



## Rekomendacja nr 39/2024

z dnia 25 kwietnia 2024 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum)**

**w ramach programu lekowego**

**„Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych**

**(ICD-10: C43)”**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumabum) w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” na zaproponowanych warunkach.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocena dotyczy zasadności rozszerzenia dostępności pembrolizumabu na wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby, tj. w leczeniu adjuwantowym pacjentów z czerniakiem skóry lub błon śluzowych w stopniu zaawansowania IIB i IIC. Stadia te opisywane są jako czerniak miejscowy o grubości zmiany pierwotnej od >1,0–2,0 mm z owrzodzeniem (IIB) do >4,0 mm bez owrzodzenia (IIC). Pembrolizumab jest aktualnie finansowany w ośmiu programach lekowych.

Leczenie dostępne w programie lekowym B.59 przeznaczone jest do leczenia pacjentów w wyższych stadiach zaawansowania. Dla pacjentów w stadium III (nieoperacyjnym) lub IV dostępne opcje terapeutyczne obejmują niwolumab; pembrolizumab; niwolumab w skojarzeniach z ipilimumabem oraz relatlimabem; wemurafenib z kobimetynibem; dabrafenib z trametynibem; enkorafenib z binimetynibem. Pacjenci po całkowitej resekcji czerniaka w stopniu zaawansowania III bez przerzutów odległych mogą skorzystać z leczenia uzupełniającego niwolumabem; pembrolizumabem lub dabrafenibem z trametynibem, a w populacji z przerzutami - z leczenia uzupełniającego niwolumabem.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii (PEMBR) opiera się wyłącznie na jednym porównaniu bezpośrednim z placebo (rozumianym jako podawanie soli fizjologicznej, bez żadnego aktywnego leczenia; PLC) w trwającym badaniu KEYNOTE-716. Wykazano, że zastosowanie pembrolizumabu wiązało się z istotnym statystycznie zwiększeniem prawdopodobieństwa w czasie dla przeżycia wolnego od nawrotu (HR 0,62) i wykrycia przerzutów odległych (HR 0,59). Analiza podgrup sugeruje korzystniejsze wyniki w populacji pacjentów z typem guzkowym czerniaka, ze stwierdzonym owrzodzeniem guza oraz obecnym naciekiem limfocytowym. W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę

na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy (OR 28); zapalenia przysadki (OR 26); nadczynności tarczycy (OR 19).

Wykazano efektywność kosztową w wariancie [ ] ( [ ] prawdopodobieństwa opłacalności w probabilistycznej analizie wrażliwości, w scenariuszu podstawowym) w porównaniu z obserwacją pacjenta. Dodatkowe wydatki płatnika publicznego wyniosą [ ] zł odpowiednio w I i II roku. Niepewność powyższych wyników jest związana z brakiem wyników dla OS oraz brakiem wysokiej jakości danych epidemiologicznych.

Odnalezione rekomendacje wskazują na niepewność dodatkowych korzyści ze stosowania pembrolizumabu oraz na cenę, która powinna zapewniać opłacalność. Wszystkie oceny dotyczyły populacji szerszej pod względem wieku pacjentów (od 12 roku życia).

Prezes Agencji, mając na uwadze problem zdrowotny uznaje za zasadne ewentualne finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych **po spełnieniu poniższych warunków:**

1. ograniczenia populacji docelowej do pacjentów z typem guzkowym czerniaka i/lub ze stwierdzonym owrzodzeniem guza i/lub obecnym naciekiem limfocytowym.
2. ze względu na niedojrzałość danych klinicznych, wprowadzenia monitorowania skuteczności leczenia (co 3 miesiące terapii), a przed upływem okresu obowiązywania pierwszej decyzji refundacyjnej - przeprowadzenia oceny skuteczności praktycznej w warunkach polskich.
3. uwzględnienia dodatkowego mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego na rzecz pembrolizumabu w leczeniu adjuwantowym czerniaka.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Keytruda (pembrolizumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 4 ml, GTIN: 05901549325126 (100 mg), cena zbytu netto: [ ];

w programie lekowym B.59. „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w programie lekowym, w istniejącej grupie limitowej.

