiąże się z większym ryzykiem nawrotu choroby w porównaniu z pembrolizumabem. Wyniki pochodzące z powyżej wymienionego badania wykazały wyższość pembrolizumabu (istotną statystycznie w zakresie wydłużenia czasu do nawrotu choroby czy też wydłużenia czasu do wystąpienia przerzutów odległych) względem samej obserwacji.

Należy również podkreślić, że pozytywna decyzja refundacyjna dla pembrolizumabu skutkowałaby wprowadzeniem pierwszej opcji terapeutycznej możliwej do zastosowania we wnioskowanej populacji pacjentów, tym samym umożliwiając chorym dostęp do innowacyjnej terapii zmniejszającej ryzyko nawrotu choroby.

7 Analiza racjonalizacyjna

7.1 Założenia analizy

Analiza racjonalizacyjna przedkładana jest w przypadku, gdy analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji. Analiza ta powinna przedstawiać rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet.

W zakresie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych, można zidentyfikować następujące rozwiązania.

1. Likwidacja jednej lub więcej grup limitowych:
 - a. wycofanie z listy leków refundowanych ze środków publicznych leków stanowiących grupę limitową;
 - b. wycofanie z listy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego refundowanych ze środków publicznych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego stanowiących grupę limitową;
 - c. wycofanie z listy wyrobów medycznych refundowanych ze środków publicznych wyrobów medycznych stanowiących grupę limitową.
2. Zmiana definicji jednej lub więcej grup limitowych w zakresie:
 - a. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) skutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, który stanowi podstawę limitu w danej grupie limitowej na lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny o niższej cenie (w konsekwencji – redukcja limitu detalicznego);
 - b. redukcji liczby preparatów objętych grupą limitową (wycofanie co najmniej jednego preparatu) nieskutkującej zmianą leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, stanowiącego podstawę limitu w danej grupie limitowej (brak redukcji limitu detalicznego);
 - c. utworzenia nowej grupy limitowej, w skład której weszłyby leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne przyporządkowane w chwili obecnej do co najmniej dwóch odrębnych grup limitowych, skutkujące obniżeniem limitu detalicznego dla co najmniej jednej dotychczasowej grupy limitowej.
3. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, stanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).

4. Redukcja ceny detalicznej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych niestanowiących podstawy limitów w swoich grupach limitowych w sposób, który spowodowałby, że leki, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyroby medyczne, których dotyczyłaby redukcja ceny detalicznej, stałyby się podstawą limitów w swoich grupach limitowych (redukcja limitu detalicznego).
5. Zmiana poziomu odpłatności dla pacjenta dla grupy limitowej leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych na wyższy w stosunku do obecnie obowiązującego.

Analizując wymienione wyżej warianty można wyszczególnić rozwiązania, w których uwolnienie środków publicznych wiąże się ze wzrostem kosztów po stronie:

- pacjentów;
- podmiotów odpowiedzialnych;
- obu wymienionych wyżej grup.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie pacjentów należą rozwiązania opisane w punktach 1 i 5. Również rozwiązanie opisane w punkcie 2c niesie ze sobą znaczne ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta. Należy podkreślić, że Art. 11, Ust. 11 pkt. 1a, 1b Ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych stanowi, że:

Minister właściwy do spraw zdrowia odmawia wydania decyzji, o której mowa w ust. 10 (tj. skrócenie okresu obowiązywania decyzji dot. refundacji - przyp. autorów), jeżeli:

- 1) jej wydanie spowodowałoby:
 - a) istotne ograniczenie dostępności świadczeniobiorców do leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych,
 - b) znaczny wzrost odpłatności lub dopłat świadczeniobiorców (...)

W związku z powyższym, należy przyjąć, że rozwiązania opisane w punktach 1, 5 oraz 2c, przenoszące bezpośrednio obciążenia na pacjentów są mało prawdopodobne.

Do rozwiązań wiążących się ze wzrostem kosztów po stronie podmiotów odpowiedzialnych należy jedynie rozwiązanie opisane w punkcie 2b, przy czym należy podkreślić, że w tym przypadku również istnieje ryzyko zwiększenia kosztów po stronie pacjenta (np. w przypadku, w którym pacjenci są przywiązani do leku, który został skreślony z listy refundacyjnej).

