



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Keytruda (pembrolizumabum)
w ramach programu lekowego B.59
„Leczenie chorych na czerniaka skóry
lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.7.2024

Data ukończenia: 10.04.2024

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.).

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DM	Daleki przerzut (ang. distant metastasis)
DMFS	Przeżycie wolne od dalekiego przerzutu (ang. distant metastasis-free survival)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society of Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2022 poz. 2301)

LR	Nawrót lokoregionalny (ang. locoregional recurrence)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NR	Nie osiągnięto (ang. not reached)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci
PEMBR	pembrolizumab
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFS	Przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. recurrence-free survival)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021 poz. 74)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463, z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	14
3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne	15
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	15
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	23
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	25
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	26
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	26
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	38

4.3.	Komentarz Agencji	43
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	44
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	53
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	57
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	59
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	64
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	64
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	74
13.	Źródła.....	75
14.	Załączniki.....	76

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 05.02.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2124.2023.13.EBI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - **Keytruda, Pembrolizumabum, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126**
- Wnioskowane wskazanie:
Program lekowy B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wnioskodawca

MSD Polska Dystrybucja Sp. z o.o.
ul. Chłodna 51
Warszawa, 00-867,
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 5.2.2024 r., znak PLR.4500.2124.2023.13.EBI (data wpływu do AOTMiT 5.3.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126,

w ramach programu lekowego: B.59 "Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)". Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.02.2024r., znak OT.423.1.7.2024.5.KP . Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2024 r. pismem znak OT.423.1.7.2024.15.KP z dnia 21.03.2024 r.

W związku z uwagami przedstawionymi w powyższym piśmie w sprawie wymagań minimalnych, konieczna była aktualizacja treści uzgodnionego programu lekowego. Ostateczna wersja PL została przekazana do Agencji z MZ pismem z dnia 05.04.2024 r. znak PLR.4500.2124.2023.25.EBI.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2023;
- Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Agencji OT.423.1.7.2024.5.KP

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126
Kod ATC	L01FF02 leki przeciwnowotworowe, inhibitory PD-1/PDL-1 (białko programowanej śmierci komórki 1/ligand śmierci 1)
Substancja czynna	pembrolizumabum
Droga podania	dożylna
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy KEYTRUDA jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy KEYTRUDA wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikrośrodowisku guza
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie adjuwantowe dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[Redacted]
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia, Leczenie trwa maksymalnie 12 miesięcy.
Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted]

	<p>[Redacted content]</p> <p>11) [Redacted content]</p>
--	---

Źródło: ChPL Keytruda, Wnioskowany PL: B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 lipca 2015 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24 marca 2020 r. EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • czerniaka, • niedrobnokomórkowego raka płuc (NDRP), • klasycznych chłoniaków Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma), • raków urotelialnych, • raków płaskonabłonkowych głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma), • raków nerkowokomórkowych (ang. RCC, renal cell carcinoma), • nowotworów 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), • raków przełyku, • potrójnie ujemnego raka piersi (ang. TNBC, triple-negative breast cancer), • raka endometrium (ang. EC, endometrial carcinoma), • raka szyjki macicy, • gruczolakoraka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. GEJ, gastro-oesophageal junction).
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Keytruda

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Keytruda nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu. Aktualna ocena obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego zakresu terapii adjuwantowej czerniaka (stadium III i IV) o chorych w stadium zaawansowania czerniaka IIB-IIC.

W Agencji wcześniej oceniono lek Keytruda w następujących wskazaniach:

Oceny dotyczące czerniaka:

- AWA AOTMiT-OT-4351-53/2025 – Leczenie systemowe czerniaka w III i IV stadium zaawansowania, SRP 3/2016 pozytywna, REK 2/2016 pozytywna;
- AWA OT.4331.32.2019 – Leczenie adjuwantowe czerniaka w III i IV stadium zaawansowania, SRP 66/2019 negatywne, REK 66/2019 pozytywna;
- RDTL OT.422.3.2017 – Rozsiana wznowa u pacjenta pediatrycznego, Opinia 5/2017 pozytywna;
- RDTL OT.422.15.2019 - Leczenie uzupełniające czerniaka po radykalnej resekcji, Opinia 62/2019 pozytywna, Opinia Prezesa 20/2019 pozytywna;

Oceny dotyczące innych wskazań:

1. W ramach AWA (w ramach PL):

- „Leczenie chorych na raka szyjki macicy (ICD-10: C53)”,
- „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”,
- „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”,
- „Leczenie pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca o typie płaskonabłonkowym pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią (ICD-10: C34)”,
- „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”,
- „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”,
- „Leczenie raka przełyku (ICD-10: C15)”,
- „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”,
- „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: miejscowo nawrotowego trójjemnego 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,
- „Leczenie chorych na raka piersi (ICD-10: C50)” we wskazaniu: leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu,
- "Leczenie uzupełniające pacjentów z rakiem nerki (ICD-10 C 64)" .

2. W ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych:

- glejak wielopostaciowy (ICD-10: C71.9) ,
- nawracający i oporny chłoniak szarej strefy o cechach pośrednich pomiędzy DLBCL a klasycznym chłoniakiem Hodgkina. Chłoniak śródpiersia (ICD-10: C85.9),
- rak gruczołowy o nieznanym punkcie wyjścia (ICD-10: C34.9),
- wieloogniskowy mięsak naczyniowy kości (ICD-10: C41),
- rak urotelialny pęcherza moczowego w stadium uogólnienia (ICD-10: C67.9),
- rak drobnokomórkowy płuca (ICD-10: C34) w III i kolejnej linii leczenia,
- pierwotnie oporny chłoniak śródpiersia z komórek B (ICD-10: C85.7),
- gruczołowy rak płuca (ICD-10: C34) u osób dorosłych, u których nie występuje mutacja genu EGFR ani rearanżacja w genie ALK w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny w I linii leczenia,
- rak trzustki (ICD-10: C25.9),
- rak odbytnicy i trzustki (ICD-10: C20, C25) – przerzuty do wątroby,
- oporny, nawrotowy chłoniak z dużych komórek B (ICD-10: C83),

- rak miedniczki nerkowej (ICD-10: C65) – stan po wcześniejszym zastosowaniu chemioterapii zawierającej pochodne platyny,
- mięsak wątroby (ICD10: C49),
- rak płaskonabłonkowy tchawicy (ICD-10: C33).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	istniejąca grupa limitowa 1143.0 pembrolizumab
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Analitycy nie zgłaszają uwag względem wnioskowanego wskazania, kategorii refundacyjnej i poziomu odpłatności. Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Wnioskowane jest włączenie do istniejącej grupy limitowej oraz włączenie terapii do istniejącego programu lekowego B.59.

Grupa limitowa

Biorąc pod uwagę treść wnioskowanego wskazania dla terapii PEMBR, analitycy nie zgłaszają uwag względem kwalifikacji ocenianego produktu leczniczego do już istniejącej grupy limitowej.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

Czerniak jest rodzajem raka skóry wywodzącym się z produkujących pigment melanocytów, które znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem) a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą). Melanocyty produkują melanicę, pigment, który pomaga chronić skórę przed uszkodzeniami spowodowanymi promieniowaniem UV pochodzącym ze słońca.

Wyróżnia się cztery główne stopnie zaawansowania czerniaka:

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

Przedmiotowy wniosek refundacyjny dotyczy leczenia adjuwantowego pacjentów z czerniakiem skóry i błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Poniżej przedstawiono charakterystykę tych stadiów klinicznych.

Tabela 4. Charakterystyka stopni zaawansowania czerniaka skóry IIB i IIC – populacja docelowa przedmiotowego wniosku refundacyjnego

Stopień zaawansowania	Kategorie systemu TNM	Grubość nacieku [mm]	(Mikro-) owrzodzenie	Liczba regionalnych węzłów chłonnych z przerzutami	Umieszczenie przerzutów
IIB	T2b	> 1,0–2,0	Z owrzodzeniem	N0 - Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych	M0 - Bez przerzutów odległych
	T3a	> 2,0–4,0	Bez owrzodzenia		
IIC	T3b	> 2,0–4,0	Z owrzodzeniem		
	T4a	> 4,0	Bez owrzodzenia		

Źródło: OT.4311.10.2019, PTOK 2022

Rokowanie

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych.

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

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowiu.

W zawartej w raporcie Mekinist-Tafinlar 2019 opinii, prof. Rutkowski ocenił, iż przeżycia chorych na czerniaki w III stopniu zaawansowania są złe i wahają się od około 30% w okresie 5-10 lat do 70% w zależności od podgrupy, nawroty choroby w tym czasie wynoszą od 30% do 80%. Prof. Nasierowska-Guttmejer, w swojej opinii z ww. raportu, podała, iż w stadium uogólnienia choroby (5% chorych) wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą 20-30%.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczba unikalnych osób, dla których refundowany był w programie lekowym B.59, B.48, B.72 (dane NFZ, raport OT.423.1.31.2023)

ICD-10	2017	2018	2019	2020	2021	2022
C43	792	903	1019	1220	1448	1467

Dostępne metody leczenia czerniaka w Polsce refundowane były w różnych programach lekowych na przestrzeni ostatnich lat wraz z pojawianiem się nowych zarejestrowanych substancji czynnych w tym wskazaniu. Preparaty stosowane w immunoterapii oraz terapii celowanej przed 1 września 2020 roku ujęte były w ramach 3 oddzielnych programów lekowych (B.48, B.59 oraz B.72), które w wyniku przeprowadzonej przez AOTMiT analizy oraz w oparciu o pozytywną opinię Rady Przejrzystości zostały ostatecznie połączone w jeden program lekowy (B.59)

Liczebność populacji według opinii eksperta klinicznego

Tabela 6. Liczebność populacji według opinii eksperta klinicznego

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski				
Dorośli chorzy ze stwierdzonym czerniakiem skóry w stadium IIB lub IIC	Chorobowość jest na poziomie około 3 razy większej niż zachorowania w tym stadium ale do programu lekowego będą włączani chorzy jedynie z nowymi zachorowaniami	500	420 (choroby współistniejące i inne przeciwwskazania)	Obecne zachorowania w Polsce na czerniaka to około 4100 przypadków rocznie (dane KRN i Raportu Narodowej Strategii Onkologicznej), rozkład zachorowań wg danych Narodowego Instytutu Onkologii stopień IIB i IIC to około 12% czerniaków
Dorośli chorzy ze stwierdzonym czerniakiem błon śluzowych w stadium IIB lub IIC		Nie stosuje się tej oceny dla czerniaka błon śluzowych więc 0		Stopień IIB i IIC jest stosowany jedynie do oceny czerniaka skóry

3.4. Rekomendowane/ stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <http://www.g-i-n.net>;
- <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/index.html>;
- <https://www.tripdatabase.com>;
- <https://www.nice.org.uk/guidance>;
- <http://www.thoracic.org/statements/>;
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>;
- http://www.jrs.or.jp/modules/english/index.php?content_id=1;
- <https://www.albertahealthservices.ca/>
- <https://www.annalsofoncology.org/>
- <https://www.esmo.org/>
- <https://link.springer.com/>
- <https://www.nccn.org/>
- <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
- <https://www.tripdatabase.com>
- <https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>

- bazę informacji naukowej PubMed (zastosowano słowa kluczowe dotyczące wnioskowanej populacji i typu publikacji: guideline, recommendation, consensus).

Wyszukiwanie przeprowadzono w 26.02.2024 r. Przedstawienie wytycznych klinicznych ograniczono do najnowszych wytycznych klinicznych polskich, europejskich oraz międzynarodowych.

Bezpośrednie odniesienia do przedmiotowej technologii medycznej przedstawiono w 3 rekomendacjach:

- w PTOK 2022 przedstawiono informację: „Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS”;
- w NCCN 2024 znajduje się zalecenie: „W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest (...), pembrolizumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1] (...).”;
- w ASCO 2023 znajduje się zalecenie „Terapia adiuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stadium IIB lub IIC”.

Dodatkowo w publikacji NCCN 2024 przedstawiono następujące dodatkowe komentarze na temat ocenianej technologii medycznej:

- Patologiczna ocena stopnia zaawansowania (z biopsją węzła wartowniczego) jest zdecydowanie zalecana w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC przed rozważeniem adiuwantowego leczenia pembrolizumabem w celu zwiększenia ryzyka/korzyści dla pacjenta i optymalizacji miejscowej/regionalnej kontroli choroby
- Adiuwantowy pembrolizumab jest skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów w przypadku resektowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Konieczna jest jednak dłuższa obserwacja w celu oceny wpływu adiuwantowej terapii pembrolizumabem na OS. Klinicyści rozważający adiuwantową terapię pembrolizumabem w przypadku chorób w stopniu zaawansowania IIB lub IIC powinni przeprowadzić szczegółową dyskusję z pacjentem, aby rozważyć zalety i wady korzyści z leczenia w porównaniu z toksycznością. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz stopnia zaawansowania choroby, obejmują wiek pacjenta, stan sprawności, osobistą/rodzinną historię chorób autoimmunologicznych i tolerancję ryzyka.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (Polska)	<p>Pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS (II, 2A).</p> <p>Interferon alfa-2b (IFN-alfa-2b) w dużych dawkach na podstawie pozytywnego wyniku jednego z trzech badań ECOG - ECOG 1684 - został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych i Unii Europejskiej do leczenia chorych na czerniaki w stopniu zaawansowania IIB–III, natomiast w małych dawkach wspomniany lek zarejestrowano dla chorych w II stopniu w Europie.</p> <p>Leczenie stopni I–III (operacyjnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • U wszystkich chorych jest zalecane doszczętne wycięcie blizny po wykonanej biopsji wycinającej zmiany pierwotnej z odpowiednimi marginesami (czerniak in situ - margines 5 mm, czerniak grubości ≤ 2 mm - margines 1 cm, czerniak grubości >2 mm - margines 2 cm) (I, 1). • Biopsja węzła wartowniczego jest zalecana, jeśli grubość nacieku Breslowa ≥0,8 mm lub z (mikro-)owrzodzeniem na powierzchni czerniaka niezależnie od grubości nacieku (pT1b–T4b) (I, 1). • Biopsję węzłów wartowniczych należy wykonywać jednocześnie z radykalnym wycięciem blizny po biopsji wycinającej czerniaka. • Limfadenektomia po dodatnim węźle wartowniczym nie jest rutynowo zalecana (I, 2A). • Limfadenektomia jest wskazana w przypadku obecności przerzutów czerniaka w klinicznie jawnych węzłach chłonnych (II, 2A). • Systemowe leczenie uzupełniające immunoterapią (anty-PD-1: niwolumab lub pembrolizumab) lub terapią ukierunkowaną molekularnie (dabrafenib z trametynibem, jeśli obecna mutacja BRAF) jest wskazane u wszystkich chorych po wycięciu przerzutów w stopniu III lub po resekcji zmian w stopniu IV (niwolumab) (I, 1). • Radioterapia jako leczenie uzupełniające nie jest zalecana (II, 1). <p><i>Jakość naukowych dowodów</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności</p> <p>II - Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością</p> <p>III - Prospektywne badania kohortowe</p> <p>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</p> <p>V — Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</p> <p><u>Siła zaleceń</u></p> <p>1 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p> <p>2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego</p>
<p>ESMO 2021, ESMO Cons 2020 (Europa)</p>	<p>Według wytycznych ESMO leczenie choroby lokoregionalnej może obejmować leczenie adjuwantowe w zależności od tego, czy pacjenci wykazują pozytywne wyniki po SND. W przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem wycięcia węzła wartowniczego ESMO zaleca CLND z leczeniem adjuwantowym lub bez niego. ESMO zauważa, że w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem wycięcia węzła wartowniczego unikanie CLND jest uzasadnione na podstawie wyników badań MSLT-II i DeCOG-SLT.</p> <p>Monoterapia inhibitorem BRAF (BRAFi) nie może być zalecana jako leczenie uzupełniające czerniaka w stopniu zaawansowania IIC [BRIM8].</p> <p>W niektórych przypadkach można rozważyć leczenie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radioterapię adjuwantową można rozważyć w przypadku nieodpowiednich marginesów resekcji czerniaka lentiginalnego; mikroskopijnego guza na marginesie (tylko wtedy, gdy druga operacja nie jest odpowiednia) lub po resekcji rozległego nowotworu. • Leczenie adjuwantowe można rozważyć u pacjentów z całkowicie wyciętym czerniakiem in transit lub mikroprzerzutami, w tym u pacjentów bez dowodów na przerzuty węzłowe. • Radioterapia adiuwantowa może być przydatna u pacjentów wysokiego ryzyka, u których kontrola regionalna jest głównym problemem i/lub u których leczenie systemowe nie jest możliwe. • Zaleca się ograniczone zastosowanie adjuwantowego IFNa do określonych sytuacji, takich jak pacjenci z owrzodzeniem w stopniu zaawansowania IIC i gdzie zatwierdzone nowe leki nie są dostępne [Ives 2017]. <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p>I - dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności;</p> <p>II - małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją z podejrzeniem stronniczości (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością;</p> <p>III - prospektywne badania kohortowe;</p> <p>IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne;</p> <p>V - badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p><u>Poziom zalecenia:</u></p> <p>A - silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane;</p> <p>B - silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</p> <p>C - niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka ani wad (zdarzenia niepożądane, koszty itd.), opcjonalnie zalecane;</p> <p>D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, generalnie niezalecane;</p> <p>E - silne dowody przeciwko skuteczności lub dla niekorzystnego wyniku, nigdy nie zalecane.</p>
<p>NCCN 2024 (USA)</p>	<p><u>Opcje systemowej terapii uzupełniającej dotyczącej czerniaka skóry w stopniu zaawansowania II i III:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest udział w badaniu klinicznym [2A], obserwacja [2A], pembrolizumab^{a,zz} (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1], niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1] lub lokoregionalna terapia radiacyjna [2B]. • W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu z biopsją węzła wartowniczego, zalecenia zależą od tego czy węzeł wartowniczy jest dodatni czy ujemny: <ul style="list-style-type: none"> ○ Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest ujemny, zalecane interwencje obejmują: rozpoczęcie udziału w badaniu klinicznym [2A], obserwację [2A], pembrolizumab^{a,zz} (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1], niwolumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC) [1] lub lokoregionalną terapię radiacyjną [2B]. ○ Jeśli wynik biopsji węzła wartowniczego jest dodatni, pacjenci powinni być leczeni zgodnie z zaleceniami dla stopniu zaawansowania III, pembrolizumab [2A], niwolumab

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>i dabrafenib/trametytib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [2A], są preferowanymi schematami leczenia adjuwantowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III A-D z dodatnim węzłem wartowniczym, preferowanymi schematami leczenia uzupełniającego są pembrolizumab [2A], niwolumab [2A] i dabrafenib/trametytib u pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [2A]. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznie dodatnim węzłem, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest terapia systemowa (preferowane schematy: pembrolizumab [I], niwolumab [I] i dabrafenib/trametytib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600 [I] i/lub terapia miejscowa [2B] lub obserwacja [2A]. W przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania III z klinicznym przerzutem satelitarnym/<i>in transit</i>, którzy mają ograniczoną chorobę resekcyjną, zalecanym leczeniem adjuwantowym jest leczenie systemowe (preferowane schematy: pembrolizumab [1], niwolumab [1] i dabrafenib/trametytib dla pacjentów z mutacją aktywującą BRAF V600) lub obserwacja [1]. <p>^a – Patologiczna ocena stopnia zaawansowania (z biopsją węzła wartowniczego) jest zdecydowanie zalecana w przypadku czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC przed rozważeniem adjuwantowego leczenia pembrolizumabem w celu zwiększenia ryzyka/korzyści dla pacjenta i optymalizacji miejscowej/regionalnej kontroli choroby</p> <p>^{zz} – Adjuwantowy pembrolizumab jest skuteczny w zmniejszaniu liczby nawrotów w przypadku resektowanego czerniaka w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Konieczna jest jednak dłuższa obserwacja w celu oceny wpływu adjuwantowej terapii pembrolizumabem na OS. Klinicyści rozważający adjuwantową terapię pembrolizumabem w przypadku chorób w stopniu zaawansowania IIB lub IIC powinni przeprowadzić szczegółową dyskusję z pacjentem, aby rozważyć zalety i wady korzyści z leczenia w porównaniu z toksycznością. Czynniki, które należy wziąć pod uwagę, oprócz stopnia zaawansowania choroby, obejmują wiek pacjenta, stan sprawności, osobistą/rodzinną historię chorób autoimmunologicznych i tolerancję ryzyka.</p> <p><u>Kategoria dowodów</u></p> <p>1 – w oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2A – w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia; 2B – opierając się na dowodach niższego poziomu, NCCN zgadza się, że interwencja jest odpowiednia; 3 – opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia.</p>
ASCO 2023 (USA)	<p>Terapia adjuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana u pacjentów po radykalnej resekcji w stadium IIB lub IIC [typ: na podstawie dowodów; Jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: silna].</p> <p><u>Jakość dowodów:</u></p> <p>Wysoka - Jesteśmy bardzo pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu. Umiarkowana - Jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: Prawdopodobny efekt jest zbliżony do oszacowanego efektu, ale istnieje możliwość, że jest znacząco różne. Niska - Nasze zaufanie do oszacowania efektu jest ograniczone: Prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanego efektu. Bardzo niska - Mamy bardzo małe zaufanie do oszacowanego efektu: Prawdopodobnie prawdziwy efekt będzie znacząco różny od oszacowanego efektu.</p> <p><u>Siła zalecenia:</u></p> <p>Silne - W zaleceniach dotyczących interwencji, pożądane efekty interwencji przeważają nad jej niepożądanymi skutkami. W zaleceniach przeciwko interwencji niepożądane efekty interwencji przeważają nad jej pożądanymi skutkami. Wszystkie lub prawie wszystkie poinformowane osoby dokonałyby zalecanego wyboru za lub przeciw interwencji.</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Opinia eksperta klinicznego dotycząca ocenianej technologii medycznej