#### **Problem zdrowotny**

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

Kierując się treścią najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK 2022) zwraca się uwagę, że 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 —

pobrany podczas biopsji węzłów wartowniczych) niż makroprzerzuty (ogniska nowotworu rozpoznane w badaniu mikroskopowym w powiększonym i wyczuwalnym klinicznie węzle chłonny).

Na podstawie analizy danych z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazano, że roczna chorobowość wzrosła w latach 2014-2022, wynosząc od 23 tys. przypadków do 32 tys. odpowiednio. Łącznie odnotowano 94 502 pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym C43. W ostatnim w pełni sprawozdanym i rozliczonym roku 2022 odnotowano 9 141 nowych przypadków (w tym 5 041 kobiet) – zachorowalność. Resekcje czerniaka rozumiane jako miejscowe usunięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki skóry zostały przeprowadzone u 70% pacjentów, przy czym przeprowadzenie procedury określonej jako radykalne wycięcie zmiany u 48% z tej grupy.

W latach 2014-2020 funkcjonowały trzy programy lekowe związane z leczeniem czerniaka, od 2020 roku zostały ujednocnione w programie B.59. Obserwowany był znaczący wzrost liczby pacjentów leczonych w tych programach (467 pacjentów w 2014 r.; 3 130 pacjentów w 2022 r.). Koszty leczenia czerniaka w programach lekowych w analogicznym okresie obserwacji spadły z ok. 200 tys. rocznie do 136 tys. Z pembrolizumabu skorzystało 2,3 tys. pacjentów za łączną kwotę 500 mln zł.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii wskazano: standardowe postępowanie medyczne określone jako obserwacja.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt leczniczy Keytruda jest produktem leczniczym zawierającym pembrolizumab.

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. .

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Keytruda jest wskazana m.in. w leczeniu adjuwantowym osób dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszej z czerniakiem w stopniu zaawansowania IIB, IIC po całkowitej resekcji. W związku z czym, wnioskowane wskazanie (dla pacjentów dorosłych) jest węższe i zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo pembrolizumabu (PEMBR) w leczeniu dorosłych pacjentów 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.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie KEYNOTE-716, randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, z dwiema grupami równoległymi. Liczba pacjentów: PEMBR: 487; PLC: 489.

Mediana wieku: PEMBR 60 lat (zakres 16-84 lat), PLC 61 lat (zakres 17-87 lat); odsetek mężczyzn ~60%. Rasa biała 89% pacjentów; ECOG: PEMBR 0 - 93,2% i 1 - 6,6%; PLC 0 - 92,4% i 1 - 7,2%. Stadium zaawansowania IIB: PEMBR 63,4%; PLC 64,6%, stadium zaawansowania IIC: PEMBR 35,1%; PLC 34,6%.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2). Dla wszystkich ocenianych w badaniu KEYNOTE-716 punktów końcowych uzyskano niskie ryzyko popełnienia błędu systematycznego we wszystkich domenach ryzyka.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było przeżycie wolne od nawrotu choroby (RFS), rozumiane jako czas od randomizacji do jakiegokolwiek nawrotu, miejscowego lub regionalnego w tym inwazyjnego lub odległego według oceny badacza lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny (zarówno nowotworu, jak i przyczyn nienowotworowych). Drugorzędowym był czas do wystąpienia przerzutów odległych (DMFS), rozumiany jako czas od randomizacji do pojawienia się przerzutów odległych, oceniany przez badacza. Wystąpienie przerzutu odległego oznacza raka, który rozprzestrzenił się z pierwotnej lokalizacji guza do odległych narządów lub odległych węzłów chłonnych.

### Skuteczność

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

Wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 mies., wykazano IS różnicę na korzyść grupy PEMBR, redukcja ryzyka wyniosła 38%, 42% i 35% odpowiednio w populacji: ITT, pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i pacjentów z czerniakiem w stadium IIC.

Dodatkowo w publikacjach raportowano analizę w podgrupach zdefiniowanych pod względem charakterystyki populacji, stadium zaawansowania oraz cech klinicznych. Z uwagi na fakt, że nie wszystkie wyodrębnione subpopulacje prezentowały spójne wyniki, w rekomendacji przedstawiono wybrane populacje wyróżnione pod względem cech klinicznych nowotworu.