Pozostałe zaproponowane rozwiązania (pkt. 2a, 3 i 4) prowadzą w konsekwencji do obniżenia limitu w grupie limitowej, przy czym konsekwencje (wzrost kosztów, tj. w tym wypadku redukcja zysków) w założeniu powinny dotyczyć głównie firm farmaceutycznych zakładając, że pacjenci z definicji będą wybierali leki o niższych cenach. W przypadku istnienia innego niż cena mechanizmu wpływającego na preferencje pacjentów, przywiązanie do poszczególnych preparatów, których ceny są wyższe od cen preparatów stanowiących limit w grupie, przy obniżonym limicie będzie skutkowało zwiększeniem kosztów również po stronie pacjenta (dotyczy to szczególnie rozwiązań opisanych w pkt. 2a i 3).

Podsumowując, należy stwierdzić, że opracowanie mechanizmu, który spowoduje uwolnienie środków publicznych bez negatywnych konsekwencji dla pacjentów jest stosunkowo trudne. Jedynym mechanizmem, który nie powinien wpływać na wzrost kosztów po stronie pacjentów, jest obniżenie cen wszystkich preparatów refundowanych w obrębie danej grupy limitowej. Należy przy tym podkreślić, że obniżenie cen wszystkich preparatów może nieproporcjonalnie w stosunku do cen detalicznych niektórych preparatów zmniejszyć limit w stopniu skutkującym wzrostem kosztów po stronie pacjenta.

Mając na uwadze opisane wyżej mechanizmy dot. uwolnienia środków publicznych, należy podkreślić, że z praktycznego punktu widzenia obniżenie ceny preparatu znajdującego się obecnie na liście refundacyjnej bądź usunięcie go z tej listy jest utrudnione ze względu na obowiązujące przepisy ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W myśl ustawy (art. 33):

1. *Minister właściwy do spraw zdrowia uchyla decyzję administracyjną o objęciu refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, w przypadku:*
 - 1) *stwierdzenia braku deklarowanej skuteczności terapeutycznej;*
 - 2) *stwierdzenia ryzyka stosowania niewspółmiernego do efektu terapeutycznego;*
 - 3) *podważenia wiarygodności i precyzji oszacowań kryteriów, o których mowa w art. 12 pkt 3-10;*
 - 4) *gdy zobowiązanie, o którym mowa w art. 25 pkt 4, nie zostanie dotrzymane w zakresie dotyczącym zapewnienia ciągłości dostaw lub rocznej wielkości dostaw, i nastąpi niezaspokojenie potrzeb świadczeniobiorców.*

Minister Zdrowia podejmuje również decyzję o skróceniu czasu obowiązywania decyzji o refundacji lub zmianie ceny urzędowej w oparciu o wnioski, do którego złożenia uprawniony jest Wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny, przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, podmiot uprawniony do importu równoległego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne, wytwórca wyrobów medycznych, jego autoryzowany przedstawiciel, dystrybutor albo importer, w rozumieniu ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych (Dz. U. Nr 107, poz. 679), a także podmiot działający na rynku spożywczym) - Art. 24 Ustawy:

1. *Wnioskodawca może złożyć do ministra właściwego do spraw zdrowia wnioski o:*
 - 1) *objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;*
 - 2) *podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 3) *obniżenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego objętego refundacją;*
 - 4) *ustalenie albo zmianę urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, o którym mowa w art. 6 ust. 1 pkt 4.;*

5) *skrócenie okresu obowiązywania decyzji, o której mowa w art. 11 ust. 1 albo ust. 6.*

W związku z powyższym, wykonanie analizy racjonalizacyjnej pokazującej rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych ograniczają przepisy, które warunkują uwolnienie tych środków decyzją wielu podmiotów, na które Wnioskodawca nie ma wpływu.