Pytanie	Odpowiedź
prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski	
<p>Czy zgodnie z zapisem uzgodnionego Programu Lekowego B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)” możliwe jest włączenie pacjenta ze stwierdzonym czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV, do leczenia niwolumabem, lub pembrolizumabem, lub terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem (punkt 1.1</p>	<p>TAK, to podstawa leczenia czerniaka uogólnionego i wcześniejsze leczenie uzupełniające nie może stanowić przeszkody w zastosowaniu immunoterapii w sytuacji choroby przerzutowej, gdyż takie leczenie również wykazuje skuteczność u chorych. (...)</p>

Pytanie	Odpowiedź
Programu Lekowego), po wcześniejszym zastosowaniu leczenia anty-PD-1, w ramach leczenia adjuwantowego?	
Czy w przypadku pozytywnej decyzji o wprowadzeniu do refundacji pembrolizumabu, w ramach przedmiotowego Programu Lekowego, jako terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium IIB lub IIC, powinna znaleźć się dodatkowa adnotacja w punkcie 1.1 Programu, dotycząca możliwości zastosowania immunoterapii po leczeniu adjuwantowym (w tym z użyciem anty-PD-1), również u pacjentów w stadium IIB i IIC? Odpowiedni zapis, umożliwiający ponowne zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 (pkt 1.1 wniosowanego PL), obejmuje jedynie pacjentów wcześniej leczonych w stadium zaawansowanym i brzmi: „ii. nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe stosowane w zaawansowanym stadium czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy terapii skojarzonej niwolumabu z ipilimumabem). Farmakologiczne leczenie systemowe (w tym z użyciem anty-PD-1) w stadium zaawansowanym nie obejmuje uzupełniającego leczenia pooperacyjnego.”	TAK
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	Punkty końcowe: RFS – minimalna istotna klinicznie różnica 10%; DMFS - minimalna istotna klinicznie różnica 8%;
Technologie opcjonalne	Obserwacja – aktualnie stosowana u 500 chorych, po objęciu refundacją ocenianej technologii medycznej stosowana o <100. Nie ma innych technologii lekowych w tej sytuacji klinicznej.
Czy uważają Państwo za zasadne wprowadzenie do Programu Lekowego B.59 „LECZENIE CHORYCH NA CZERNIAKA SKÓRY LUB BŁON ŚLUZOWYCH (ICD-10: C43)” możliwości stosowania pembrolizumabu jako terapii adjuwantowej po resekcji czerniaka błon śluzowych w stadium IIB i IIC (zgodnie z wnioskowaną treścią PL)? Czy znane są Państwu dowody naukowe świadczące o skuteczności stosowania pembrolizumabu w tej populacji chorych? Należy zwrócić uwagę, iż w badaniu rejestracyjnym ocenianej technologii medycznej, nie brali udziału pacjenci z czerniakiem błon śluzowych (stanowiło to kryterium wykluczenia).	Terapia uzupełniająca pembrolizumabem w stopniu IIB i IIC powinna być stosowana jedynie u chorych na czerniaka skóry (po ujemnej biopsji węzłów wartowniczych)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Obecnie dostępny program lekowy leczenia chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych jest właściwie skonstruowany i umożliwia elastyczne i skuteczne leczenie chorych na czerniaki z wyjątkiem właśnie leczenia uzupełniającego w stopniu IIB/IIC, więc obecna propozycja programu stanowi właściwe uzupełnienie dostępnych terapii zgodnie z danymi medycznymi i zaleceniami polskimi i międzynarodowymi (NCCN). Wg polskich rekomendacji leczenie uzupełniające przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC jest ujęte z kategorią (II, 2A).
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	System opieki nad chorymi na czerniaki i realizacji programu lekowego B.59 jest w Polsce dobrze zorganizowany, wprowadzana technologia jedynie uzupełnia go w niewielkim zakresie i nie widzę potencjalnych problemów w realizacji.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Nie widzę, jest to jedynie modyfikacja programu lekowego, kryteria są jasno określone oparte o ocenę histopatologiczną i biopsję węzłów wartowniczych.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Nie
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Nie
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych,	Na podstawie badania KEYNOTE-716 pembrolizumab uzyskał rejestrację w leczeniu uzupełniającym u chorych po radykalnej resekcji czerniaka w stopniu IIB lub IIC. Do badania włączono 976 chorych, których

Pytanie	Odpowiedź
wytyczne praktyki klinicznej itp.) inne niż ww., które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	w stosunku 1:1 losowo przydzielono do pembrolizumabu lub placebo. W pierwszej analizie okresowej po medianie 14,4 miesiąca obserwacji 54 z 487 (11%) chorych w grupie pembrolizumabu doznało nawrotu choroby lub zmarło w porównaniu do 82 z 489 (17%) chorych w grupie placebo doznało któregoś z powyższych zdarzeń (HR = 0,65, CI 0,46–0,92, p = 0,066). W drugiej analizie okresowej wykonanej po medianie 20,9 miesiąca obserwacji powyższe dane przedstawiały się odpowiednio: w grupie pembrolizumabu 72 chorych (15%) i 115 chorych (24%) w grupie placebo doznało nawrotu choroby lub zmarło (HR = 0,61, CI 0,45–0,82). Mediana przeżyć wolnych od progresji (RFS) dla obu grup nie została osiągnięta. Działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. wystąpiły u 16% chorych z grupy pembrolizumabu i u 4% chorych z grupy placebo. Ostateczna analiza wykazała, że 3-letnie przeżycia wolne od przerzutów odległych (DMFS) były istotnie lepsze w grupie otrzymującej pembrolizumab (84,4%) w porównaniu z 74,7% w grupie placebo (hazard ratio [HR], 0,59 [95% CI, 0,44 - 0,79]). Oszacowane 36-miesięczne odsetki RFS wyniosły 76,2% dla pembrolizumabu i 63,4% dla placebo (HR, 0,62 [95% CI, 0,49 - 0,79]). Oznacza to wskaźnik numer needed-to-treat na poziomie około 7,8, co jest dobrym wynikiem w porównaniu do tego wskaźnika w innych wskazaniach w onkologii w leczeniu uzupełniającym, i nieco gorszym niż dla stopnia III, gdzie obecnie wynosi on około 5,1. Wskaźniki oceny jakości życia HRQoL podczas leczenia uzupełniającego pembrolizumabem były dobre i leczenie to nie pogarszało PROMs. Dane z oceny ekonomiki zdrowia wskazały, że jest to leczenie wysoce efektywne kosztowo (Favre-Bulle i wsp. JME 2023). Co więcej, skuteczność pembrolizumabu potwierdzają pośrednio podobne wyniki (choć o krótszym czasie obserwacji) uzyskane z podobnego badania z innym przedstawicielem tej klasy leków – niwolumabem, który również wykazał istotną poprawę RFS i DMFS w leczeniu adjuwantowym chorych na czerniaka w stopniu IIB/IIC. Leczenie to przyczynia się do zwiększenia odsetka chorych o trwałym wyleczeniu i jest rekomendowane przez wytyczne NCCN jak i polskie rekomendacje. (...)
Uwagi do treści uzgodnionego programu lekowego	<u>Kryteria kwalifikacji</u> Dopisałbym, że stopień IIB i IIC dotyczy tylko czerniaka skóry w przeciwieństwie do pozostałych wskazań, gdzie również czerniaka błon śluzowych.
Inne uwagi	Generalnie uważam za w pełni uzasadnione i właściwe wprowadzenie pembrolizumabu do leczenia uzupełniającego chorych na czerniaki w stopniu IIB i IIC w ramach programu lekowego refundowanego ze środków publicznych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 18) dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB-C po całkowitej resekcji nie stosuje się leczenia systemowego, a jedynie obserwację pacjenta.

Dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, w innych momentach terapii i stadiach zaawansowania niż oceniane w ramach przedmiotowego wniosku refundacyjnego, obecnie finansowane są leki refundowane w ramach programu lekowego B.59, tj. niwolumab w monoterapii, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem, pembrolizumab w monoterapii, wemurafenib w skojarzeniu z kobimetynibem, enkorafenib w skojarzeniu z binimetynibem oraz dabrafenib w skojarzeniu z trametynibem. Refundacja obejmuje również terapie z katalogu chemioterapii: związki platyny, antymetabolity, taksany, antracykliny.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowe postępowanie medyczne określone jako obserwacja	„Jedynym komparatorem dla pembrolizumabu we wnioskowanym wskazaniu jest SoC jakim jest obserwacja pacjenta, co wynika z faktu, iż obecnie nie istnieje żadna zalecana metoda leczenia adjuwantowego dla badanej populacji.”	Wybór zasadny

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej (AKL) wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania pembrolizumabu (Keytruda, PEMBR) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli z czerniakiem skóry lub błon śluzowych, którzy przeszli całkowitą resekcję chirurgiczną i mają histologicznie/patologicznie potwierdzone nowe rozpoznanie czerniaka w stopniu zaawansowania IIB lub IIC.	Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarty we wniosku. Badania na zdrowych ochotnikach.	Brak uwag.
Interwencja	Pembrolizumab (Keytruda) 200 mg/m ² co 3 tygodnie lub 400 mg/m ² co 6 tygodni.	Preparat Keytruda podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	Brak uwag Interwencja zgodna z treścią ChPL dla tego wskazania
Komparatory	Standardowe postępowanie medyczne oparte na obserwacji pacjenta.	Porównanie z technologią leczniczą niestanowiącą standardowego postępowania medycznego.	Brak uwag Brak refundowanych aktywnych komparatorów w tym wskazaniu
Punkty końcowe	Skuteczność: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od nawrotu choroby, przeżycie wolne od przerzutów odległych. Jakość życia. Bezpieczeństwo: zdarzenia i działania niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Brak uwag Wskazane punkty końcowe pozwalają na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej technologii medycznej.
Typ badań	Badania randomizowane z grupą kontrolną. Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu.	Opisy przypadków. Odpowiedzi/komentarze na badania. Badania pogładowe. Badania retrospektywne. Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. Abstrakty konferencyjne badań włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych (dane z publikacji pełnotekstowych traktowano jako nadrzędne). Analizy <i>post hoc</i> badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	Brak uwag
Inne kryteria	Brak	Brak	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano: 08.09-11.09.2023. W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych;
- rejestrów badań klinicznych w systemach baz danych <http://www.clinicaltrials.gov> oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu>;
- materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

Przeszukane źródła są zgodne z wytycznymi HTA Agencji.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie do którego odnosi się ocena: wykorzystanych haseł oraz sposobów ich łączenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach PubMed (Medline), EMBASE, The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji i populacji docelowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.02.2024 r.

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

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (KEYNOTE-716), porównujące PEMBR stosowany w ramach terapii adiuwanotwej z PLC.

Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych dla ocenianej technologii medycznej.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

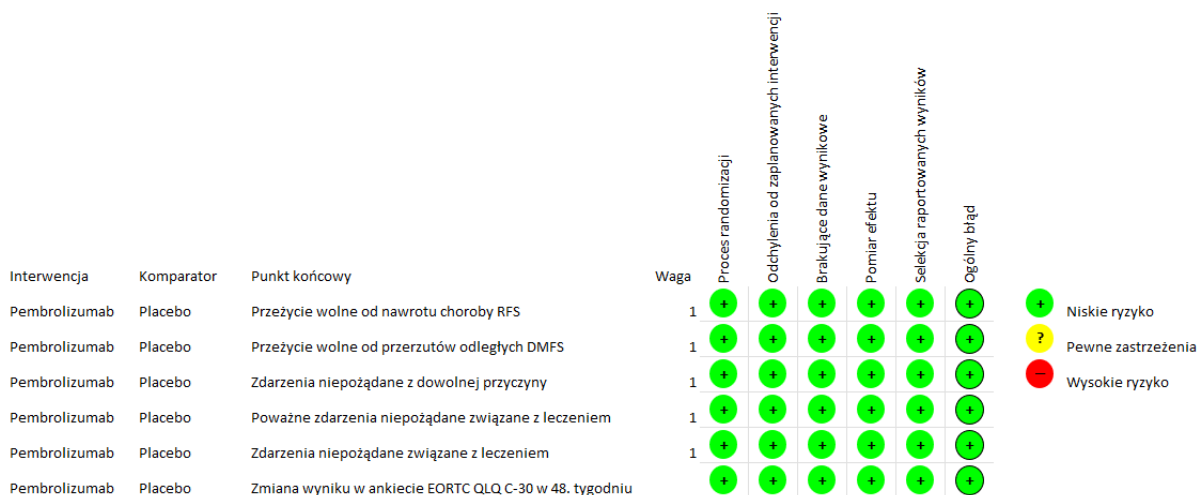
Tabela 11. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>KEYNOTE-716 (Luke 2020, 2022, 2024, Long 2022)</p> <p>Źródło finansowania</p> <p>Badanie sponsorowane przez firmę Merck Sharp & Dohme Corp.</p>	<p>Badanie 3 fazy: randomizowane, podwójnie zaślepione, z 2 grupami równoległymi wieloośrodkowe badanie.</p> <p>Interwencje</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: Dorośli - 200 mg i.v raz na 3 tyg., do 17 cykli; Pacjenci w wieku ≥ 12 do < 18 lat – 2 mg/kg do max 200 mg i.v raz na 3 tyg., do max 17 cykli. • PLC – dawkowanie i forma zgodne z PEMBR; <p>Czas obserwacji W dniu odcięcia danych dla IA4 (czas od randomizacji do daty odcięcia danych 4 stycznia 2023 r.) mediana czasu trwania obserwacji wynosiła 39,4 miesiąca (zakres, 26,0-51,4).</p> <p>Hipoteza Superiority</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powyżej 12 r.ż. z resekcją chirurgiczną i histologicznie/patologicznie potwierdzonym nowym rozpoznaniem czerniaka skóry w stadium IIB lub IIC według wytycznych AJCC 8. edycji.*# • Stopień zaawansowania czerniaka T3b, T4a lub T4b z patologicznie potwierdzoną ujemną biopsją SLN i brakiem dowodów na przerzuty regionalne (N0) lub odległe (M0) zgodnie z wytycznymi AJCC 8. edycji. • Brak wcześniejszego leczenia z powodu czerniaka poza całkowitą resekcją chirurgiczną. • Uczestnicy nie mogli być poddawani radioterapii z powodu czerniaka przed przystąpieniem do badania. • Stan sprawności 0 lub 1 w skali sprawności ECOG w momencie rejestracji. • Odpowiednie wyleczenie się z toksyczności i/lub powikłań po operacji przed rozpoczęciem badanego leczenia. 	<p>Pierwszorzędowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS <p>Pozostałe (wybrane):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DMFS • OS • Jakość życia oceniona: - kwestionariuszem EQ-5D-5L - kwestionariuszem QLQ-C30 • AE

		<ul style="list-style-type: none"> Brak ciąży i brak karmienia piersią oraz wiek wykraczają poza wiek rozrodczy (WOCBP). W przypadku kobiet w wieku rozrodczym wymagane było stosowanie wysoce skutecznej metody antykoncepcji (z odsetkiem niepowodzeń <1% rocznie) lub abstynencja od stosunków heteroseksualnych jako preferowany i zwykły styl życia (abstynencja długoterminowa i trwała), podczas okresu stosowania ocenianej interwencji i przez co najmniej 120 dni po ostatniej dawce interwencji. Powinno się ocenić potencjalne niepowodzenie metody antykoncepcyjnej (tj. nieprzestrzeganie zaleceń, niedawno rozpoczęta antykoncepcja) przed pierwszą dawką badanej interwencji. <p><u>Liczba pacjentów</u> ITT N = 976:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa PEMBR: 487; Grupa PLC: 489; 	
<p>*w publikacji LUKE 2024 wskazano, iż w ramieniu PEMBR było 4 (0,8%) pacjentów w stadium IIIC, a w ramieniu PLC: 1 (0,2%) i 2 (0,4%) pacjentów w stadiach odpowiednio: III i IV; # Między operacją i randomizacją mogło minąć do 12 tygodni. W przypadku przekroczenia tego czasu o 1-7 dni wymagana była dodatkowa zgoda sponsora na dopuszczenie pacjenta.</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.3 oraz w aneksach 5-9 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy



Rysunek 1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg narzędzia RoB2 Cochrane

Dla wszystkich ocenianych w badaniu KEYNOTE-716 punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego. Szczegółowy opis oceny przedstawiono rozdz. 3.4 AKL Wnioskodawcy. Ocena została zweryfikowana przez analityków Agencji i została przeprowadzona prawidłowo.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- W ramach wnioskowanego programu lekowego pembrolizumab mają otrzymywać pacjenci w wieku ≥18 lat. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano badanie KEYNOTE-716, które uwzględniła

pacjentów w wieku ≥ 12 lat. Dane z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa leczenia uwzględnione w badaniu przedstawiono dla całej populacji, w tym dla pacjentów pediatrycznych, przy czym należy podkreślić, że populacja pediatryczna stanowiła (...) 0,2% ((...) 2 pacjentów uwzględnionych w badaniu miało < 18 lat) (...).

- W przypadku analizy danych dla najnowszej daty odcięcia z badania KEYNOTE-716, nie dysponowano jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego. Zgodnie z informacjami raportowanymi w Bajaj 2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stadium IIB wynosi 83,6%, natomiast w przypadku pacjentów w stadium IIC 71,0%. W związku z powyższym czas potrzebny do uzyskania dojrzałych danych z zakresu przeżycia całkowitego będzie dość długi. Niniejsza analiza opiera się głównie na wynikach uzyskanych z zastępczych punktów końcowych - RFS i DMFS (surogatów), których wyniki pojawiają się wcześniej niż dane z zakresu OS, a które jak wykazano w literaturze są związane z OS. Istnieją istotne opublikowane dowody na to, że poprawa RFS i DMFS, taka jak ta obserwowana w przypadku pembrolizumabu vs placebo w badaniu KEYNOTE-716, przełoży się na korzyść w zakresie OS.
- Dodatkowe ograniczenie jeśli chodzi o najnowsze dane dotyczące badania KEYNOTE-716 (dane które wykorzystano w ramach niniejszej analizy) może stanowić forma przedstawienia w postaci abstraktu, a nie pełno tekstowej publikacji. Ponadto w ramach niniejszej analizy korzystano również z nieopublikowanych materiałów dostarczonych przez Wnioskodawcę.

[Komentarz analityka Agencji: W trakcie prac nad przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym została opublikowana publikacja Luke 2024, w której przedstawiono część wyników wykorzystanych w AKL wnioskodawcy na podstawie abstraktów konferencyjnych.]