[HR 95% CI]

ITT	<b>0,65 (0,50; 0,85)</b>		
typ guzkowy	<b>0,54 (0,37; 0,79)</b>	typ nie guzkowy	0,77 (0,53; 1,11)
owrzodzenie guza	<b>0,66 (0,50; 0,89)</b>	bez owrzodzenia	0,57 (0,32; 1,03)
naciek limfocytowy (+)	<b>0,51 (0,34; 0,76)</b>	naciek limfocytowy (-)	0,89 (0,52; 1,54)

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

Wyniki dotyczą mediany czasu obserwacji wynoszącej 39,4 mies., wykazano IS różnicę na korzyść grupy pacjentów stosujących PEMBR w odniesieniu do PLC. Redukcja ryzyka wystąpienia DMFS wyniosła 41%, 38% i 43% odpowiednio w populacji: ITT, pacjentów z czerniakiem w stadium IIB i pacjentów z czerniakiem w stadium IIC.

[HR 95% CI]

ITT	<b>0,65 (0,47; 0,89)</b>		
typ guzkowy	<b>0,52 (0,33; 0,83)</b>	typ nie guzkowy	0,78 (0,50; 1,22)
owrzodzenie guza	<b>0,67 (0,47; 0,96)</b>	bez owrzodzenia	0,52 (0,24; 1,11)
naciek limfocytowy (+)	<b>0,49 (0,29; 0,84)</b>	naciek limfocytowy (-)	0,84 (0,44; 1,60)

### Jakość życia

Jakość życia została mierzona z wykorzystaniem kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30 i EQ-5D-5L VAS. Uzyskane wyniki były stabilne w kolejnych punktach czasowych analizy, po 48 tyg. obserwacji nie wykazano różnic istotnych klinicznie. Wyjątek stanowi globalna ocena stanu zdrowia według

EORTC QLQ-C30 i wynik w skali EQ-5D-5L VAS, w przypadku których wykazano IS pogorszenie jakości życia w ramieniu PEMBR. Należy jednak zwrócić uwagę, że różnice 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 również były nieistotne klinicznie.

### *Bezpieczeństwo*

Dla mediany okresu obserwacji 39,4 miesiąca zdarzenia niepożądane powiązane z terapią 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%). Zdarzenia prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u odpowiednio 15,2% i 2,5% pacjentów odpowiednio w ramieniu PEMBR i PLC. W badaniu nie raportowano zgonów z powodu zdarzeń związanych z zastosowaną terapią. 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%).

W zakresie bezpieczeństwa zwraca się uwagę na wielokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia niewydolności nadnerczy (OR 28); zapalenia przysadki (OR 26); nadczynności tarczycy (OR 19).

### *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

#### ChPL Keytruda

U pacjentów przyjmujących pembrolizumab występowały działania pochodzenia immunologicznego, w tym ciężkie i zakończone zgonem. Większość działań była odwracalna i ustępowała po przerwaniu leczenia, podaniu kortykosteroidów i (lub) zastosowaniu leczenia objawowego. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały również po przyjęciu ostatniej dawki pembrolizumabu.

U pacjentów zgłaszano również występowanie zapalenia płuc, jelita grubego, wątroby, nerek.

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.

Bardzo często ( $\geq 1$  na 10 przypadków) zgłaszane u pacjentów leczonych pembrolizumabem były następujące działania niepożądane: 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.

#### WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych podczas terapii lekiem Keytruda. W bazie VigiAccess najczęściej raportowano działania z kategorii: zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest ograniczona ilość dowodów: brak badań oceniających skuteczność praktyczną, tylko jedno badanie kliniczne, które wciąż trwa oraz brak opracowań wtórnych. Ponadto w treści uzgodnionego programu lekowego wskazano, że pacjenci muszą rozpocząć terapię uzupełniającą PEMBR w okresie 16 tyg. od operacji, natomiast w badaniu KEYNOTE-716 okres ten wynosił 12 tyg., nie jest jasne jaki może mieć to wpływ na wyniki. Badanie uwzględniało pacjentów

≥12 r.ż., program jest przeznaczony wyłącznie dla pacjentów dorosłych, niemniej zrekrutowano wyłącznie dwóch pacjentów <18 roku życia. Ze względu na brzmienie problemu decyzyjnego brak jest innych strategii aktywnego leczenia tego stadium choroby, w związku z czym nie przedstawiono porównań z innymi interwencjami.

## Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).*

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (40,7 lat), z perspektywy płatnika publicznego, czyli Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Pembrolizumab porównano z obserwacją pacjenta. W ramach obserwacji naliczone są również koszty dalszego leczenia pacjenta, np. leczenia systemowego.

Uwzględniono następujące kategorie kosztów: leki i ich podanie, badania diagnostyczne, monitorowanie, kolejne linie leczenia, leczenie zdarzeń niepożądanych oraz opieka terminalna.

#### Wyniki analizy podstawowej

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł:

- względem obserwacji pacjenta:

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN), wynosi           . Cena ta jest            od wnioskowanej,           .

W ramach deterministycznej analizy wrażliwości testowano            scenariusze. Poniżej przedstawiono wyniki z analizy ekonomicznej wnioskodawcy (          ). Nie uzyskano różnicy przekraczającej            w żadnym ze scenariuszy. W probabilistycznej analizie wykazano, że prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wyniosło           .

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem był brak polskich źródeł danych pozwalających na oszacowanie stanów użyteczności w leczeniu czerniaka stopnia IIB-C. Zwraca się również uwagę na 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.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.)**

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

W opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

- [redacted] pacjentów w I roku,
- [redacted] pacjentów w II roku.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Keytruda w wariantcie [redacted] może wiązać się ze [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok.:

- [redacted] w I roku,
- [redacted] w II roku refundacji.

Koszty leku w wariantcie [redacted] wyniosą [redacted] odpowiednio w I i II roku refundacji.

Wyniki analizy wrażliwości w której 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, powodują zmiany nie przekraczające [redacted] odchylenia.

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak wysokiej jakości danych epidemiologicznych dla populacji polskiej, dotyczących liczebności populacji docelowej przedmiotowego wniosku refundacyjnego.

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Uwagi do programu lekowego

Brzmienie kryterium wyłączenie z leczenia 5) *istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta* ocenia się jako nieprecyzyjne. 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. Zmiana o 7 punktów może być rozpatrywana jako istotna klinicznie, w związku z czym doprecyzowanie zapisu byłoby zasadne.

#### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W przedłożonej analizie racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował [redacted]

Oszacowane oszczędności w wysokości [redacted] zł rocznie mogłyby umożliwić pokrycie kosztów związanych z finansowaniem wnioskowanej technologii.

#### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2022);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2024);
- American Society of Clinical Oncology (ASCO 2023).

Bezpośrednie odniesienia do przedmiotowej technologii medycznej przedstawiono w PTOK 2022 pembrolizumab w leczeniu uzupełniającym przez maksymalnie rok u chorych w stopniu zaawansowania IIB lub IIC poprawia istotnie RFS; w NCCN 2024 w przypadku pacjentów w stopniu zaawansowania II, którzy zostali poddani szerokiemu wycięciu, zalecanym leczeniem uzupełniającym jest pembrolizumab (pacjenci w stopniu zaawansowania IIB lub IIC); w ASCO 2023 znajduje się



zalecenie, że terapia adiuwantowa pembrolizumabem lub niwolumabem powinna być oferowana pacjentom z wyciętym czerniakiem w stadium IIB lub IIC.

#### Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną HAS 2023 oraz 3 rekomendacje pozytywne warunkowe NICE 2022, SMC 2023 oraz CADTH 2023. Warunki rekomendacji związane były z zapewnieniem niższej ceny produktu Keytruda oraz maksymalnym obciążeniu budżetu.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Keytruda w ocenianym wskazaniu [REDAKTOWANE] UE i EFTA (na 30 wskazanych).

#### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 05.02.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.2124.2023.13.EBI), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku:

- 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)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2024 z dnia 22 kwietnia 2024 roku w sprawie oceny leku Keytruda (pembrolizumabum) w ramach programu lekowego B.59 „Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”
2. Raport nr OT.423.1.7.2024. 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. Data ukończenia: 10 kwietnia 2024 r.