Kolejnym problemem związanym z wykonaniem analizy racjonalizacyjnej jest ograniczona wielkość rynku, z którego można uwalniać środki publiczne, zarówno w aspekcie całkowitego rynku leków, jak i w aspekcie rynku poszczególnych grup terapeutycznych. W przypadku braku identyfikacji możliwości uwolnienia środków w obrębie rynku dla wskazania, w którym składany jest wniosek refundacyjny, należy zidentyfikować oszczędności w obrębie rynku innych grup terapeutycznych [Ustawa refundacyjna 2011].

7.2 Przedmiot analizy

Przedmiotem analizy jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów płatnika publicznego związanego z refundacją preparatu Keytruda® (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

7.3 Metodyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

7.4 Wyniki analizy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Spis rysunków

Rys. 1. Schemat szacowania populacji docelowej uwzględniony w modelu BIA.	17
Rys. 2. Współczynnik zachorowalności na czerniaka w latach 1999-2020 dla osób powyżej 15. roku życia – dane KRN.	18

Spis tabel

Tab. 1. Szacowanie liczebności populacji z gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przelykowego.	12
Tab. 2. Liczebność populacji dla poszczególnych wskazań rejestracyjnych preparatu Keytruda.....	13
Tab. 3. Schemat szacowania populacji docelowej uwzględniony w modelu BIA.	16
Tab. 4. 5-letnie ryzyko nawrotu choroby u pacjentów pierwotnie zdiagnozowanych w stopniu I i stopniu II.....	19
Tab. 5. Odsetek pacjentów z nawrotem choroby według rozpoznania początkowego.	20
Tab. 6. Kalkulacja liczby pacjentów z progresją choroby ze stopnia I-IIA do stopnia IIB-C.....	20
Tab. 7. Liczebność populacji docelowej.....	21
Tab. 8. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana.	22
Tab. 9. Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją.	23
Tab. 10. Podsumowanie szacunków rocznej liczebności populacji.....	23
.....	27
.....	27
Tab. 13. Dane kosztowe uwzględnione w modelu BIA.	27
Tab. 14. Udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia czerniaka.....	33
Tab. 15. Założenia dotyczące kolejnych linii leczenia.....	34
Tab. 16. Udziały substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia czerniaka*.....	34
Tab. 17. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku adjuwantowych terapii po resekcji czerniaka w stopniu III.	35
Tab. 18. Dane wejściowe dotyczące czasu trwania leczenia w przypadku I i II linii leczenia przerzutów odległych.....	35
Tab. 19. Zestawienie założeń scenariusza istniejącego.	36
Tab. 20. Zestawienie założeń wariantów scenariusza nowego.	37
Tab. 21. Scenariuszowa analiza wrażliwości.	37
Tab. 22. Zestawienie wyników analizy dla wariantu najbardziej prawdopodobnego.	41
Tab. 23 Zestawienie wyników analizy dla wariantu minimalnego.	45
Tab. 24 Zestawienie wyników analizy dla wariantu maksymalnego.	49
Tab. 25 Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.	52
.....	63

[REDACTED]	63
[REDACTED]	64

Bibliografia

- AE Keytruda** Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji. Analiza ekonomiczna. Warszawa, 2023.
- AOTMiT Keytruda 2022_rak piersi** <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7882-113-2022-zlc>, dostęp online: 12.10.2023
- Ascertio 2016** Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, Mandalà M, Demidov L, Stroyakovskiy D, Thomas L, de la Cruz-Merino L, Dutriaux C, Garbe C, Yan Y, Wongchenko M, Chang I, Hsu JJ, Koralek DO, Rooney I, Ribas A, Larkin J. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1248-60
- BIA Opdivo 2022** https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/132/AW/132_AW_OT.4231.68.2022_Opdivo_BIA.pdf, dostęp online: 12.10.2023
- ChPL Braftovi** Charakterystyka produktu leczniczego Braftovi, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Cotellic** Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cotellic>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Mektovi** Charakterystyka produktu leczniczego Mektovi, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Opdivo** Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Tafinlar** Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar>, dostęp online: 26.09.2023
- ChPL Zelboraf** Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zelboraf>, dostęp online: 26.09.2023
- COLUMBUS** Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandalà M, Liskay G, Garbe C, Schadendorf D, Krajsova I, Gutzmer R, Chiarion Sileni V, Dutriaux C, de Groot JWB, Yamazaki N, Loquai C, Moutouh-de Parseval LA, Pickard MD, Sandor V, Robert C, Flaherty KT. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Oct;19(10):1315-1327
- Denderski 2019** Denderski P. Metody identyfikacji obserwacji odstających. Instytut Nauk Ekonomicznych Polskiej Akademii Nauk University of Leicester. <https://web.sgh.waw.pl/~gkoloch/pliki/Podypl/outliers.pdf> dostęp online: 10.10.2023
- Dummer 2020** Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV,