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków

- W publikacji Luke 2024 wskazano, iż w ramieniu PEMBR było 4 (0,8%) pacjentów w stadium IIIC, a w ramieniu PLC: 1 (0,2%) i 2 (0,4%) pacjentów w stadiach odpowiednio: III i IV. W żadnej z publikacji nie przedstawiono wyników wyłącznie dla populacji pacjentów w stadium czerniaka IIB-IIC (wnioskowana populacja docelowa). W związku z znikomym udziałem pacjentów w stadium innym niż IIB-IIC wśród całkowitej populacji badania, wpływają oni w ograniczonym stopniu na obniżenie jego wiarygodności.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest niewielka ilość dowodów. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano tylko jedno badanie, w którym oceniano pembrolizumab stosowany we wnioskowanej populacji pacjentów (...).
- Nie zidentyfikowano publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej. Należy jednak mieć na uwadze, iż dopiero niedawno, bo w 2022 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono stosowanie pembrolizumabu we wnioskowanej populacji pacjentów (na podstawie wyników tego badania, w maju 2022 r. EMA zarejestrowała pembrolizumab do stosowania we wnioskowanej populacji). Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W treści uzgodnionego programu lekowego wskazano, iż pacjenci muszą rozpocząć terapię uzupełniającą PEMBR w okresie 16 tyg. od operacji, natomiast w badaniu KEYNOTE-716 okres ten wynosił 12 tyg. W ramach PL jest możliwe leczenie pacjentów w potencjalnie gorszej kondycji zdrowotnej (dopuszczalny dłuższy okres gojenia po operacji). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, iż treść uzgodnionego PL jest pod tym względem zgodna z aktualnie obowiązującymi zapisami PL dla pacjentów otrzymujących refundowaną terapię adjuwantową.
- Odnalezione badanie kliniczne KEYNOTE-716 nie zostało jeszcze ukończone, w związku z czym wiarygodność przedstawionych wyników jest ograniczona.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Skrótowa charakterystyka pacjentów z badania KEYNOTE-716 [Luke 2024]

Mediana wieku w ramieniu PEMBR wynosiła 60 lat (zakres 16-84 lat), a w ramieniu PLC 61 lat (zakres 17-87 lat). Mężczyźni stanowili ~60% pacjentów w obu ramionach badania. Rasa biała stanowiła 89% pacjentów w obu ramionach badania. Stan sprawności ECOG wynosił w ramieniu PEMBR: 0 u 93,2% pacjentów i 1 u 6,6% pacjentów, natomiast w ramieniu PLC: 0 u 92,4% pacjentów i 1 u 7,2% pacjentów. W ramieniu PEMBR w stadium zaawansowani IIB było 63,4% pacjentów, a w stadium zaawansowani IIC było 35,1% pacjentów. W ramieniu PLC w stadium zaawansowani IIB było 64,6% pacjentów, a w stadium zaawansowani IIC było 34,6% pacjentów.

Przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. recurrence-free survival)

W zakresie RFS, wykazano IS różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących PEMBR w odniesieniu do PLC. PEMBR skutkował redukcją ryzyka nawrotu choroby o 38%, 42% i 35% odpowiednio w populacji: ITT, pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i pacjentów z czerniakiem w stadium IIC.

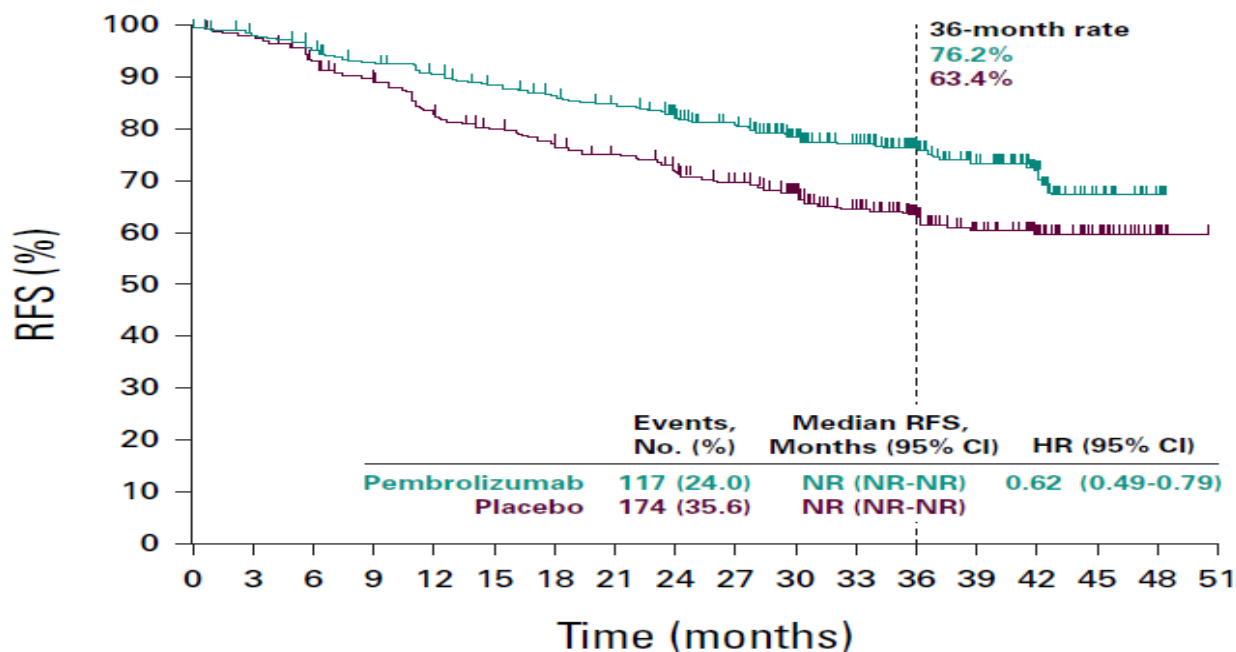
Podane wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i wykresach.

Tabela 12. RFS w analizie badania KEYNOTE-716 [Luke 2024]

PEMBR				PLC				Różnica efektu	
Populacja ITT									
N	Ilość zdarzeń (%)	Mediana	95% CI	N	Ilość zdarzeń (%)	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
487	117 (24)	NR	NR	489	174 (35,6)	NR	NR	0,62 (0,49; 0,79)	-
Populacja z czerniakiem w stadium IIB									
309	64 (20,7)	NR	NR	316	103 (32,6)	NR	NR	0,58 (0,43; 0,79)	-
Populacja z czerniakiem w stadium IIC									
171	49 (28,7)	NR	NR	169	69 (40,8)	NR	NR	0,65 (0,45; 0,94)	-

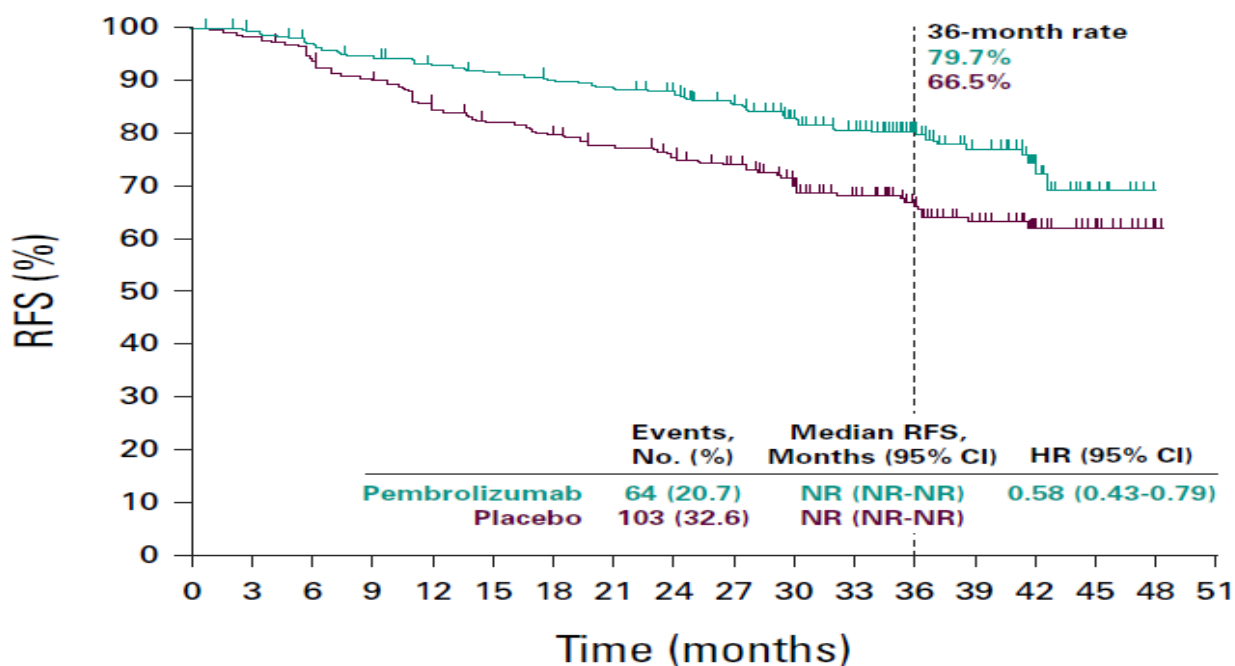
95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

A

No. at risk:

Pembrolizumab	487	472	457	441	426	413	400	390	371	353	300	254	173	117	62	18	4	0
Placebo	489	477	452	430	395	378	363	350	331	311	252	210	149	113	51	30	7	0

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca RFS w populacji ITT [Luke 2024]

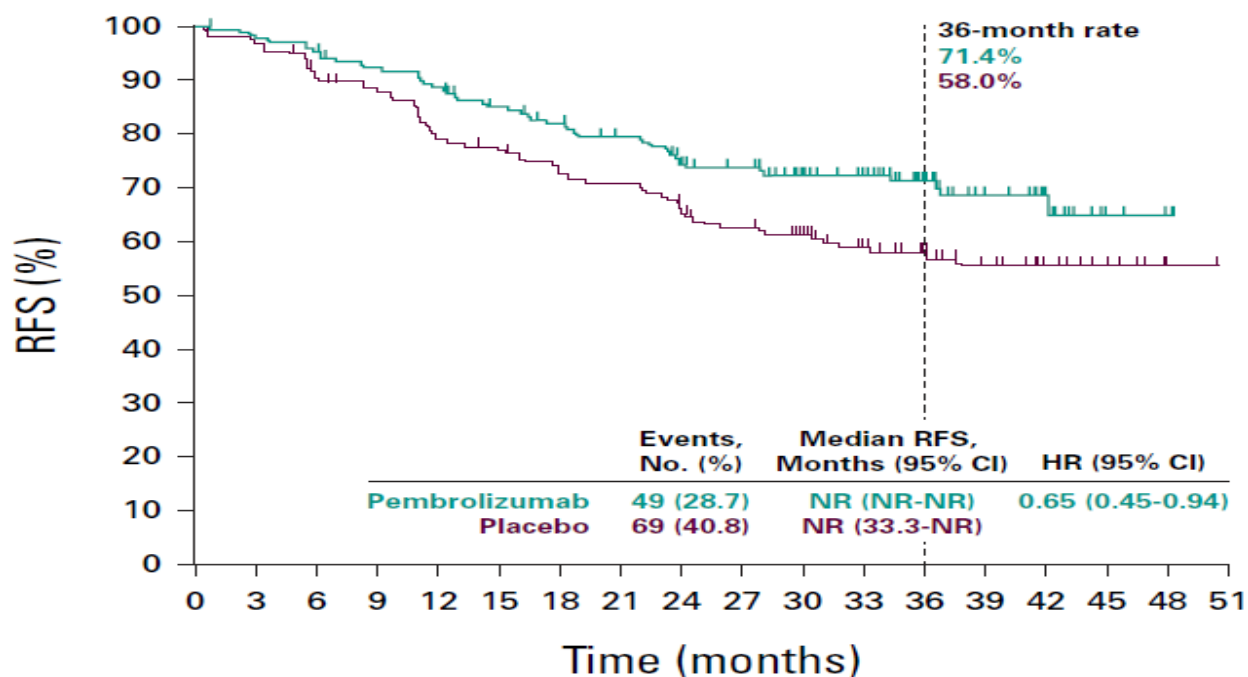
B

No. at risk:

Pembrolizumab	309	301	293	285	276	272	266	263	255	242	204	169	115	77	43	12	2	0
Placebo	316	310	297	283	264	252	244	236	226	214	172	140	96	70	31	18	5	0

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca RFS w populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB [Luke 2024]

C



No. at risk:

Pembrolizumab	171	166	161	154	148	139	132	125	114	109	94	83	56	38	19	6	2	0
Placebo	169	164	152	145	130	125	118	114	105	97	80	70	53	43	20	12	2	0

Rysunek 4. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca RFS w populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIC [Luke 2024]

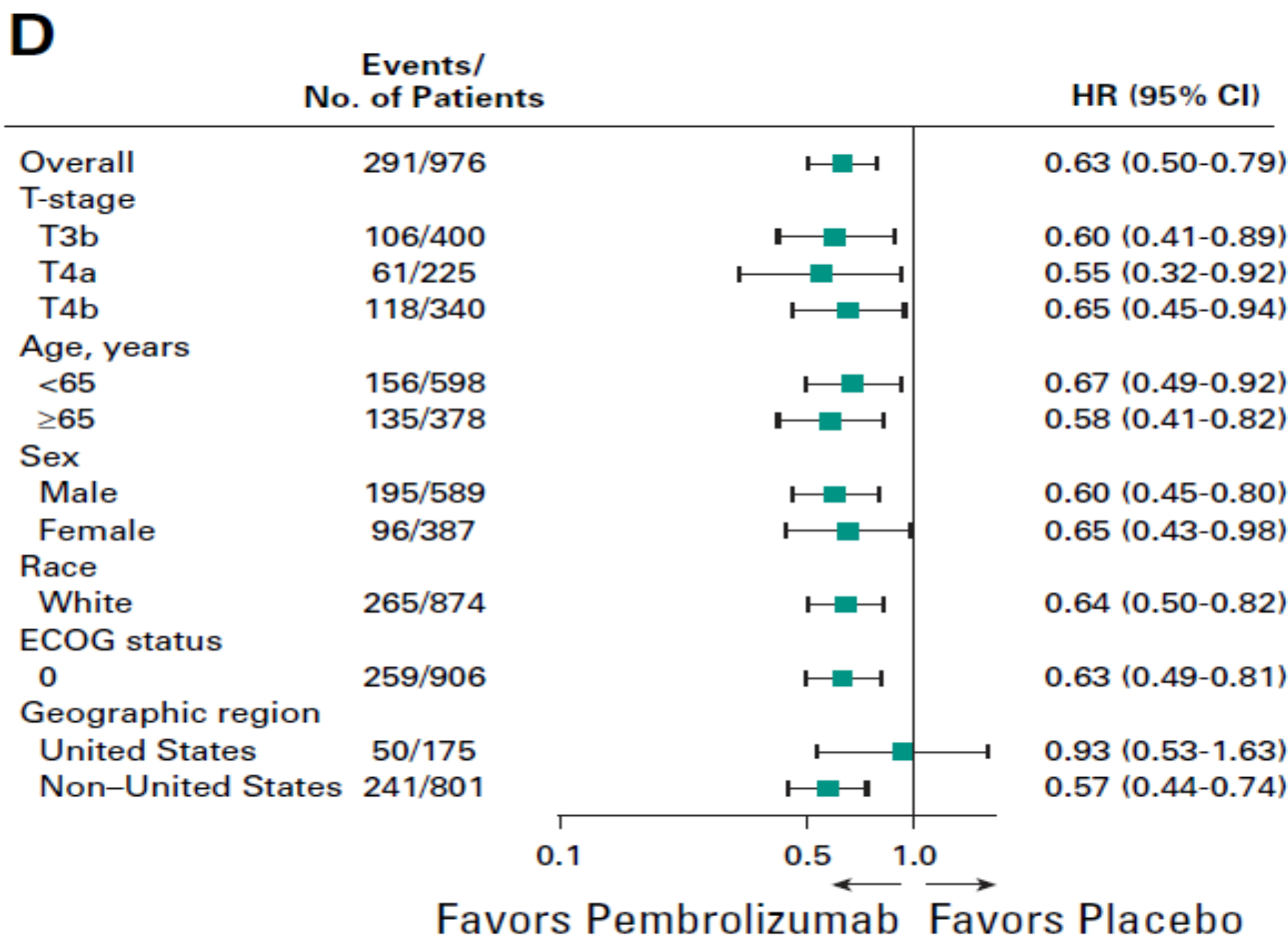
Tabela 13. Współczynnik z RFS w danym punkcie czasowym [niepublikowane materiały wnioskodawcy]

Analizowany punkt czasowy	Współczynnik RFS w grupie PEMBR N=487 % (95%CI)	Współczynnik RFS w grupie PLC N=489 % (95%CI)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); RFS — przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*).

W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego RFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, T4a i T4b, w wieku <65 i ≥65 lat, mężczyźni i kobiety, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następującej grupy: populacja z USA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie i w tabeli.



Wykres 1. Analiza różnic w RFS dla porównania PEMBR vs. PLC w wyszczególnionych subpopulacjach z badania KEYNOTE-716 [Luke 2024]

Tabela 14. RFS — analiza w podgrupach pacjentów [Luke 2024, niepublikowane materiały wnioskodawcy].

Parametry	PEMBR		PLC		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kategoria T					
T3b					0,60 (0,41; 0,89)
T4a					0,55 (0,32; 0,92)
T4b					0,65 (0,45; 0,94)
Wiek					
<65					0,67 (0,49; 0,92)
≥65					0,58 (0,41; 0,82)
Płeć					
Mężczyźni					0,60 (0,45; 0,80)
Kobiety					0,65 (0,43; 0,98)
Rasa					
Biała					0,64 (0,50; 0,82)
Inna rasa niż biała					
Skala ECOG					
0					0,63 (0,49; 0,81)
1					

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio).

W publikacji *Schadendorf 2024* przedstawiono wyniki dla wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Dla większości ocenianych subpopulacji wykazano zachodzenie IS różnic na korzyść PEMBR, z wyjątkiem: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, bez owrzodzenia, bez limfocytów naciekających guz.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

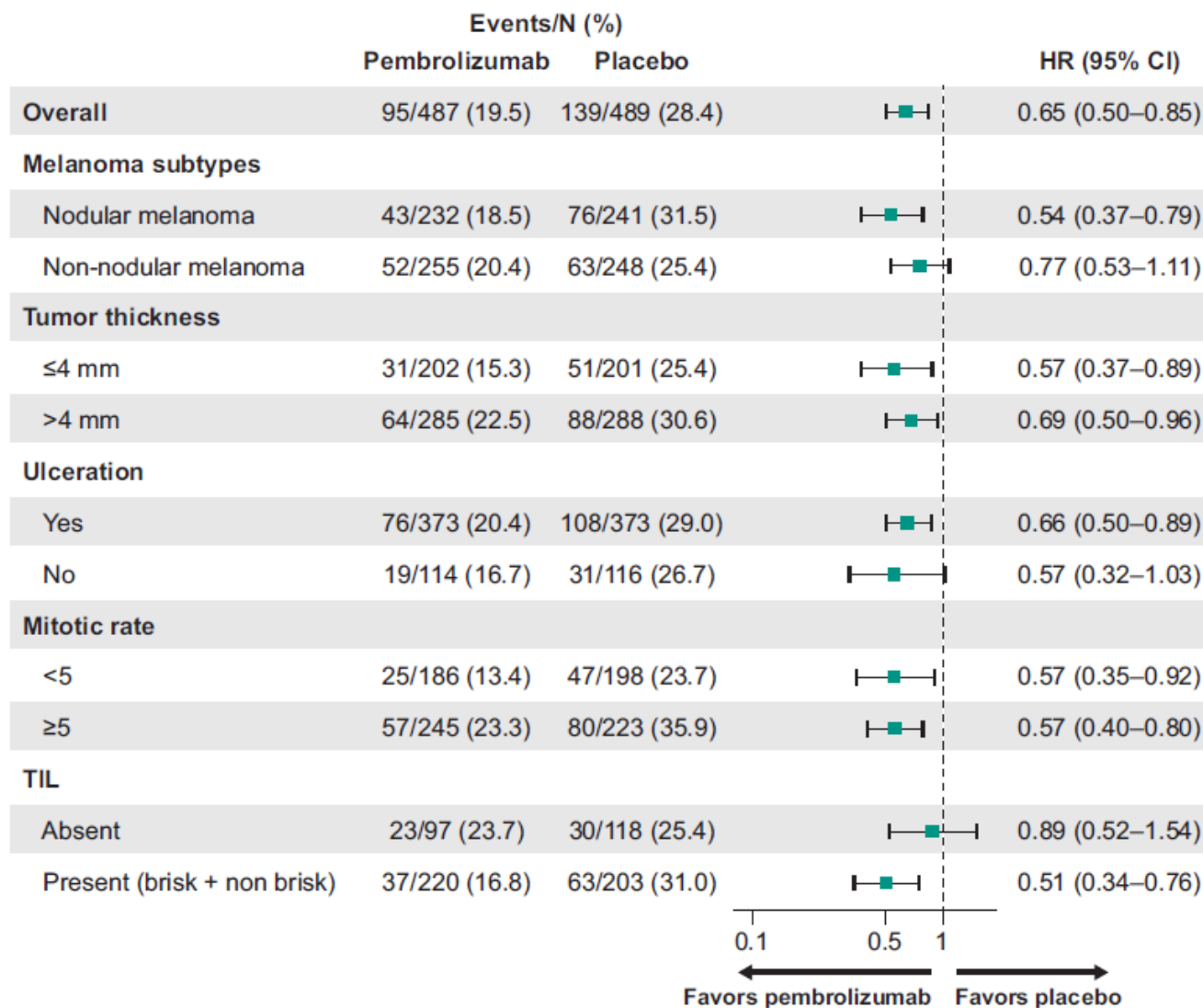


Figure 1 Forest plot of recurrence-free survival by subgroup factors. HRs (95% CI) calculated using a Cox regression model with the Efron method of tie handling, with treatment as a covariate. TIL, tumor-infiltrating lymphocytes.]

Wykres 2. RFS w wydzielonych subpopulacjach z badania KEYNOTE-716 [Schadendorf 2024]

Przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS, ang. distant metastasis-free survival)

W zakresie DMFS, wykazano IS różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących PEMBR w odniesieniu do PLC. PEMBR skutkowało redukcją ryzyka wystąpienia DMFS o 41%, 38% i 43% odpowiednio w populacji: ITT, pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i pacjentów z czerniakiem w stadium IIC.

Podane wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 miesiąca.

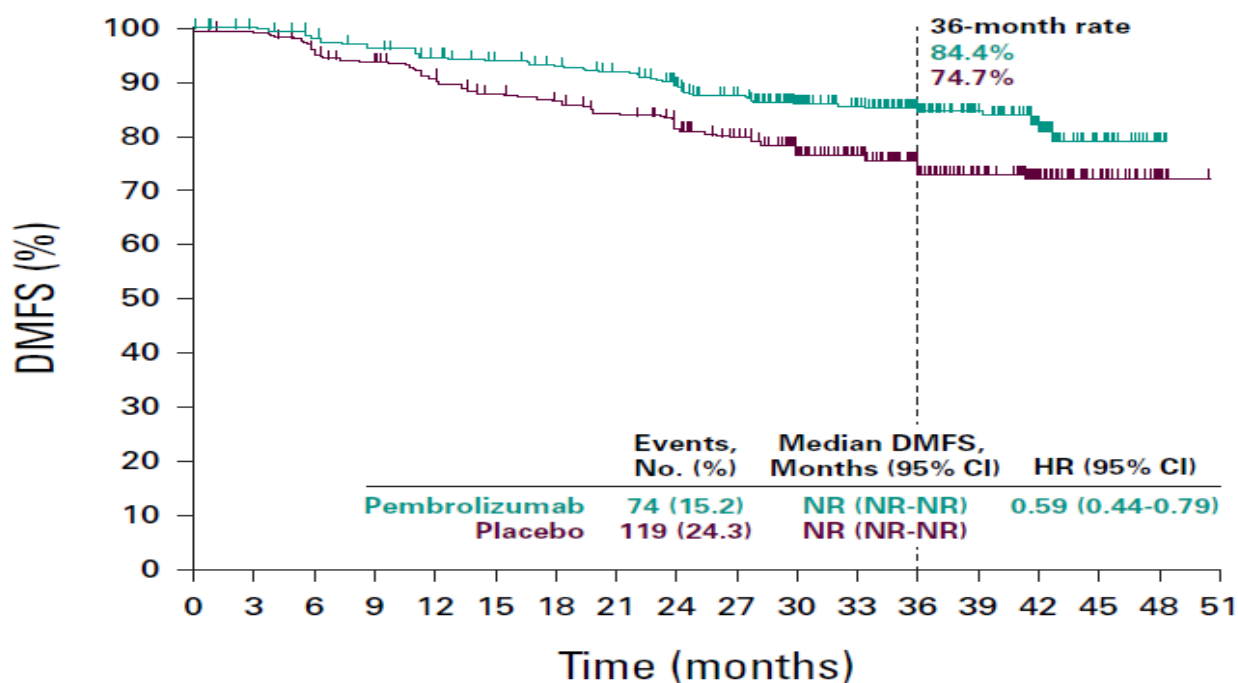
Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli i wykresach.

Tabela 15. DMFS w analizie badania KEYNOTE-716 [Luke 2024]

PEMBR				PLC				Różnica efektu	
Populacja ITT									
N	Ilość zdarzeń (%)	Mediana	95% CI	N	Ilość zdarzeń (%)	Mediana	95% CI	HR (95% CI)	Wartość p
487	74 (15,2)	NR	NR	489	119 (24,3)	NR	NR	0,59 (0,44; 0,79)	-
Populacja z czerniakiem w stadium IIB									
309	41 (13,3)	NR	NR	316	65 (20,6)	NR	NR	0,62 (0,42; 0,92)	-
Populacja z czerniakiem w stadium IIC									
171	31 (18,1)	NR	NR	169	51 (30,2)	NR	NR	0,57 (0,36; 0,88)	-

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); NR – nie osiągnięto (ang. *not reached*);

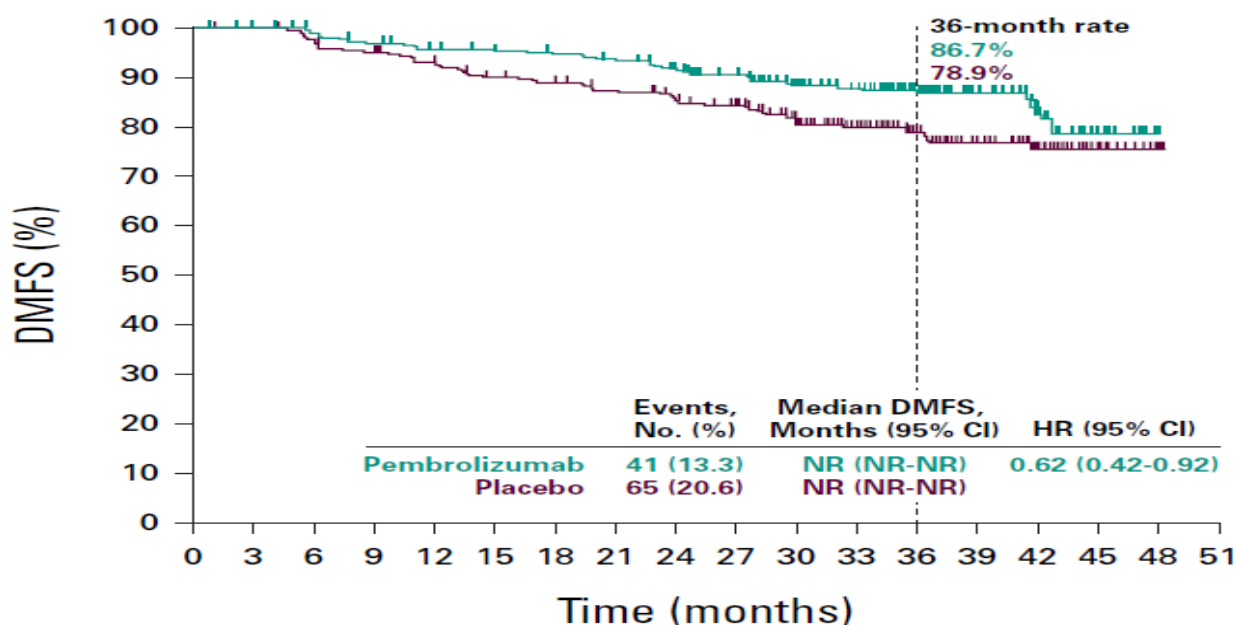
A



No. at risk:

Pembrolizumab	487	480	469	456	444	434	427	417	396	376	322	276	185	130	71	22	5	0
Placebo	489	482	463	449	427	412	402	389	372	350	287	243	176	131	62	32	7	0

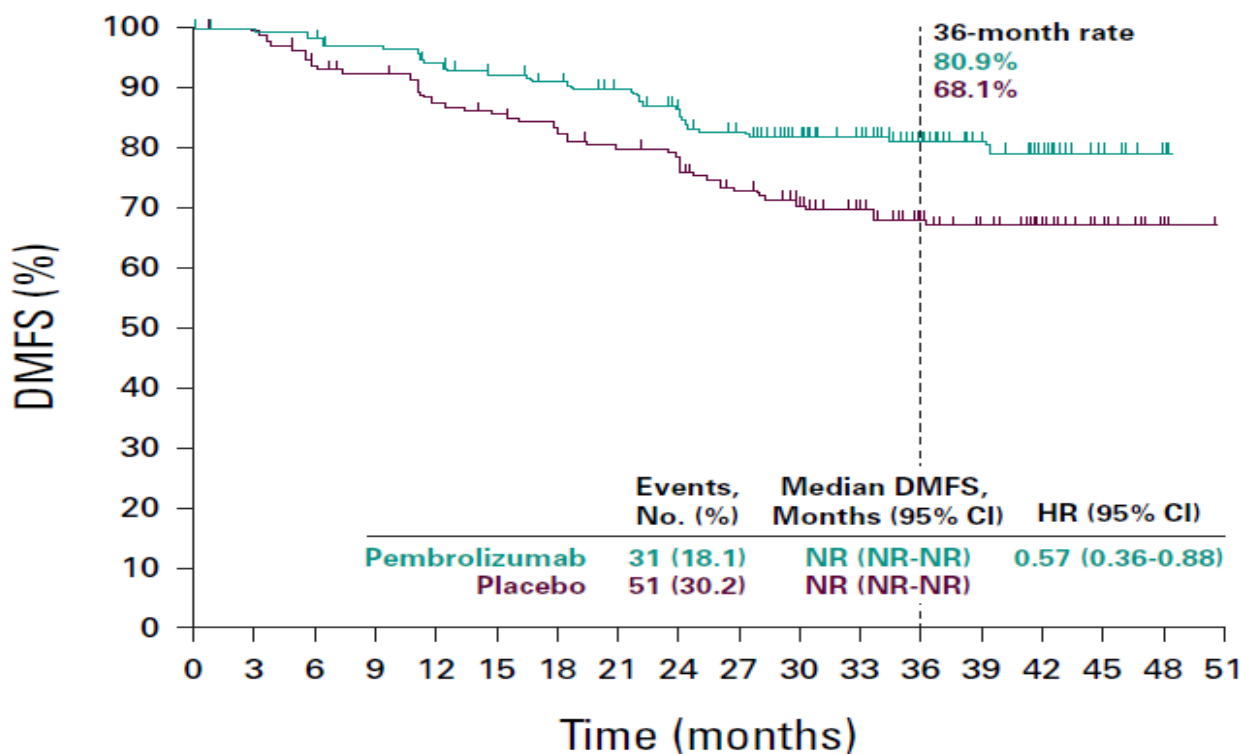
Rysunek 5. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca DMFS w populacji ITT [Luke 2024]

B

No. at risk:

Pembrolizumab	309	304	298	290	284	280	277	273	263	252	213	179	120	83	47	13	2	0
Placebo	316	315	306	297	285	274	269	262	252	240	196	161	113	79	38	19	5	0

Rysunek 6. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca DMFS w populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIB [Luke 2024]

C

No. at risk:

Pembrolizumab	171	169	166	162	156	150	146	140	129	120	105	93	61	44	24	9	3	0
Placebo	169	166	156	151	142	138	133	127	120	110	91	82	63	52	24	13	2	0

Rysunek 7. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca DMFS w populacji pacjentów z czerniakiem w stadium IIC [Luke 2024]

Tabela 16. Współczynnik z RFS w danym punkcie czasowym [niepublikowane materiały wnioskodawcy]

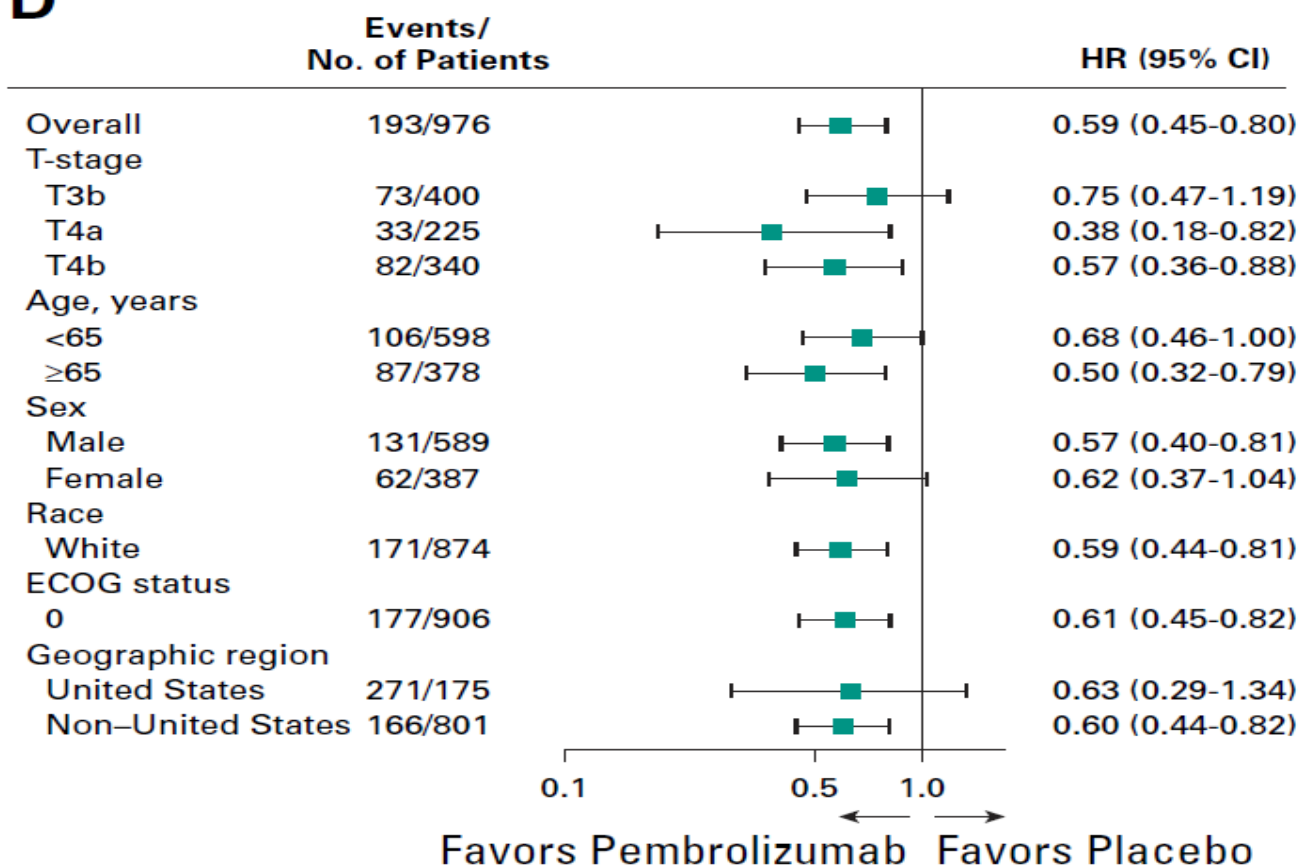
Analizowany punkt czasowy	Współczynnik DMFS w grupie PEMBR N=487 % (95%CI)	Współczynnik DMFS w grupie PLC N=489 % (95%CI)

95% CI – 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*); RFS — przeżycie wolne od nawrotu choroby (ang. *recurrence free survival*).

W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego DMFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice dla następujących grup: pacjenci w stadium T4a i T4b, w wieku <65 i ≥65 lat, mężczyźni, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, kobiety, populacja z USA.

Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie i w tabeli.

D



Wykres 3. Analiza różnic w DMFS dla porównania PEMBR vs. PLC w wyszczególnionych subpopulacjach z badania KEYNOTE-716 [Luke 2024]

Tabela 17. RFS — analiza w podgrupach pacjentów [Luke 2024, niepublikowane materiały wnioskodawcy].

Parametry	PEMBR		PLC		HR (95% CI)
	N	n (%)	N	n (%)	
Kategoria T					
T3b					0,75 (0,47; 1,19)
T4a					0,38 (0,18; 0,82)
T4b					0,57 (0,36; 0,88)
Wiek					
<65					0,68 (0,46; 1,00)
≥65					0,58 (0,32; 0,79)
Płeć					
Mężczyźni					0,57 (0,40; 0,81)
Kobiety					0,62 (0,37; 1,04)
Rasa					
Biała					0,59 (0,44; 0,81)
Inna rasa niż biała					
Skala ECOG					
0					0,61 (0,45; 0,82)
1					

95% CI – 95% przedział ufności (ang. 95% confidence interval); ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group; HR – ryzyko względne (ang. hazard ratio).

W publikacji *Schadendorf 2024* przedstawiono wyniki dla wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości ≤ 4 mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy <5 , bez limfocytów naciekających guz. Szczegółowe wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

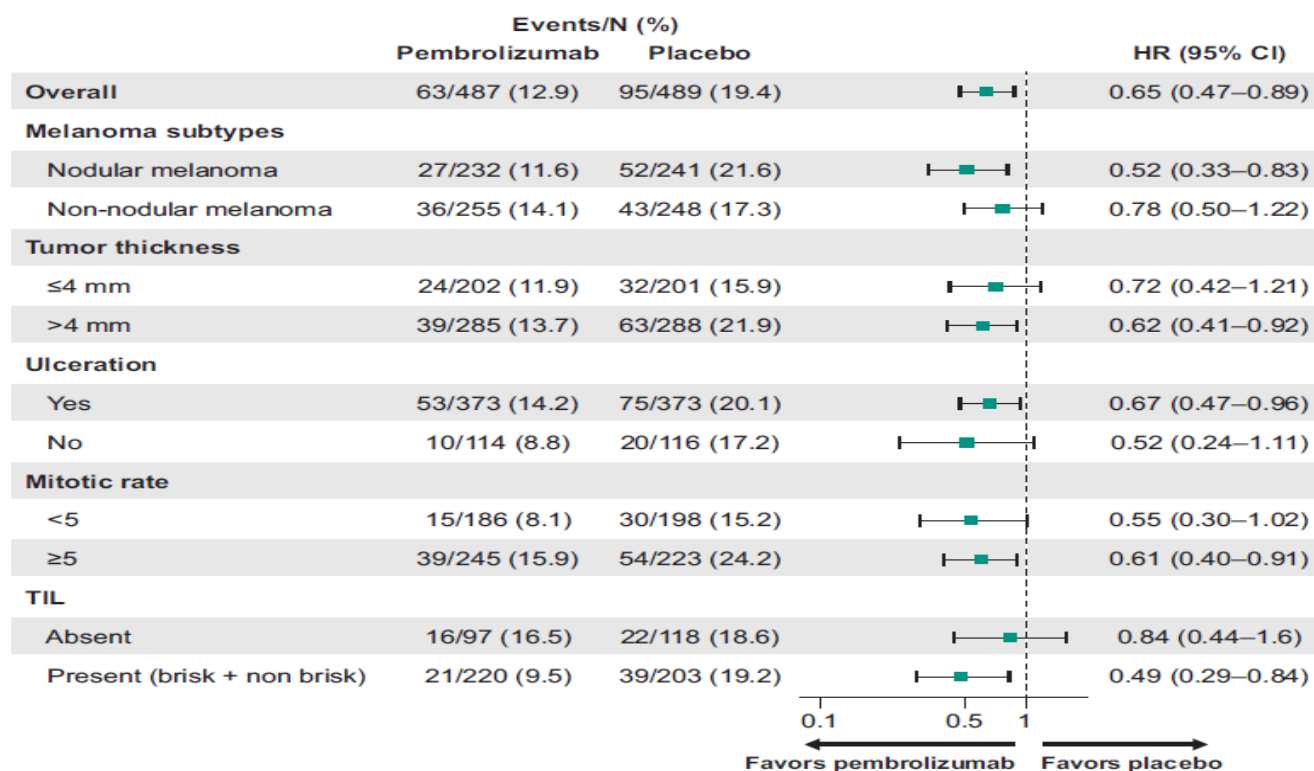


Figure 2 Forest plot of distant metastasis-free survival by subgroup factors. HRs (95% CI) calculated using a Cox regression model with the Efron method of tie handling, with treatment as a covariate. TIL, tumor-infiltrating lymphocyte.

Wykres 4. DMFS w wydzielonych subpopulacjach z badania KEYNOTE-716 [Schadendorf 2024]

Jakość życia

Wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-716 zostały przedstawione w publikacji Khattak 2022 i dotyczyły one mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,9 miesiąca (zakres 8-33 miesiące, data odcięcia danych 21 czerwca 2021 r.). Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. W analizie jakości życia uwzględniono 969 pacjentów: 483 z grupy PEMBR i 486 z grupy PLC.

W momencie rozpoczęcia badania 93,2% pacjentów (449/482) z grupy PEMBR i 95,0% pacjentów (459/483) z grupy PLC wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz 93,0% pacjentów (449/483) pacjentów z grupy PEMBR i 94,4% (459/486) pacjentów z grupy PLC wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L. Zgodność (compliance) na początku badania wynosiła 94,6% dla PEMBR i 96,5% dla PLC.