Schadendorf D. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2020 Sep 17;383(12):1139-1148

- GABI 2018** Dostęp online: <http://gabi-journal.net/patent-expiry-dates-for-biologicals-2018-update.html>
- GUS 2022** Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stan-i-struktura-ludnosci-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stan-w-dniu-31-grudnia,6,34.html>, dostęp online: 10.10.2023
- Hofmann 2011** Hofmann MA, Hauschild A, Mohr P, Garbe C, Weichenthal M, Trefzer U, Drecoll U, Tilgen W, Schadendorf D, Kaatz M, Ulrich J. Prospective evaluation of supportive care with or without CVD chemotherapy as a second-line treatment in advanced melanoma by patient's choice: a multicentre Dermatologic Cooperative Oncology Group trial. *Melanoma Res*. 2011 Dec;21(6):516-23
- Janjigian 2021** Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skocyzlas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.
- Kefford 2010** Kefford RF, Clingan PR, Brady B, Ballmer A, Morganti A, Hersey P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of high-dose bosentan in patients with stage IV metastatic melanoma receiving first-line dacarbazine chemotherapy. *Mol Cancer*. 2010 Mar 30;9:69
- KEYNOTE-001** Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Wolchok JD, Hersey P, Joseph R, Weber JS, Dronca R, Mitchell TC, Patnaik A, Zarour HM, Joshua AM, Zhao Q, Jensen E, Ahsan S, Ibrahim N, Ribas A. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol*. 2019 Apr 1;30(4):582-588
- KEYNOTE-054** Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, Haydon AM, Meshcheryakov A, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Di Giacomo AM, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan PC, van Akkooi ACJ, Krepler C, Ibrahim N, Marreaud S, Kicinski M, Suciu S, Robert C; EORTC Melanoma Group. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):643-654
- KEYNOTE-716** Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-1729
- KRN** <http://onkologia.org.pl/raporty/>, dostęp online: 2023.09.15.
- Larkin 2019** Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez-Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo

- Ji, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535-1546
- Mason 2020** Mason R, Dearden HC, Nguyen B, Soon JA, Smith JL, Randhawa M, Mant A, Warburton L, Lo S, Meniawy T, Guminski A, Parente P, Ali S, Haydon A, Long GV, Carlino MS, Millward M, Atkinson VG, Menzies AM. Combined ipilimumab and nivolumab first-line and after BRAF-targeted therapy in advanced melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2020 Mar;33(2):358-365
- populationof.net** <https://www.populationof.net/poland/>, dostęp online: 26.09.2023
- PTOK 2021** Rutkowski P, Wsocki PJ, Kozak K. et al. Expert recommendations on diagnostic-therapeutic management of melanoma patients. *Oncol Clin Pract*. DOI: 10.5603/2021.0042.
- Robert 2019** Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, Chiarion Sileni V, Schachter J, Garbe C, Bondarenko I, Gogas H, Mandalá M, Haanen JBAG, Lebbé C, Mackiewicz A, Rutkowski P, Nathan PD, Ribas A, Davies MA, Flaherty KT, Burgess P, Tan M, Gasal E, Voi M, Schadendorf D, Long GV. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):626-636
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Routes to Diagnosis 2015-1016** Stage by Routes to Diagnosis, 2015-2016. http://www.ncin.org.uk/publications/routes_to_diagnosis, dostęp online: 23.10.2023.
- SEER** www.seer.cancer.gov, dostęp online: 11.10.2023.
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Weber 2017** Weber J, Mandalá M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835