Do 48 tygodnia 70,6% pacjentów (341/483) z grupy PEMBR i 75,7% (368/486) z grupy PLC wypełniło kwestionariusz EORTC QLQ-C30 oraz 71,2% (344/483) pacjentów z grupy PEMBR i 76,3% (371/486) pacjentów z grupy PLC wypełniło kwestionariusz EQ-5D-5L. Zgodność (compliance) w 48. tygodniu wynosiła $\geq 80\%$ w przypadku obu analizowanych kwestionariuszy.

Uzyskane w obu kwestionariuszach wyniki były stabilne, nie wykazano klinicznie istotnych spadków w 48 tyg. względem wartości początkowych. Wyjątek stanowi globalna ocena stanu zdrowia według EORTC QLQ-C30 i wynik w skali EQ-5D-5L VAS, w przypadku których wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny stanu zdrowia w ramieniu PEMBR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż uzyskane różnice w LSM pomiędzy ramionami wynosiły poniżej 10 punktów (dla EORTC QLQ-C30 GHS/QoL) i poniżej 7 punktów (dla EQ-5D-5L VAS), w związku z czym były nieistotne klinicznie.

Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 18. Zmiana wyników EORTC QLQ-C30 w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień [Khattak 2022]

Analizowany punkt	PEMBR			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	LSM (95% CI)	Wartość p
Globalna ocena stanu zdrowia (GHS/QoL)	480	-4,49	19,00	484	-0,82	9,20	-3,67 (-5,91; -1,44)	0,0013
Funkcjonowanie fizyczne	480	-3,27	15,03	484	-1,77	14,65	-1,50 (-3,33; 0,32)	0,1069
Funkcjonowanie w rolach społecznych i w pracy	473	-2,94	23,19	477	-0,06	22,51	-2,88 (-5,57; -0,18)	0,0365

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); LSM – metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Means*)

Tabela 19. Zmiana wyników EQ-5D-5L VAS w stosunku do wartości wyjściowej, 48. tydzień [Khattak 2022]

Analizowany punkt	PEMBR			PLC			Różnica efektu	
	N	Średnia	SD	N	Średnia	SD	LSM (95% CI)	Wartość p
Skala VAS	483	-2,19	14,97	486	-0,25	2,81	-1,94 (-3,72; -0,16)	0,0326

SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); M LSM – metodą najmniejszych kwadratów (ang. *Least Squares Means*); VAS - *Visual Analogue Scale*.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Publikacja Luke 2024 – mediana okresu obserwacji 39,4 miesiąca

W badaniu KEYNOTE-716 zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AE) oceniono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, tj. u 969 pacjentów (483 w ramieniu PEMBR i 486 w ramieniu PLC).

Zdarzenia niepożądane powiązane z terapią (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) wystąpiły u 82,6% pacjentów w ramieniu PEMBR (w 3/4 stopniu nasilenia u 17,2%) oraz u 63,3% pacjentów w ramieniu PLC (w 3/4 stopniu nasilenia u 5,1%). TRAEs prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u odpowiednio 15,2% i 2,5% pacjentów w ramieniu PEMBR i PLC. W badaniu nie raportowano śmierci z powodu TRAEs.

Immunologiczne zdarzenia niepożądane oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ramieniu PEMBR u 37,9% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 11,0%), a w ramieniu PLC u 9,5% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 1,2%).

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane powiązane z terapią [Luke 2024]

Zdarzenie niepożądane	PEMBR (N=483)		PLC (N=486)	
	Dowolne nasilenie (%)	3/4 stopień nasilenia (%)	Dowolne nasilenie (%)	3/4 stopień nasilenia (%)
Jakiegokolwiek AE	399 (82,6)	83 (17,2)	309 (63,6)	25 (5,1)
Świąd	119 (24,6)	3 (0,6)	52 (10,7)	0 (0,0)
Zmęczenie	104 (21,5)	1 (0,2)	93 (19,1)	1 (0,2)
Biegunka	90 (18,6)	5 (1,0)	56 (11,5)	1 (0,2)
Bóle stawów	79 (16,4)	1 (0,2)	39 (8,0)	0 (0,0)
Wysypka	78 (16,1)	7 (1,4)	34 (7,0)	1 (0,2)
Niedoczynność tarczycy	77 (15,9)	0 (0,0)	13 (2,7)	0 (0,0)
Nadczynność tarczycy	49 (10,1)	1 (0,2)	3 (0,6)	0 (0,0)
Astenia	47 (9,7)	1 (0,2)	40 (8,2)	0 (0,0)
Podwyższony poziom ALT	39 (8,1)	4 (0,8)	22 (4,5)	1 (0,2)
Nudności	37 (7,7)	0 (0,0)	33 (6,8)	0 (0,0)
Wysypka	36 (7,5)	2 (0,4)	9 (1,9)	0 (0,0)
Ból mięśni	32 (6,6)	2 (0,4)	16 (3,3)	0 (0,0)
Podwyższony poziom AST	31 (6,4)	1 (0,2)	11 (2,3)	1 (0,2)

Tabela 21. Immunologiczne zdarzenia niepożądane oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia [Luke 2024]

Zdarzenie niepożądane	PEMBR (N=483)		PLC (N=486)	
	Dowolne nasilenie (%)	3/4 stopień nasilenia (%)	Dowolne nasilenie (%)	3/4 stopień nasilenia (%)
Każdy	183 (37,2)	53 (11)	46 (9,5)	6 (1,2)
Nadnercza	13 (2,7)	5 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie stawów	2 (0,4)	1 (0,2)	2 (0,4)	0 (0,0)
Zapalenie okrężnicy	20 (4,1)	8 (1,7)	5 (1,0)	0 (0,0)
Zapalenie wątroby	11 (2,3)	9 (1,9)	3 (0,6)	2 (0,4)
Nadczynność tarczycy	51 (10,6)	11,9	3 (0,6)	0 (0,0)
Zapalenie przełyku	12 (2,5)	3 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Niedoczynność tarczycy	83 (17,2)	0 (0,0)	18 (3,7)	0 (0,0)
Infuzja	3 (0,6)	0 (0,0)	7 (1,4)	0 (0,0)
Myasthenic	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie rdzenia	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie mięśnia sercowego	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)
Zapalenie mięśni	6 (1,2)	3 (0,6)	1 (0,2)	0 (0,0)
Zapalenie nerek	7 (1,4)	3 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie trzustki	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Sarkoidoza	5 (1,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ciężkie	15 (3,1)	14 (2,9)	3 (0,6)	3 (0,6)
Zapalenie tarczycy	8 (1,7)	0 (0,0)	2 (0,4)	0 (0,0)
Typ	2 (0,4)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zapalenie błony naczyniowej oka	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Publikacja Long 2022 – mediana okresu obserwacji 27,4 miesiąca

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane wystąpiły u 96% pacjentów (462) w ramieniu PEMBR i u 92% pacjentów (445) w ramieniu PLC. Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w 5 stopniu nasilenia wystąpiły u 1 pacjenta w ramieniu PEMBR (związane z COVID-19 zapalenie płuc) oraz u 5 pacjentów w ramieniu PLC (związane z COVID-19 zapalenie płuc, zapalenie płuc, złośliwy nowotwór płuc, nawrót raka, samobójstwo).

Spośród 84 analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku 30 odnotowano wyniki IS na niekorzyść PEMBR. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 400 (83%) pacjentów

w grupie otrzymującej PEMBR i 309 (64%) pacjentów w grupie PLC, natomiast ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 49 (10%) pacjentów w grupie PEMBR i 11 (2%) w grupie PLC. Przerwanie stosowania leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem odnotowano u 77 (16%) pacjentów w grupie PEMBR, natomiast w grupie PLC u 12 (3%) pacjentów. Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 4.3 AKL wnioskodawcy. Podsumowanie profilu bezpieczeństwa z publikacji Long 2022 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 22. Wyniki z zakresu analizy bezpieczeństwa dla porównania PEMBR vs PLC [Long 2022]

Zdarzenie	OR		RD		NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny — wszystkie stopnie	2,03 (1,18; 3,48)	0,0106	0,04 (0,01; 0,07)	0,0090	24,46 (13,97; 98,02)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem — wszystkie stopnie	2,76 (2,04; 3,73)	<0,0001	0,19 (0,14; 0,25)	<0,0001	5,20 (4,05; 7,25)
Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem — wszystkie stopnie	4,88 (2,50; 9,50)	<0,0001	0,08 (0,05; 0,11)	<0,0001	12,69 (9,19; 20,48)
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem — stopień 3 i 4	3,99 (2,49; 6,41)	<0,0001	0,12 (0,08; 0,16)	<0,0001	8,17 (6,20; 11,95)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew — wszystkie stopnie	5,93 (4,14; 8,47)	<0,0001	0,28 (0,23; 0,33)	<0,0001	3,52 (2,99; 4,28)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew — stopień 3 i 4	9,44 (4,01; 22,23)	<0,0001	0,09 (0,06; 0,12)	<0,0001	10,72 (8,17; 15,59)
Zdarzenia niepożądane z dowolnej przyczyny stopnia 5	0,20 (0,02; 1,71)	0,1420	-0,01 (-0,02; 0,00)	0,102	
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem - stopień 3 i 4					
Biegunka	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 (37,62; 411,30)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew – każdy stopień					
Niedoczynność tarczycy	5,40 (3,19; 9,14)	<0,0001	0,13 (0,10; 0,17)	<0,0001	7,42 (5,80; 10,29)
Nadczynność tarczycy	18,59 (5,76; 60,04)	<0,0001	0,10 (0,07; 0,13)	<0,0001	10,27 (7,97; 14,43)
Zapalenie jelita grubego	3,94 (1,46; 10,64)	0,0068	0,03 (0,01; 0,05)	0,0035	34,42 (20,59; 104,94)
Niewydolność nadnerczy	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 (23,89; 83,53)
Poważne reakcje skórne	5,16 (1,48; 17,94)	0,0098	0,02 (0,01; 0,04)	0,0040	40,19 (23,90; 126,30)
Zapalenie przełyku	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 (25,47; 95,88)
Zapalenie płuc	3,07 (0,98; 9,59)	0,0535	0,02 (0,00; 0,03)	0,0423	60,19 (30,63; 1735,40)
Zapalenie wątroby	3,75 (1,04; 13,53)	0,0434	0,02 (0,00; 0,03)	0,0302	60,24 (31,63; 631,05)
Zdarzenia niepożądane o podłożu immunologicznym i reakcje na wlew – stopień 3 i 4					
Zapalenie jelita grubego	17,39 (1,00; 302,20)	0,0499	0,02 (0,00; 0,03)	0,0070	60,38 (34,96; 221,23)
Poważne reakcje skórne	4,81 (1,37; 16,83)	0,0141	0,02 (0,01; 0,04)	0,0067	43,84 (25,44; 158,49)
Zapalenie wątroby	4,59 (0,99; 21,38)	0,0519	0,01 (0,00; 0,03)	0,0329	68,88 (35,90; 845,50)
Zdarzenia niepożądane dotyczące wszystkich przyczyn – stopień 3 i 4					
Biegunka	8,17 (1,02; 65,56)	0,0481	0,01 (0,00; 0,03)	0,0185	68,94 (37,62; 411,30)
Zdarzenia niepożądane o działaniu endokrynologicznym					

Zdarzenie	OR		RD		NNTH (95% CI)
	OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zapalenie przysadki	25,80 (1,52; 436,93)	0,0244	0,02 (0,01; 0,04)	0,0007	40,25 (25,47; 95,88)
Niewydolność nadnerczy	27,92 (1,65; 470,99)	0,0209	0,03 (0,01; 0,04)	0,0004	37,15 (23,89; 83,53)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono dodatkowych badań.

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

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał strony URPL, WHO, FDA oraz ChPL. Najważniejsze informacje odnalezione w dokumentach zostały przedstawione poniżej.

Na stronie URPL do dnia 04.04.2024 r. nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR.

05.04.2024 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron WHO, FDA, EMA pod kątem baz danych raportowanych zdarzeń niepożądanych.

WHO

W bazach danych VigiBase odnaleziono następujące informacje: po zastosowaniu PEMBR zareportowano 57 435 wystąpień zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Międzynarodowa baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda (dane na dzień 04.04.2024) [vigiaccess.org].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Choroby krwi i układu limfatycznego	3 392
Choroby serca	2 517
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	73
Choroby ucha i błędnika	238
Choroby endokrynologiczne	4 059
Choroby oka	1 250
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9 664
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	17 075
Choroby wątroby i dróg żółciowych	3 241
Choroby układu odpornościowego	1 403
Infekcje i choroby pasożytnicze	5 127
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	11 952
Odchylenia w parametrach badań	6 626
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 981
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	5 065

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie VigiBase
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8 931
Choroby układu nerwowego	5 719
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	14
Kwestie związane z produktem	341
Choroby psychiczne	1 635
Choroby nerek i układu moczowego	2 837
Choroby układu rozrodczego i piersi	326
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	8 046
Choroby skóry i tkanki podskórnej	7 452
Zaburzenia społeczne	397
Procedury chirurgiczne i medyczne	1 962
Choroby naczyniowe	2 406

FDA

Na stronie FDA odnaleziono informacje o zidentyfikowanych przez FAERS (FDA Adverse Event Reporting System) zdarzeniach niepożądanych dotyczących bezpieczeństwa stosowania PEMBR, związanych z toksycznością oczu (w tym utratą wzroku, odwarstwieniem siatkówki), z zespołem burzy cytokinowej, z gruźlicą, ze sklerodermą, z twardniejącym zapaleniem dróg żółciowych, z martwiczym zapaleniem powięzi, z zespołem rozpadu guza, z rogowiakiem kolczystokomórkowym.

- Po zastosowaniu PEMBR zareportowano 37 392 wystąpień zdarzeń niepożądanych, a najczęściej raportowano wystąpienie progresji nowotworu złośliwego (15%), zgonu (7,5%) oraz stosowanie produktu w niezatwierdzonym wskazaniu (7,2%).

EMA

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z europejskiej bazy danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. Zidentyfikowane zestawienie działań niepożądanych, które odnotowano w czasie stosowania produktu Keytruda przedstawiono w podziale na kategorie zgodnie z klasyfikacją układów narządowych wg MedDRA.

Tabela 24. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych dla leku Keytruda (dane na dzień 04.04.2024) [adrreports.eu].

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Choroby krwi i układu limfatycznego	3132
Choroby serca	2307
Choroby dziedziczne, rodzinne i genetyczne	66
Choroby ucha li błędnika	139
Choroby endokrynologiczne	6772
Choroby oka	950
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9759
Zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania	3929
Choroby wątroby i dróg żółciowych	1119
Choroby układu odpornościowego	3903
Infekcje i choroby pasożytnicze	4982
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	5139

Klasyfikacja układów narządowych wg MedDRA	Liczba pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance
Odchylenia w parametrach badań	3561
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3228
Choroby mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	8537
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	4190
Choroby układu nerwowego	10
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	55
Kwestie związane z produktem	850
Choroby psychiczne	3137
Choroby nerek i układu moczowego	204
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	7580
Choroby układu rozrodczego i piersi	5804
Choroby skóry i tkanki podskórnej	112
Zaburzenia społeczne	775
Procedury chirurgiczne i medyczne	2479
Choroby naczyniowe	3132
ŁĄCZNIE	82 719

ChPL

Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występujących podczas leczenia pembrolizumabem była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia pembrolizumabem, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu w organizmie mogą wystąpić jednocześnie.

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

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

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

Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie zapalenia płuc. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia płuc. W przypadku podejrzenia zapalenia płuc rozpoznanie należy potwierdzić na podstawie badań radiologicznych płuc i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie

pembrolizumabu w przypadku zapalenia płuc stopnia 2. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia płuc stopnia 3., stopnia 4. lub nawracającego w stopniu 2.

Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia jelita grubego u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelita grubego i wykluczyć inne przyczyny. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki); wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 2. lub stopnia 3. oraz odstawić lek na stałe w przypadku zapalenia jelita grubego stopnia 4 lub nawracającego w stopniu 3. Należy wziąć pod uwagę możliwe ryzyko perforacji przewodu pokarmowego.

Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności wątroby (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) i objawów zapalenia wątroby oraz wykluczyć inne przyczyny. Należy podać kortykosteroidy (dawka początkowa 0,5-1 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia 2) lub 1-2 mg/kg mc./dobę (stopień nasilenia ≥ 3) prednizonu lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych, należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu.

Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego

Zgłaszano występowanie zapalenia nerek u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności nerek i wykluczyć inne przyczyny zaburzenia czynności nerek. W razie wystąpienia reakcji stopnia ≥ 2 należy podać kortykosteroidy (początkowa dawka prednizonu 1-2 mg/kg mc./dobę lub dawka równoważna, a następnie stopniowe zmniejszanie dawki) oraz, kierując się stopniem podwyższenia stężenia kreatyniny należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zapalenia nerek stopnia 2., oraz zakończyć stosowanie leku na stałe w przypadku zapalenia nerek stopnia 3. lub stopnia 4.

Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego

Podczas leczenia pembrolizumabem obserwowano występowanie ciężkich zaburzeń endokrynologicznych, w tym niedoczynności kory nadnerczy, zapalenia przysadki mózgowej, cukrzycy typu 1, cukrzycowej kwasicy ketonowej, niedoczynności tarczycy i nadczynności tarczycy.

W przypadku wystąpienia endokrynopatii pochodzenia immunologicznego może być konieczne długotrwałe stosowanie substytucji hormonalnej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie niedoczynności kory nadnerczy (pierwotnej i wtórnej). U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano także występowanie zapalenia przysadki. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych niedoczynności kory nadnerczy i zapalenia przysadki (w tym niedoczynności przysadki) i wykluczyć inne przyczyny. W celu leczenia niedoczynności kory nadnerczy należy podać kortykosteroidy i inne rodzaje substytucji hormonalnej, w zależności od wskazań klinicznych. W razie niedoczynności kory nadnerczy stopnia 2. lub zapalenia przysadki należy wstrzymać stosowanie pembrolizumabu do momentu uzyskania kontroli za pomocą substytucji hormonalnej. W przypadku niedoczynności kory nadnerczy stopnia 3. lub 4., lub objawowego zapalenia przysadki mózgowej należy wstrzymać lub zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Można również rozważyć kontynuację stosowania pembrolizumabu po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, jeśli to konieczne. W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność przysadki mózgowej i stężenia hormonów.

Zgłaszano występowanie cukrzycy typu 1, w tym cukrzycowej kwasicy ketonowej, u pacjentów przyjmujących pembrolizumab. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia hiperglikemii lub innych objawów podmiotowych i przedmiotowych cukrzycy. W leczeniu cukrzycy typu 1 należy podać insulinę, w przypadku cukrzycy typu 1 związanej z hiperglikemią stopnia ≥ 3 . lub kwasicą ketonową należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu do czasu uzyskania kontroli metabolicznej.

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab obserwowano występowanie zaburzeń czynności tarczycy, w tym niedoczynności tarczycy, nadczynności tarczycy i zapalenia tarczycy; mogą one wystąpić w każdym momencie leczenia. Niedoczynność tarczycy zgłaszano częściej u pacjentów z HNSCC po wcześniejszej radioterapii. Należy obserwować pacjentów w celu wykrycia zmian parametrów czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo podczas terapii i w razie wskazań klinicznych) oraz objawów podmiotowych i przedmiotowych zaburzeń czynności tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być leczona poprzez substytucję hormonalną, bez konieczności

przerwywania leczenia i stosowania kortykosteroidów. Nadczynność tarczycy może być leczona objawowo. Stosowanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku nadczynności tarczycy stopnia ≥ 3 . do czasu regresji do stopnia ≤ 1 . W celu zapewnienia odpowiedniej substytucji hormonalnej należy monitorować czynność tarczycy i stężenia hormonów.

W przypadku pacjentów z zaburzeniami endokrynologicznymi stopnia 3. lub 4., które uległy poprawie do stopnia 2. lub niższego i są kontrolowane substytucją hormonalną, zależnie od wskazań, po stopniowym zmniejszaniu dawek kortykosteroidów, można rozważyć kontynuowanie podawania pembrolizumabu, jeśli to konieczne. W przeciwnym razie leczenie należy przerwać.

Niepożądane reakcje skórne pochodzenia immunologicznego

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji skórnych pochodzenia immunologicznego. Pacjentów należy monitorować w przypadku podejrzenia ciężkich reakcji skórnych i należy wykluczyć inną etiologię takich powikłań. W zależności od stopnia nasilenia działania niepożądanego podawanie pembrolizumabu należy wstrzymać w przypadku reakcji skórnych stopnia 3. do czasu poprawy do stopnia ≤ 1 , lub zakończyć w przypadku reakcji skórnych stopnia 4. i podać kortykosteroidy.

U pacjentów otrzymujących pembrolizumab zgłaszano przypadki zespołu Stevensa-Johnsona (ang. SJS) i martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (ang. TEN). W przypadku wystąpienia SJS lub TEN należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu, a pacjenta należy skierować do ośrodka medycznego specjalizującego się w diagnostyce i leczeniu tych schorzeń. W przypadku potwierdzenia SJS lub TEN należy całkowicie zakończyć podawanie pembrolizumabu.

Należy starannie rozważyć zastosowanie pembrolizumabu u pacjentów, u których w przeszłości wystąpiła ciężka lub zagrażająca życiu niepożądana reakcja skórna podczas wcześniejszego leczenia innymi lekami przeciwnowotworowymi pobudzającymi układ odpornościowy.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

W badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących dodatkowych, istotnych klinicznie działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego: zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie stawów, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie trzustki, zespół Guillain-Barré, zespół miasteniczny, niedokrwistość hemolityczna, sarkoidoza, zapalenie mózgu, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie naczyń, stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zapalenie żołądka i niezakaźne zapalenie pęcherza moczowego.

W zależności od stopnia nasilenia i rodzaju działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie pembrolizumabu w przypadku zdarzeń stopnia 2. lub stopnia 3. i zastosować kortykosteroidy.

Do stosowania pembrolizumabu można powrócić w ciągu 12 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki produktu leczniczego KEYTRUDA, jeśli nasilenie działania niepożądanego powróci do stopnia ≤ 1 a dawka kortykosteroidu została zmniejszona do ≤ 10 mg na dobę prednizonu lub dawki równoważnej.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 3., które nawraca oraz jakiegokolwiek działania niepożądanego pochodzenia immunologicznego stopnia 4.

Stosowanie pembrolizumabu należy zakończyć w przypadku zapalenia mięśnia sercowego stopni 3 lub 4, zaburzeń endokrynologicznych lub zespołu Guillain-Barré.

Reakcje związane z infuzją dożylną

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab zgłaszano występowanie ciężkich reakcji związanych z wlewem dożylnym, w tym nadwrażliwość i anafilaksja. W przypadku reakcji związanych z infuzją dożylną stopni 3. lub 4. należy przerwać infuzję i zakończyć stosowanie pembrolizumabu. Pacjenci, u których wystąpią reakcje związane z infuzją dożylną stopni 1. lub 2., mogą nadal otrzymywać pembrolizumab pod ścisłą obserwacją. Można rozważyć podanie premedykacji z zastosowaniem leków przeciwgorączkowych i antyhistaminowych.

Stosowanie pembrolizumabu w skojarzeniu z chemioterapią

Pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią należy stosować ostrożnie u pacjentów w wieku ≥ 75 lat po dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka w każdym przypadku indywidualnie.

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem

Bardzo często (≥ 1 na 10 przypadków): neutropenia, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, niedoczynność tarczycy, hipokaliemia, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, neuropatia obwodowa, ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku, duszność, kaszel, nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcia, łysienie, wysypka,

świąd, ból stawów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, zmęczenie, astenia, gorączka, obrzęk, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Często (≥1 na 100 przypadków): zapalenie płuc, gorączka neutropeniczna, limfopenia, reakcja związana z infuzją dożylną, niedoczynność kory nadnerczy, zapalenie tarczycy, nadczynność tarczycy, hiponatremia, hipokalcemia, letarg, suchość oczu, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków), nadciśnienie tętnicze, zapalenie płuc, zapalenie jelita grubego, zapalenie żołądka, suchość w jamie ustnej, zapalenie wątroby, ciężkie reakcje skórne, rumień, trądzikopodobne zapalenie skóry, zapalenie skóry, suchość skóry, wyprysk, bóle kończyn, zapalenie stawów, ostre uszkodzenie nerek, objawy grypopodobne, dreszcze, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, hiperkalcemia, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 1 randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne KEYNOTE-716. Wyniki analizy z badania KEYNOTE-716 przedstawione w publikacjach pełno tekstowych, wykazują na występowanie IS różnicy na korzyść PEMBR względem PLC dla punktów końcowych: przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS) i przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS). W ramach oceny jakości życia, nie wykazano istotnych klinicznie różnic między PEMBR i PLC w wynikach kwestionariuszy: EQ-5D-5L i EORTC C30-QLQ. W ramach analizy bezpieczeństwa, spośród 84 analizowanych punktów końcowych, w przypadku 30 odnotowano wyniki IS na niekorzyść PEMBR. Częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 jest zgodna z danymi z ChPL.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne, które wciąż trwa oraz brak opracowań wtórnych. Nie odnaleziono również badań porównujących wnioskowaną technologię medyczną z aktywnymi komparatorami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie ekonomicznej zasadności objęcia preparatu Keytruda (pembrolizumab, PEMBR) finansowaniem w ramach programu lekowego, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji”.

Porównywane interwencje

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania PEMBR do standardowego postępowania medycznego – obserwacji. Ocena doboru komparatora przedstawiona została w rozdziale 3.6 niniejszej AWA.

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ).

Wnioskodawca brak wykonanej analizy z perspektywy wspólnej tłumaczy brakiem naliczanych kosztów ze strony pacjenta, tj. wyniki analiz z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej są tożsame.

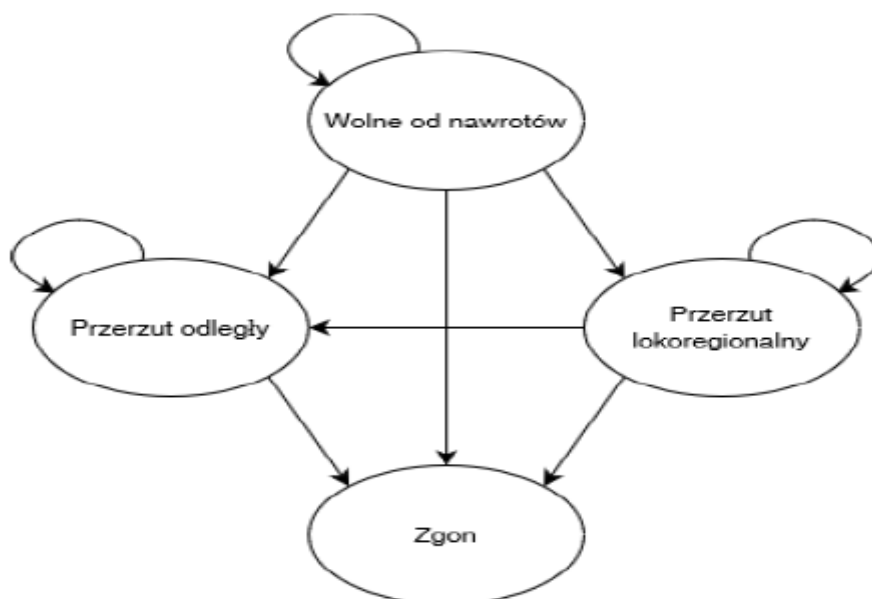
Technika analityczna

- Analiza kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA)
- Analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis, CEA).

Model analizy

Model wykorzystany w AE wnioskodawcy jest modelem globalnym zaadaptowanym do warunków polskich (polskie dane kosztowe oraz prawdopodobieństwo zgonu dla polskiej populacji).

W AE wnioskodawcy wykorzystano modelowanie oparte na modelu Markova, w którym wyróżnia się 4 wzajemnie wykluczające się stany zdrowia: wolny od nawrotu choroby (ang. recurrence-free), nawrót lokoregionalny (ang. locoregional recurrence, LR), przerzuty odległe (ang. distant metastases, DM) i zgon. Schemat stosowanego modelu przedstawiony został na rysunku poniżej.



Rysunek 8. Schemat modelu Markowa z 4 stanami zdrowia wykorzystanego w AE wnioskodawcy

Na podstawie pierwszorzędnego punktu końcowego badania KEYNOTE-716 – przeżycia wolnego od nawrotów choroby (ang. recurrence-free survival, RFS) – w modelu uwzględniono różnicowanie stanów zdrowia według rodzaju nawrotu (lokoregionalny/ przerzuty odległe). Stan przerzutów odległych podzielono na podstany: przed i po progresji przerzutów odległych.

Horyzont czasowy

W AE przedstawiono wyniki dla dożywotniego (40,7 lat ze względu na wejściowy wiek pacjentów) horyzontu czasowego. W modelu zastosowano korektę połowy cyklu, pomijając korektę przy obliczeniach dotyczących kosztów ponoszonych na początku cyklu, m. in. kosztów nabycia leku i jego podawania w terapii adjuwantowej (koszty oszacowane w tygodniu 0), kosztów związanych z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (koszt jednorazowy w tygodniu 0). Korekty połowy cyklu nie uwzględniono również w ramach analizy wrażliwości. W analizie wrażliwości testowano horyzont czasowy wynoszący 20 i 30 lat.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły w większości z badania KEYNOTE-716, a dla dłuższego okresu były modelowane (data odcięcia: styczeń 2023). Jako pierwszorzędowy punkt końcowy przyjęto przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS, ang. recurrence-free survival), zdefiniowane jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub zgonu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były: przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) i przeżycie wolne od przerzutów odległych (ang. distant metastasis-free survival, DMFS). Wnioskodawca oszacował prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia na podstawie danych pochodzących z badania KEYNOTE-716, przeglądu systematycznego, metaanalizy sieciowej (porównanie skuteczności PEMBR w badaniu KEYNOTE-006 z innymi metodami leczenia zaawansowanego lub przerzutowego czerniaka) oraz na podstawie danych historycznych.

Wybór właściwych krzywych parametrycznych został przedstawiony w rozdziale 2.3.2.1.3 AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono najlepiej dostosowaną krzywą (Gompertz/Weibull) RFS dla całego horyzontu analizy.



Rysunek 9. Krzywa RFS

Dla każdego rodzaju stanu zdrowia wykonano osobne modelowanie.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące koszty:

- koszt interwencji - PEMBR,
- koszty substancji stosowanych w przypadku nawrotu lokoregionalnego/przerzutów odległych,
- koszt podania leków,
- koszt obserwacji pacjenta,
- koszt monitorowania leczenia PEMBR,
- koszt monitorowania leczenia w stanie nawrotu lokoregionalnego/przerzutów odległych,
- koszt badania na obecność mutacji BRAF V600 (leczenie pacjentów dostępne jest na wyższych stopniach zaawansowania choroby, w związku z wykazanymi różnicami w skuteczności klinicznej wnioskowanej technologii medycznej jest to koszt różniący),
- koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego,
- koszt opieki terminalnej
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Cena leku Keytruda wykorzystana w modelu jest zgodna z wnioskowaną. Jako źródła danych kosztowych uwzględniono m.in.: informację od wnioskodawcy (dot. ceny leku Keytruda), obwieszczenie MZ, dane DGL, dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, obwieszczenie i zarządzenia NFZ, publikację Mariuk-Jarema 2019, informacje raportowane w systemie JGP.

Użyteczności stanów zdrowia

W ramach AE wnioskodawcy, w analizie podstawowej, dane o użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie wyników z badania KEYNOTE-716, w ramach którego wypełniano kwestionariusz EQ-5D-5L (z uwzględnieniem polskich norm populacyjnych – dane w modelu ekonomicznym).

Pomiar użyteczności dla: stanu wolnego od nawrotu choroby (bez toksyczności) i dekrementu użyteczności związanego z wystąpieniem AE stopnia 3+, przeprowadzany był w okresie wolnym od nawrotów u każdego pacjenta. Pomiar użyteczności dla stanów LR i DM przeprowadzono poprzez dopasowanie krzywej regresji do danych z badania KEYNOTE-716, wykorzystując wszystkie wizyty pacjentów z pomiarem użyteczności.

Do oszacowania użyteczności dla stanu przerzutów odległych po progresji choroby, w ramach analizy podstawowej wykorzystano dane raportowane w badaniu Beusterien 2009, a w ramach analizy wrażliwości – wyniki badania KEYNOTE-006.

Do oszacowania dekrementów użyteczności zależnych od wieku pacjentów, wykorzystano algorytm regresji opublikowany w Ara 2010 (model regresji liniowej prognozujący średnie wartości użyteczności dla osób w populacji ogólnej w zależności od zmiennych: wieku, wieku podniesionego do potęgi, płci).

W obu ramionach oszacowano dekrementy związane z wystąpieniem AEs na podstawie: ryzyka wystąpienia poszczególnych AEs, średniej liczby epizodów u pacjentów z danym zdarzeniem niepożądanym, średniego czasu trwania zdarzeń niepożądanych na epizod, analizy danych EQ-5D-3L z badania KEYNOTE-716, w oparciu o polskie normy populacyjne.

Dla analizy wrażliwości przyjęto źródła: wyniki z badania KEYNOTE-716 z uwzględnieniem brytyjskich norm populacyjnych, w ramach których uwzględniono użyteczności EQ-5D-3L uzyskane w wyniku mapowania metodą *crosswalk* z kwestionariusza EQ-5D-5L oraz wyniki kwestionariusza EQ-5D-5L bezpośrednio oceniane w badaniu KEYNOTE-716. W ramach analizy wrażliwości w modelu ekonomicznym zostały również uwzględnione wartości użyteczności raportowane w badaniu Middleton 2017. Dla stanów LR i DM uwzględnione zostały w modelu wartości użyteczności pochodzące z badania KEYNOTE-054 (w badaniu ocenę jakości życia przeprowadzono m.in. przy użyciu kwestionariusza EQ-5D-3L).

Dyskontowanie

W wariacie podstawowym AE wnioskodawcy przyjęto stopy dyskontowe: 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, natomiast w ramach analizy wrażliwości – 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Tabela 25. Zestawienie parametrów włączonych do analizy podstawowej

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości	Źródło danych
Dane demograficzne pacjentów			
Wiek [lata]	[redacted]	Nie	Badanie KEYNOTE-716, rozdział 1.3 AE wnioskodawcy
Odsetek kobiet [%]	[redacted]		
Waga [kg]	[redacted]		
Powierzchnia ciała [m ²]	[redacted]		
Odsetek osób w wieku rozpoczęcia leczenia <18 lat	[redacted]		
Odsetek pacjentów z mutacją BRAF V600E	43,3%	Nie	Badanie KEYNOTE-059, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Przejsie od stanu wolnego od nawrotu do stanu nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych lub zgonu	<p>Podjęcie 1. Modele parametryczne osobno dopasowane do każdego ramienia leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> RF -> LR: model Gompertza RF -> DM: model Weibulla RF -> zgon: model wykładniczy 	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wyniki testów w kwestii najlepszego dopasowania krzywych wg NICE DSU, rozdział 2.3.2.1 AE wnioskodawcy
Przejsie od stanu nawrotu lokoregionalnego do stanu przerzutów odległych i stanu zgonu	<p><u>Współczynniki funkcji wykładniczej:</u></p> <p>Ramię PEMBR:</p> <ul style="list-style-type: none"> LR -> DM: [redacted] LR -> zgon: [redacted] <p>Ramię PLC:</p> <ul style="list-style-type: none"> LR -> DM: [redacted] LR -> zgon: [redacted] 	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Model wykładniczy dopasowany do danych z badania KEYNOTE-716, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Przejsie od stanu przerzutów odległych do stanu zgonu	<p><u>Współczynniki funkcji wykładniczej:</u></p> <p>Ramię PEMBR:</p>	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane z badania KEYNOTE-006, wyniki metaanalizy dla porównania PEMBR vs terapie zaawansowanego czerniaka,

	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci kwalifikujący się do terapii anti-PD-1: DM -> zgon: 0,00562 Pacjenci nie kwalifikujący się do terapii anti-PD-1: DM -> zgon: [REDACTED] Ramię obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> DM -> zgon: [REDACTED] 		udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka, rozdział 2.3.2.3 AE wnioskodawcy
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności w zależności od stanu zdrowia	RF: [REDACTED] LR: [REDACTED] DM (przed progresją): [REDACTED] DM (po progresji): [REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartości użyteczności oszacowane w oparciu o dane z badania KEYNOTE-716, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L (z wykorzystaniem polskich norm populacyjnych) oraz danych raportowanych w badaniu Beusterien 2009, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Dekrement użyteczności związany z wiekiem pacjentów	Tak, na podstawie Ara 2010	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	W analizie podstawowej uwzględniono spadek użyteczności pacjentów wraz z wiekiem, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Dekrement użyteczności związany z AEs	Zdarzenia niepożądane 3+ stopnia: [REDACTED]	Tak, testowano w scenariuszowej i probabilistycznej analizie wrażliwości	Wartość oszacowana na podstawie wyników badania KEYNOTE-716 z uwzględnieniem polskich norm populacyjnych, Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Zużycie zasobów i koszty			
Koszt i dawkowanie PEMBR	Dawkowanie: 200 mg co 3 tygodnie [REDACTED] [REDACTED] Powyżej podano koszt za 1 fiolkę	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości scenariusz, w którym 100% pacjentów stosuje dawkę 400 mg co 6 tygodni	Dawkowanie przyjęte na podstawie informacji raportowanych w ChPL Keytruda, koszt [REDACTED] przyjęto zgodnie z informacjami raportowanymi w aktualnym obwieszczeniu MZ, koszt [REDACTED] przyjęto zgodnie z danymi podanymi przez wnioskodawcę, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Czas trwania leczenia PEMBR	1 rok	Nie	Zgodnie z ChPL i zapisami wnioskowanego PL, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Intensywność dawkowania PEMBR stosowanego w leczeniu adjuwantowym czerniaka w II stopniu	98,9%	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości	Na podstawie wyników badania KEYNOTE-716, rozdział 2.5.1 AE wnioskodawcy
Koszt substancji stosowanych w ramach leczenia nawrotu lokoregionalnego	PEMBR: [REDACTED] Niwolumab: 1 530,08 PLN cena za 40 mg Dabrafenib: 120,71 PLN cena za 75 mg Trametynib: 59,60 PLN cena za 2 mg	Nie	Obwieszczenie NFZ, dane DGL, dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia nawrotu lokoregionalnego	Pembrolizumab: 200 mg co 3 tygodnie Niwolumab: 240 mg co 2 tygodnie	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości alternatywne dawkowanie dla niwolumabu i pembrolizumabu	ChPL każdej z substancji, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy

	<u>Dabrafenib</u> : 150 mg dwa razy na dobę <u>Trametynib</u> : 2 mg raz na dobę		
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego	Wskaźnik przerwania leczenia na podstawie ToT z dostępnych badań klinicznych: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [REDACTED] • Niwolumab: [REDACTED] • Dabrafenib + Trametynib: [REDACTED] 	Tak, testowano w ramach scenariuszowej analizy wrażliwości	Średni czas trwania każdego leczenia adjuwantowego w stopniu III został oszacowany na podstawie dostępnych badań klinicznych dotyczących stosowania każdego z analizowanych preparatów w adjuwantowym leczeniu czerniaka w stopniu III, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia nawrotu lokoregionalnego	Ramię PEMBR: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [REDACTED] • Niwolumab: [REDACTED] • Dabrafenib + Trametynib: [REDACTED] • Brak leczenia: [REDACTED] Ramię obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [REDACTED] • Niwolumab: [REDACTED] • Dabrafenib + Trametynib: [REDACTED] • Brak leczenia: [REDACTED] 	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt substancji stosowanych w ramach leczenia przerzutów odległych	<u>PEMBR</u> : [REDACTED] <u>Niwolumab</u> : 1 530,08 PLN cena za 40 mg <u>Ipilimumab</u> : 7 636,53 PLN za 50 mg <u>Wemurafenib</u> : 43,56 PLN za 240 mg <u>Kobimetynib</u> : 135,43 PLN za 20 mg <u>Dabrafenib</u> : 120,71 PLN cena za 75 mg <u>Trametynib</u> : 59,60 PLN cena za 2 mg <u>Enkorafenib</u> : 83,44 PLN za 75 mg <u>Binimetynib</u> : 23,98 PLN za 15 mg <u>Dakarbazyne</u> : 18,32 PLN za 100 mg	Nie	Obwieszczenie NFZ, dane DGL, dane ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Dawkowanie substancji stosowanych w ramach leczenia przerzutów odległych	<u>PEMBR</u> : 200 mg co 3 tygodnie <u>Niwolumab</u> : 240 mg co 2 tygodnie <u>Ipilimumab + Niwolumab</u> : 1 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 3 mg/kg mc., podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek, następnie 240 mg co 2 tygodnie <u>Wemurafenib</u> : 960 mg (4 tabletki po 240 mg) dwa razy na dobę <u>Kobimetynib</u> : 60 mg (3 tabletki po 20 mg) raz na dobę przez 21 kolejnych dni, po których następuje siedmiodniowa przerwa, każdy kolejny cykl leczenia powinien rozpocząć się po zakończeniu	Tak, testowano w scenariuszowej analizie wrażliwości alternatywne dawkowanie dla niwolumabu i PEMBR	ChPL każdej z substancji, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy

	<p>siedmiodniowej przerwy w leczeniu</p> <p><u>Dabrafenib</u>: 150 mg dwa razy na dobę</p> <p><u>Trametynib</u>: 2 mg raz na dobę</p> <p><u>Enkorafenib</u>: 450 mg (6 kapsulek 75 mg) raz na dobę</p> <p><u>Binimetynib</u>: 45 mg (trzy tabletki 15 mg) dwa razy na dobę</p> <p><u>Dakarbazylna</u>: 225 mg/m²/dzień przez 5 dni co 3 tygodnie</p>		
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia przerzutów odległych, I linia leczenia	<p><u>Wykładniczy wskaźnik przerwania leczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynib: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] 	Tak, testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości	Czas trwania pierwszej linii leczenia systemowego w stanie zdrowia przerzuty odległe oszacowano na podstawie danych PFS, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Czas trwania leczenia w przypadku leczenia przerzutów odległych, II linia leczenia	<p><u>Średnia liczba podań</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: 7,0 • Niwolumab: 10,5 • Niwolumab + Ipilimumab: 4,0 w przypadku ipilimumabu i niwolumabu stosowanych w trakcie indukcji, następnie 4,5 w przypadku niwolumabu stosowanego w fazie podtrzymania • Wemurafenib + Kobimetynib: 21 w przypadku wemurafenibu i 16 w przypadku kobimetynibu • Dabrafenib + Trametynib: 21 w przypadku obu substancji • Enkorafenib + Binimetynib: 21 w przypadku obu substancji • Dakarbazylna: 7 	Nie	Średni czas trwania II linii leczenia w stanie zdrowia przerzuty odległe w modelu przyjęto jako równy 21 tygodni dla każdego uwzględnionego schematu terapii, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia przerzutów odległych, I linia leczenia	<p>Ramię PEMBR, pacjenci kwalifikujący się do anty-PD-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynib: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] <p>Ramię pembrolizumabu, pacjenci nie kwalifikujący się do anty-PD-1:</p>	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy

	<ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynyb: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] <p>Ramię obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynyb: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] 		
Udział w rynku poszczególnych substancji stosowanych w przypadku leczenia przerzutów odległych, II linia leczenia	<p><u>Ramię pembrolizumabu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynyb: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] • Dakarbazyna: [redacted] • Brak aktywnego leczenia: [redacted] <p><u>Ramię obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR: [redacted] • Niwolumab: [redacted] • Niwolumab + Ipilimumab: [redacted] • Wemurafenib + Kobimetynib: [redacted] • Dabrafenib + Trametynyb: [redacted] • Enkorafenib + Binimetynib: [redacted] • Dakarbazyna: [redacted] • Brak aktywnego leczenia: [redacted] 	Nie	Wyniki ankiety eksperckiej, wytyczne PTOK 2021, rozdział 2.5.2.2 AE wnioskodawcy
Koszty podania leków	<p><u>Koszt podania leków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • PEMBR, niwolumab, ipilimumab: 734,95 PLN • Dakarbazyna: 313,00 PLN • Pozostałe substancje: 0 PLN 	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL i 44/2022/DGL, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt obserwacji pacjenta	<p>Tygodniowy koszt w 1-3. roku: 48,25 PLN Tygodniowy koszt w 3-5. roku: 10,50 PLN Tygodniowy koszt >5 lat: 7,00 PLN</p>	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział 2.5.4 AE wnioskodawcy

Koszt monitorowania leczenia PEMBR	Tygodniowy koszt w 1. roku: 106,19 PLN Po pierwszym roku koszty monitorowania takie jak dla ramienia obserwacji — patrz wiersz powyżej	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL, publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt monitorowania leczenia w stanie nawrotu lokoregionalnego lub przerzutów odległych	Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku nawrotu lokoregionalnego: 102,02 PLN Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku I linii leczenia przerzutów odległych: 128,96 PLN Tygodniowy koszt monitorowania leczenia w przypadku II linii leczenia przerzutów odległych: 113,77 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie zarządzenia 143/2023/DGL, publikacji Mariuk-Jarema 2019 i zarządzenia 57/2023/DSOZ, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt badania na obecność mutacji BRAF V600	Całkowity koszt badania na obecność mutacji BRAF V600: 4 567,68 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP i zarządzeniu 142/2023/DSOZ, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt chirurgicznego usunięcia zmiany w przypadku nawrotu lokoregionalnego	Szacowany koszt jednorazowy: 4 068,27 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 142/2023/DSOZ i badaniu KEYNOTE-716, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszt opieki terminalnej	Koszt całkowity hospicjum: 11 083,45 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie sprawozdania NFZ za II kwartał 2023, IV kwartał 2022 roku i zarządzenia 45/2023/DSOZ, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy
Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	PEMBR: 837,26 PLN <u>Obserwacja</u> : 464,49 PLN	Tak, testowano w probabilistycznej analizie wrażliwości	Dane oszacowane na podstawie informacji raportowanych w systemie JGP, zarządzeniu 142/2023/DSOZ, 57/2023/DSOZ i badaniu KEYNOTE-716, rozdział Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. AE wnioskodawcy

Pozostałe parametry zostały przedstawione w Aneksie 3 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki dla perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria		PEMBR	PLC/Obserwacja*	Różnica
Efekt (QALY)				
Koszty całkowite [PLN]				
Koszt terapii adjuwantowej [PLN]	Suma			
	Koszt leków			
ICUR [PLN/QALY]				

*W ramach obserwacji naliczone są również koszty dalszego leczenia pacjenta, np. leczenia systemowego (szczegółowe informacje o uwzględnionych kosztach przedstawiono w rozdziale 2.5.4 AE wnioskodawcy)

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej

Kategoria		Pembrolizumab	PLC/Obserwacja*	Różnica
Efekt (QALY)				
Koszty całkowite [PLN]				
Koszt terapii adjuwantowej [PLN]	Suma			
	Koszt leków			
ICUR [PLN/QALY]				

*W ramach obserwacji naliczone są również koszty dalszego leczenia pacjenta, np. leczenia systemowego (szczegółowe informacje o uwzględnionych kosztach przedstawiono w rozdziale 2.5.4 AE wnioskodawcy)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR w miejsce obserwacji (standardowe postępowanie medyczne) jest Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs PLC/obserwacja wyniósł

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości progu¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi Cena ta jest od wnioskowanej

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji** (w ramach AKL wnioskodawcy odnaleziono badanie RCT - KEYTNOTE-716, w którym wykazano przewagę wnioskowanej technologii medycznej nad refundowanym komparatorem).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AE wnioskodawca wykonał dwa rodzaje analizy wrażliwości – scenariuszowa analiza wrażliwości i probabilistyczna analiza wrażliwości. Wyniki testowanych parametrów w ramach analizy scenariuszowej i analizy probabilistycznej przedstawiono w rozdziałach 3.2 oraz 3.3 AE wnioskodawcy.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano scenariusze. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy, dla których otrzymano wartości współczynnika ICUR różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego. Nie uzyskano różnicy przekraczającej w żadnym ze scenariuszy.

¹ 190 380 zł/QALY

Tabela 28. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana (%)
	PEMBR	PLC	Różnica	PEMBR	PLC	Różnica		
Sc. podstawowy								
Brak dyskontowania								
Krótszy horyzont czasowy: 20 lat								

największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

Tabela 29. Wyniki scenariuszy analizy wrażliwości

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [zł/QALY]	Zmiana (%)
	PEMBR	PLC	Różnica	PEMBR	PLC	Różnica		
Sc. podstawowy								
Brak dyskontowania								
Krótszy horyzont czasowy: 20 lat								

największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) wynosi .

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów-efektywności
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Przedstawiono analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego, wyniki perspektywy wspólnej są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności (40,7 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono scenariuszową i probabilistyczną analizę wrażliwości

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania KEYNOTE-716, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie.”
- „Analiza całkowitego przeżycia pacjentów z badania KEYNOTE-716 jest wciąż w toku (zgodnie z informacjami raportowanymi w Bajaj 2020, 5-letnie przeżycie pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB wynosi 83,6%, natomiast w przypadku pacjentów w stopniu IIB 83,6% — czas potrzebny do uzyskania danych z zakresu przeżycia całkowitego będzie dość długi). Ze względu na brak danych dotyczących OS, danych z badania KEYNOTE-716 nie można było wykorzystać w celu oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon. W celu określenia prawdopodobieństwa przejścia ze stanu DM do stanu zgon, wykorzystano dane z badań RCT przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.”
- „W dostarczonym modelu ekonomicznym uwzględniono pacjentów (w wieku 12 lat lub starszych), którzy przeszli resekcję chirurgiczną potwierdzonego nowo rozpoznanego czerniaka wysokiego ryzyka w stopniu IIB lub IIC. Wnioskowaną populację stanowią pacjenci w wieku ≥ 18 lat. W związku z powyższym, w modelu odsetek pacjentów w wieku < 18 lat przyjęto na poziomie 0%. Badanie KEYNOTE-716, stanowiące główne źródło danych w omawianym modelu ekonomicznym, 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 (...).”
- „W przypadku monoterapii zalecana dawka pembrolizumabu to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut [ChPL Keytruda]. 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 monoterapii, 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 stosowanego w monoterapii

otrzymuje dawkę 200 mg co 3 tygodnie (założenie konserwatywne). 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 niniejszej analizy, zdarzenia niepożądane uwzględniono jedynie w przypadku leczenia adjuwantowego czerniaka w stopniu II. Nie uwzględniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych w przypadku kolejnych linii leczenia (stan nawrotu lokoregionalnego, przerzutów odległych). (...)”
- „Ze względu na ograniczoną pamięć modeli Markowa, w przypadku przejść ze stanów LR i DM, dopasowano tylko rozkład wykładniczy (nie testowano innych rozkładów). (...)”
- „W modelu uwzględniono ciągłą korzyść terapeutyczną w ramieniu pembrolizumabu, tj. po zakończeniu leczenia, które w przypadku pembrolizumabu trwa rok, pacjenci w całym horyzoncie analizy odnoszą trwałe korzyści z leczenia. W przypadku badania KEYNOTE-716, mediana czasu leczenia w momencie najnowszego odcięcia danych wynosiła 39,4 miesiące (natomiast w analizie uwzględniono dożywni horyzont trwający 40,7 lat). (...)”
- „Głównym źródłem wartości użyteczności wykorzystanych w ramach analizy podstawowej jest badanie KEYNOTE-716, w którym pacjenci wypełniali kwestionariusz EQ-5D-5L. Badanie KEYNOTE-716 miało zbyt krótki horyzont obserwacji, aby uchwycić średnią użyteczność dla pobytu pacjenta w stanie przerzutów odległych po progresji choroby aż do śmierci, w związku z powyższym dla stanu przerzuty odległe po progresji choroby wykorzystano wartości użyteczności raportowane w zidentyfikowanym badaniu — Beusterien 2009. W powyższym badaniu wykorzystano bezpośrednią metodę pomiaru użyteczności, tj. metodę loterii (ang. *standard gamble*). (...)”
- „W modelu uwzględniono, że pacjenci bez mutacji BRAF, którzy w I linii leczenia zaawansowanego czerniaka otrzymali immunoterapię, w II linii otrzymają chemioterapię. Uwzględniono tylko jeden schemat chemioterapii, tj. chemioterapię dakarbazyną. Dakarbazyna jest refundowana w Polsce w leczeniu czerniaka oraz została uwzględniona domyślnie w analizowanym modelu ekonomicznym. W ramach II linii leczenia nie uwzględniono innych schematów chemioterapii. II linia leczenia wpływa jedynie na koszty, nie wpływa na długość życia pacjentów i w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym pominięto koszty II linii leczenia zaawansowanego czerniaka.”
- „W przypadku kosztów monitorowania zarówno dla substancji stosowanych w programie lekowym jak i samej chemioterapii (dakarbazyna), przypisano taki sam koszt (koszt monitorowania wyznaczony w oparciu o dane raportowane w PL czerniaka). W praktyce w przypadku chemioterapii koszt monitorowania może być niższy. (...)”
- „Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których stosowano pembrolizumab w analizowanej populacji, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu. (...) Walidację przeprowadzono jedynie w przypadku ramienia obserwacji. Badania zidentyfikowane w celu walidacji wyników z ramienia obserwacji posiadały pewne ograniczenia, m.in. mała próba pacjentów czy też rozbieżności w definicji punktu końcowego RFS. (...)”

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii PEMBR uwzględniono PLC, stanowiący obserwację. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W ramach pisma ws. niespełnienia wymagań minimalnych analitycy Agencji zwrócili uwagę na brak możliwości stosowania PEMBR po leczeniu adjuwantowym. W związku z pismem ws. niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca uzupełnił AE o scenariusz analizy wrażliwości, w ramach którego uwzględniony został możliwość stosowania PEMBR po leczeniu adjuwantowym.

Najważniejszymi ograniczeniami AE były: brak ogólnopolskich źródeł danych pozwalających na oszacowanie stanów użyteczności w populacji polskiej w leczeniu czerniaka stopnia IIB-C oraz fakt, że w głównym badaniu (KEYNOTE-716) testowany był krótszy horyzont czasowy, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przeżycia w czasie

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano m.in. z: informacji od wnioskodawcy (dot. ceny leku Keytruda), obwieszczenia MZ, danych DGL, danych ze sprawozdania NFZ za II kwartał 2023 roku, obwieszczenia i zarządzeń NFZ, publikacji Mariuk-Jarema 2019, informacji raportowane w systemie JGP. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 20 października 2023 r.).

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen. Zrównywano również wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii medycznej i komparatorów w zakresie skuteczności.

W ramach walidacji zewnętrznej modelu nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych, w których pacjenci stosowali PEMBR. W ramach walidacji porównane zostały dane z modelu z danymi z krzywej Kaplana-Meiera z badania KEYNOTE-716. Zidentyfikowano 4 opublikowane badania długoterminowe: Bajaj 2020, Garbe 2022, Bleicher 2020, Kanaki 2019. W ramach długoterminowej walidacji wykorzystane zostały również dane z bazy US Oncology.

W ramach analizy konwergencji, odnaleziono 5 analiz ekonomicznych zgodnych z kryteriami włączenia do niniejszej analizy.

Najważniejszymi ograniczeniami modelu ekonomicznego były: konieczność ekstrapolacji danych (krótszy horyzont czasowy w badaniu KEYNOTE-716) oraz brak wyników dla OS w badaniu rejestracyjnym, w związku z czym nie było możliwe wykorzystanie go do oszacowania prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu przerzutów odległych do stanu zgon. Agencje NICE, CADTH i SMC nie wykryły błędów w strukturze modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA) oraz analizę efektywności kosztów (CEA). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie PEMBR w miejsce PLC jest [redacted], z perspektywy NFZ (tożsamą ze wspólną [redacted]).

Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs PLC wyniósł [redacted].

Wyniki AE wnioskodawcy są oparte na ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-716 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesięcy.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę, z perspektywy płatnika publicznego, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog², o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, i wynosi [redacted]. Cena ta jest [redacted] od wnioskowanej [redacted].

Wykonana scenariuszowa analiza wrażliwości [redacted] wykazała, że największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało [redacted].

² 190 380 zł/QALY

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Keytruda (pembrolizumab, PEMBR) 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)”.

AWB wnioskodawcy zostało przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Lek ma być refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

W związku z wnioskowanym sposobem refundowania leku Keytruda i braku współpłacenia przez pacjenta, wnioskodawca przeprowadził analizę wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu nowym uwzględniono wprowadzenie do refundacji leku Keytruda we wnioskowanym wskazaniu. W wariantach minimalnym i maksymalnym zmienną była liczebność pacjentów stosującej PEMBR w horyzoncie analizy. W scenariuszu istniejącym wyliczone zostały wydatki całkowite płatnika publicznego dotyczące obecnej sytuacji refundacyjnej naliczane w populacji docelowej.

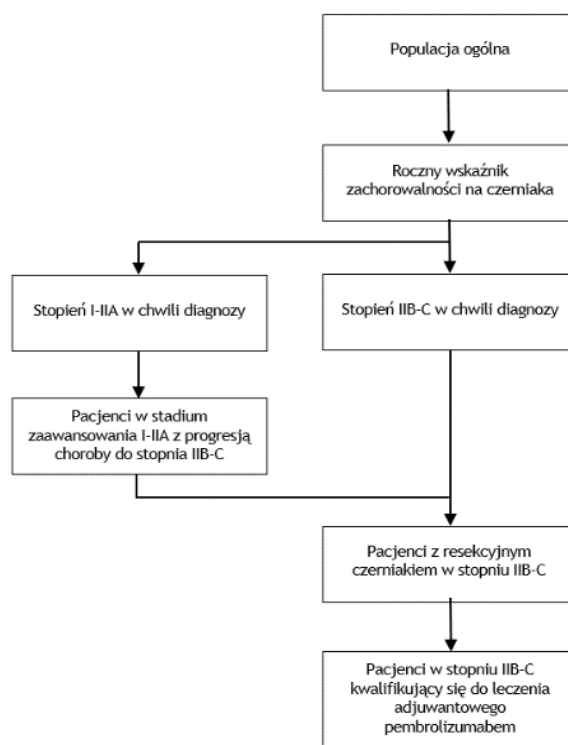
W ramach AWB wnioskodawcy, dla wariantu najbardziej prawdopodobnego, przeprowadzono scenariuszową analizę wrażliwości. W jej ramach testowano 11 różnych scenariuszy, większość z nich dotyczyła przyjęcia alternatywnych wartości kosztowych.

Do obliczeń AWB wykorzystano model globalny, dostosowany do warunków polskich i do wnioskowanego wskazania. W modelu uwzględniano w momencie rozpoczęcia horyzontu chorych charakteryzujących się nowo zdiagnozowanym czerniakiem w stopniu IIB-C oraz pacjentów z czerniakiem stopnia I lub IIA, u których nastąpi progresja choroby.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wnioskodawca populację docelową oszacowywał w 5-ciu etapach. Ogólną populację Polski oraz roczny wskaźnik zachorowalności na czerniaka oszacowano na podstawie danych GUS oraz danych KRN. Pozostałe etapy oszacowań zostały przeprowadzone na podstawie opinii 4 ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Następnie ograniczono liczebność do pacjentów z czerniakiem w stopniu I/IIA/IIB-IIC, uwzględniając częstość występowania każdego ze stadium raka. Równolegle oszacowano liczebność pacjentów doświadczających progresji z stadium I-IIA do stadium IIB-IIC, nowo zdiagnozowanych pacjentów z resekcyjnym rakiem w stadiach IIB-C. W ostatnim etapie oszacowano odsetek pacjentów kwalifikujących się do leczenia adjuwantowego.



Rysunek 11. Etapy wykonanych oszacowań populacji docelowej

Wartości odsetków dla każdego etapu ograniczającego liczebność populacji wyliczono na podstawie mediany odpowiedzi podanych przez pojedynczych ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów. Dane dotyczące zapadalności na czerniaka (KRN) dotyczyły populacji 15+, dlatego przyjęte dane pochodzące z ogólnej populacji polskiej (GUS) uwzględniają również populację szerszą niż wnioskowana – populację pacjentów dorosłych. Wykorzystane dane KRN dotyczyły okresu z lat 2015-2019. Na podstawie opinii ankietowanych ekspertów odsetki w poszczególnych stadiach choroby wynosiły [redacted]. Populację z nawrotem do oszacowano na podstawie danych nowo zdiagnozowanych pacjentów z czerniakiem w stadiach I-IIA na 5 lat przed rozpoczęciem horyzontu czasowego analizy oraz prawdopodobieństwie progresji choroby do IIB-IIC. W analizie uwzględniono, że [redacted] pacjentów kwalifikuje się do wykonania resekcji, a następnie do leczenia adjuwantowego - [redacted] pacjentów.

Tabela 31. Oszacowanie populacji docelowej

Parametr	Wartość	Sposób oszacowania populacji	I rok	II rok
Prognozowana populacja Polski w wieku 15+	Liczba pacjentów w 2022 roku: 31 950 283 + uwzględnione roczne tempo spadku wielkości populacji na poziomie - 0,2%	$A = 31\,950\,283 + (31\,950\,283 \cdot -0,2\%)$	[redacted]	[redacted]
Surowy współczynnik zachorowalności na czerniaka dla pacjentów w wieku 15+	11,78/100 000	$B = A \cdot 11,78$	[redacted]	[redacted]
Szacowany odsetek nowo zdiagnozowanych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci z progresją choroby ze stopnia I-IIA do stopnia IIB-C	Szczegółowe dane wykorzystane w celu oszacowania tej części populacji przedstawiono w rozdziale 2.1.2. AWB wnioskodawcy		[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C poddanych leczeniu chirurgicznemu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów poddanych resekcji czerniaka kwalifikujący się do leczenia uzupełniającego — liczebność populacji docelowej	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Udziały

Populację ograniczono dodatkowo o założenie dotyczące przejęcia rynku. Odsetki te również przyjęto na podstawie opinii ankietowanych ekspertów.

Koszty

W BIA uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszt PEMBR 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,

Szczegółowy opis przyjętych w analizie kosztów został opisany w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący technologię w scenariuszu nowym (min; max)		

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku*	0	0	0	0
Koszty monitorowania leczenia				
Koszty leczenia nawrotu lokoregionalnego				
Koszty leczenia przerzutów odległych (I linia)				
Koszty pozostałe**				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku*				
Koszty monitorowania leczenia				
Koszty leczenia nawrotu lokoregionalnego				
Koszty leczenia przerzutów odległych (I linia)				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty monitorowania leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia nawrotu lokoregionalnego	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia przerzutów odległych (I linia)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe**	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

*w tym koszt leku i koszt podania

**koszty: leczenia zdarzeń niepożądanych, leczenia przerzutów odległych (II linia), operacji w III stopniu, testów BRAF V600, opieki terminalnej

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą [REDACTED] oraz [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty PEMBR. [REDACTED]

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym [REDACTED] odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio [REDACTED] stanowią koszty PEMBR. [REDACTED]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania populacji opierały się głównie na opiniach ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy – zgodnie z wytycznymi HTA 2016
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Na podstawie opinii ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana wielkość dostaw pokrywa zużycie wynikające z oszacowań AWB wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	rozdz. 3.1.1 AWA
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził scenariuszową analizę wrażliwości, w której uwzględnił 11 scenariuszy.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę:

- „(...) 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 2015-2016]. W ramach niniejszej analizy uwzględniono, że [redacted], zatem jest to wartość zbliżona do tej opublikowanej dla pacjentów z Anglii (...). Dane dotyczące przejścia przez pembrolizumab rynku oparto o opinie czterech ekspertów klinicznych. [redacted]. (...) Niepewności odnośnie liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia pembrolizumabem testowano w wariancie 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] [redacted] 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. (...)

- 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.”

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Dane kosztowe wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano większość niepewnych parametrów modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

Największym ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Większość oszacowań liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie [redacted]

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach wykonanej przez wnioskodawcę scenariuszowej analizy wrażliwości testowano 11 scenariuszy, w ramach których sprawdzano wpływ poszczególnych uwzględnionych kategorii kosztowych, alternatywne dawkowanie PEMBR, uwzględnienie zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem PEMBR, alternatywnym naliczaniem kosztów opieki terminalnej oraz testowanie alternatywnych udziałów substancji stosowanych w kolejnych liniach leczenia. [redacted] przyjęcie powyższych scenariuszy nie zmienia wnioskowania [redacted]

[redacted]. Zmiany wyników w analizie wrażliwości w porównaniu do analizy podstawowej [redacted]

Warianty minimalny i maksymalny polegały na przyjęciu alternatywnych odsetków przejęcia rynku przez PEMBR w I i II roku analizy wpływu na budżet. Szczegółowe wyniki przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki wariantu minimalnego i wariantu maksymalnego

Rok analizy (udział przejęcia rynku przez lek Keytruda)	Wariant minimalny		Wariant podstawowy		Wariant maksymalny	
	I	II	I	II	I	II
Koszt Keytruda	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sumaryczne koszty inkrementalne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z przyjętymi założeniami dla wariantów minimalnego i maksymalnego, [redacted]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

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

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED] będzie wiązać się ze [REDACTED] Płatnika publicznego o [REDACTED] w I i II roku.

Ograniczeniem AWB wnioskodawcy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego. Większość oszacowań liczebności populacji docelowej wykonano na podstawie [REDACTED]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W AR wnioskodawcy zaproponowano

[Redacted]

” [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Zgodnie z treścią programu lekowego:

„3.1 Kryteria wyłączenia z leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem lub z terapii skojarzonej niwolumabem z ipilimumabem lub terapii niwolumabem lub pembrolizumabem w uzupełniającym leczeniu czerniaka:

5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta;”

W związku z powyższym, proponuje się, aby ocena jakości życia pacjenta była mierzona i raportowana, podobnie jak pozostałe parametry oceny skuteczności, w Systemie Monitorowania Programów Terapeutycznych (SMPT), poprzez zastosowanie kwestionariusza EuroQol EQ-5D-5L.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Keytruda (pembrolizumab) w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.04.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Keytruda, pembrolizumab, adjuvant, melanoma. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS 2023 oraz 3 rekomendacje pozytywne warunkowe NICE 2022, SMC 2023 oraz CADTH 2023. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Rekomendacje refundacyjne dla Keytruda (pembrolizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2022	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	W ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu pembrolizumab jest zalecany jako opcja w leczeniu uzupełniającym całkowicie usuniętego czerniaka w stadium 2B lub 2C u osób w wieku 12 lat i starszych. Zalecane jest tylko wtedy, gdy firma dostarcza pembrolizumab zgodnie z ceną ustaloną w ramach negocjacji.
SMC 2023	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	Keytruda jest dopuszczona do stosowania w ramach NHSScotland. Czas przeżycia wolny od nawrotu był znacząco dłuższy w przypadku pembrolizumabu w porównaniu z placebo w badaniu III fazy z udziałem młodzieży i dorosłych pacjentów po całkowitej resekcji czerniaka w stadium IIB lub IIC. Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów do leków w Szkocji (PAS) NHSScotland, zapewniającego opłacalność, na którym opierała się decyzja, lub gdy cena leku będzie równoważna lub niższa.
AMWSG 2022	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	Wyłączone z oceny, ze względu na przeprowadzaną ocenę NICE
CADTH 2023	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	Rekomendacja pozytywna z warunkami. Lek Keytruda powinien być objęty refundacją wyłącznie w celu leczenia pacjentów z czerniakiem w stadium IIB lub IIC, którzy nie byli wcześniej leczeni wyłączając zabieg chirurgiczny. Lek Keytruda powinien być refundowany wyłącznie w przypadku przepisania go w ambulatoryjnej poradni onkologicznej i pod nadzorem specjalisty mającego doświadczenie w podawaniu immunoterapii oraz w przypadku obniżenia kosztu leku Keytruda. Dowody z 1 badania klinicznego wykazały, że u większej liczby pacjentów leczonych lekiem Keytruda nie wystąpił nawrót czerniaka i nie doszło do rozszewu nowotworu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Pacjenci zgłosili potrzebę leczenia, które zmniejsza ryzyko nawrotu czerniaka i nie wiąże się z niemożliwymi do opanowania skutkami ubocznymi. Na podstawie 1 badania klinicznego lek Keytruda może zaspokoić te potrzeby. W oparciu o ocenę dowodów ekonomicznych w zakresie zdrowia przeprowadzoną przez CADTH, Keytruda nie stanowi dobrej wartości dla systemu opieki zdrowotnej po cenie katalogowej. Dlatego konieczna jest obniżka ceny. Na podstawie publicznych cen katalogowych szacuje się, że Keytruda będzie kosztować publiczne około 85 970 178 milionów dolarów w ciągu najbliższych 3 lat.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
G-BA 2023	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC lub w stadium III u pacjentów powyżej 12 roku życia	Wykazana niewymierna dodatkowa korzyść stosowania Keytruda względem komparatora będącego obserwacją.
HAS 2023	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	<p>Rekomendacja pozytywna, dotycząca zezwolenia na wcześniejszy dostęp.</p> <p>Keytruda przeznaczona jest do leczenia poważnych, rzadkich (dla populacji młodzieży w wieku 12 lat i więcej) i powodujących niepełnosprawność chorób, zwłaszcza w populacji młodzieżowej. Według Europejskiego Systemu Informacji o Nowotworach w 2020 roku w Unii Europejskiej odnotowano 627 nowych przypadków czerniaka u osób poniżej 19 roku życia. We Francji liczba przypadków w tej populacji w 2020 r. wyniesie około 102.</p> <p>Nie istnieje alternatywna technologia stosowana w wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Lek Keytruda (pembrolizumab) w rozważanym wskazaniu będzie prawdopodobnie innowacyjny. Jest to nowy sposób leczenia choroby, przynoszący istotną zmianę dla pacjentów pod względem skuteczności. Lek posiada odpowiedni plan rozwoju i prezentuje wyniki kliniczne potwierdzające domniemanie korzyści dla pacjenta w kontekście istniejącej strategii terapeutycznej. Lek zaspokaja niezaspokojoną potrzebę medyczną.</p>
NCPE 2022	Adjuwantowa terapia po resekcji czerniaka w stadium IIB-IIC u pacjentów powyżej 12 roku życia	Zalecana jest pełna ocena HTA leku Keytruda w ocenianym wskazaniu

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 37. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Keytruda

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 5.2.2024 r., znak PLR.4500.2124.2023.13.EBI (data wpływu do AOTMiT 5.3.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U 2023 poz. 826, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126,

w ramach programu lekowego: B.59 "Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)". Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.02.2024r., znak OT.423.1.7.2024.5.KP. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 21.03.2024 r. pismem znak OT.423.1.7.2024.15.KP z dnia 21.03.2024 r.

W związku z uwagami przedstawionymi w powyższym piśmie w sprawie wymagań minimalnych, konieczna była aktualizacja treści uzgodnionego programu lekowego. Ostateczna wersja PL została przekazana do Agencji z MZ pismem z dnia 05.04.2024 r. znak PLR.4500.2124.2023.25.EBI.

Problem zdrowotny

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego. Melanocy znajdują się pomiędzy zewnętrzną warstwą skóry (naskórkiem) a warstwą znajdującą się pod nią (skórą właściwą).

Przedmiotowy wniosek dotyczy leczenia adjuwantowego pacjentów z czerniakiem skóry i błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB i IIC – czerniak miejscowy o grubości zmiany pierwotnej od > 1,0–2,0 mm z owrzodzeniem (IIB) do > 4,0 mm bez owrzodzenia (IIC).

W trakcie rozwoju choroby czerniak może naciekać coraz większe warstwy skóry oraz dawać przerzuty do skóry w bliższym lub dalszym sąsiedztwie guza pierwotnego (ogniska satelitarne i przerzuty in-transit), do węzłów chłonnych, a także przerzuty odległe drogą naczyń chłonnych lub krwionośnych. Obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych jest najistotniejszym czynnikiem rokowniczym u chorych na czerniaki skóry. Istotnym czynnikiem jest także rodzaj przerzutu — lepiej rokują chory z mikroprzerzutami (ogniska nowotworowe wykryte w trakcie badania mikroskopowego w niepowiększonym i klinicznie niewyczuwalnym węzle chłonnym — pobranym podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonnym). Naciekanie nowotworu poza torebkę węzła chłonnego również jest negatywnym czynnikiem rokowniczym. Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia.

Alternatywne technologie medyczne

Standardowe postępowanie medyczne określone jako obserwacja.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 pierwotne badanie z randomizacją (KEYNOTE-716), porównujące PEMBR stosowany w ramach terapii adjuwantowej z placebo. Nie odnaleziono żadnych badań rzeczywistej praktyki klinicznej i opracowań wtórnych dla ocenianej technologii medycznej.

Wyniki analizy z badania KEYNOTE-716 przedstawione w publikacjach pełno tekstowych, wykazują na występowanie IS różnicy na korzyść PEMBR względem PLC dla punktów końcowych:

- przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS): HR (95%CI) = 0,62 (0,49; 0,79);
- przeżycie wolne od przerzutów odległych (DMFS): HR (95%CI) = 0,59 (0,44; 0,79).

W ramach analizy RFS dla poszczególnych punktów czasowych, odsetek pacjentów bez nawrotu choroby był zawsze wyższy w grupie PEMBR względem grupy PLC

W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego RFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice na korzyść PEMBR dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, T4a i T4b, w wieku <65 i ≥65 lat, mężczyźni i kobiety, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następującej grupy: populacja z USA. W publikacji *Schadendorf 2024* przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Dla większości ocenianych subpopulacji z tej publikacji, wykazano zachodzenie IS różnic na korzyść PEMBR, z wyjątkiem: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, bez owrzodzenia, bez limfocytów naciekających guz.

W ramach analizy DMFS dla poszczególnych punktów czasowych, odsetek pacjentów bez nawrotu choroby był zawsze wyższy w grupie PEMBR względem grupy PLC

W ramach analizy wydzielonych subpopulacji z badania KEYNOTE-716 dla punktu końcowego DMFS, dla porównania PEMBR vs. PLC wykazano IS różnice na korzyść PEMBR dla następujących grup: pacjenci w stadium T4a i T4b, w wieku <65 i ≥65 lat, mężczyźni, rasa biała, ECOG 0, populacja nie z USA. Brak IS różnic wykazano dla następujących grup: pacjenci w stadium T3b, kobiety, populacja z USA. W publikacji *Schadendorf 2024* przedstawiono wyniki dla innych wydzielonych subpopulacji pacjentów z badania KEYNOTE-716, obejmujących: podtyp czerniaka (guzkowy, nie guzkowy), grubość zmiany (≤ 4 mm, >4 mm), występowanie owrzodzenia, indeks mitozy, brak limfocytów naciekających guz. Różnic IS na korzyść PEMBR dla DMFS nie wykazano dla następujących subpopulacji z tej publikacji: pacjentów z czerniakiem nie guzkowym, guz o grubości ≤ 4 mm, bez owrzodzenia, indeks mitozy <5, bez limfocytów naciekających guz.

Wyniki oceny jakości życia z badania KEYNOTE-716 dotyczyły mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,9 miesiąca (zakres 8-33 miesiące, data odcięcia danych 21 czerwca 2021 r.). Jakość życia pacjentów oceniono za pomocą kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. W analizie jakości życia uwzględniono 969 pacjentów: 483 z grupy PEMBR i 486 z grupy PLC.

Uzyskane w obu kwestionariuszach wyniki były stabilne, nie wykazano klinicznie istotnych spadków w 48 tyg. względem wartości początkowych. Wyjątek stanowi globalna ocena stanu zdrowia według EORTC QLQ-C30 i wynik w skali EQ-5D-5L VAS, w przypadku których wykazano nieznaczne, ale istotne statystycznie pogorszenie oceny stanu zdrowia w ramieniu PEMBR. Należy jednak zwrócić uwagę, iż uzyskane różnice w LSM pomiędzy ramionami wynosiły poniżej 10 punktów (dla EORTC QLQ-C30 GHS/QoL) i poniżej 7 punktów (dla EQ-5D-5L VAS), w związku z czym były nieistotne klinicznie.

Podstawowym ograniczeniem AKL wnioskodawcy jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne, które wciąż trwa oraz brak opracowań wtórnych. Nie odnaleziono również badań porównujących wnioskowaną technologię medyczną z aktywnymi komparatorami.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu KEYNOTE-716 zdarzenia niepożądane (*ang. adverse events*, AE) oceniono w populacji wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku lub placebo, tj. u 969 pacjentów (483 w ramieniu PEMBR i 486 w ramieniu PLC).

Zdarzenia niepożądane powiązane z terapią (*ang. treatment-related adverse events*, TRAEs) wystąpiły 82,6% pacjentów w ramieniu PEMBR (w 3/4 stopniu nasilenia u 17,2%) oraz u 63,3% pacjentów w ramieniu PLC (w 3/4 stopniu nasilenia u 5,1%). TRAEs prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u odpowiednio 15,2% i 2,5% pacjentów w ramieniu PEMBR i PLC. W badaniu nie raportowano śmierci z powodu TRAEs. Immunologiczne zdarzenia niepożądane oraz reakcje w miejscu wstrzyknięcia wystąpiły w ramieniu PEMBR u 37,9% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 11,0%), a w ramieniu PLC u 9,5% pacjentów (w 3/4 stopniu nasilenia u 1,2%). Spośród 84 analizowanych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa, w przypadku 30 odnotowano wyniki IS na niekorzyść PEMBR.

Częstotliwość i rodzaj zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniu KEYNOTE-716 jest zgodna z danymi z ChPL.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono porównanie stosowania PEMBR do standardowego postępowania medycznego – obserwacji. Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ. Wyniki AE wnioskodawcy są oparte na ekstrapolacji wyników badania KEYNOTE-716 dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 39,4 miesięcy.

Stosowanie PEMBR w miejsce obserwacji (standardowe postępowanie medyczne) jest

Oszacowany ICUR dla porównania PEMBR vs obserwacja wyniósł

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość lub dodatkowego roku życia, jest równy wysokości prog³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi

Cena ta jest od wnioskowanej

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA **nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości, , największy wpływ na wyniki analizy podstawowej miało

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyznaczonej przez obowiązujący próg opłacalności (190 380 zł/QALY) wynosi

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB wnioskodawcy zostało przeprowadzone w 2 letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2025-2026. Wnioskodawca przyjął, że PEMBR w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

W trakcie ustalania liczebności populacji docelowej wnioskodawca wykorzystał dane z KRN oraz opinie ankietowanych przez wnioskodawcę ekspertów.

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić będą oraz odpowiednio w I i II roku analizy.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio stanowią koszty PEMBR.

Koszty całkowite budżetu NFZ w scenariuszu nowym odpowiednio w I i II roku refundacji, w tym odpowiednio stanowią koszty PEMBR.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS 2023 oraz 3 rekomendacje pozytywne warunkowe NICE 2022, SMC 2023 oraz CADTH 2023.

Uwagi dodatkowe

Brak

³ 190 380 zł/QALY

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Khattak 2022	Khattak M. A., Luke J. J., et al., Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected highrisk stage II melanoma: Health-related quality of life from the randomized phase 3 KEYNOTE-716 study, <i>European Journal of Cancer</i> 176 (2022) 207e217, https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.08.004
Long 2022	Long G., Luke J. J., et al., Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial, <i>Lancet Oncol</i> 2022; 23: 1378–88, https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00559-9
Luke 2020	Luke J. J., Ascierto P. A., et al., KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma, <i>Future Oncol.</i> (2020) 16(3), 4429–4438, 10.2217/fo-2019-0666
Luke 2022	Luke J. J., Rutkowski P., et al., Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2022; 399: 1718–29, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00562-1
Luke 2024	Luke J. J., Ascierto P. A., et al., Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study, 2024 DOI https://doi.org/10.1200/JCO.23.02355
Mariuk-Jarema 2019	Mariuk-Jarema A., Rutkowski P., Badania dodatkowe wykonywane u osób z rozpoznaniem czerniakiem — ocena zaawansowania choroby oraz kontrola po leczeniu, 2019 DOI: 10.5603/FD.2019.0004
Schadendorf 2024	Schadendorf D., Luke J. J., et al., Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma: Outcomes in histopathologic subgroups from the randomized, double-blind, phase 3 KEYNOTE-716 trial, <i>J Immunother Cancer</i> 2024;12:e007501. doi:10.1136/jitc-2023-007501

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AMWSG 2022	https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/pembrolizumab-keytruda17/
ASCO 2023	Sondak V. K., Atkins M. B., et al., Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update Q and A, <i>JCO Oncol Pract</i> 20:173-177, DOI https://doi.org/10.1200/OP.23.00675
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Recommendation Pembrolizumab (Keytruda), Adjuvant treatment of adult and pediatric (12 years and older) patients with stage IIB or IIC melanoma following complete resection, 2023
ESMO 2021	Keilholz U., Ascierto P. A., et al., ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.004
G-BA 2023	Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre), 2023
HAS 2023	Décision n°2023.0077/DC/SEM du 23 février 2023 du collège de la Haute Autorité de santé portant autorisation d'accès précoce de la spécialité KEYTRUDA, 2023
NCCN 2024	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Melanoma: Cutaneous Version 1.2024 — February 12, 2024
NCPE 2022	https://www.ncpe.ie/pembrolizumab-keytruda-adjuvant-treatment-of-stage-iib-or-iic-melanoma-hta-id-22042/
NICE 2022	Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected stage 2B or 2C melanoma, 26 October 2022, https://www.nice.org.uk/guidance/ta837
PTOK 2022	Rutkowski P., Wysocki P. J., et al., Postępowanie diagnostyczno- -terapeutyczne u chorych na czerniaki — zalecenia ekspertów, 2022
SMC 2023	pembrolizumab concentrate for solution for infusion (Keytruda), 2023,

Pozostałe publikacje

ChPL Keytruda	Charakterystyka Produktu Leczniczego Keytruda
---------------	---

14. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, wrzesień 2023;
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku dla leku Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, [REDACTED], Warszawa, październik 2023;
- Zał. 6. Uzupelnienie do raportu HTA dla Keytruda stosowanego w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z czerniakiem w stopniu IIB-C po całkowitej resekcji, zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Agencji OT.423.1.7.2024.5.KP