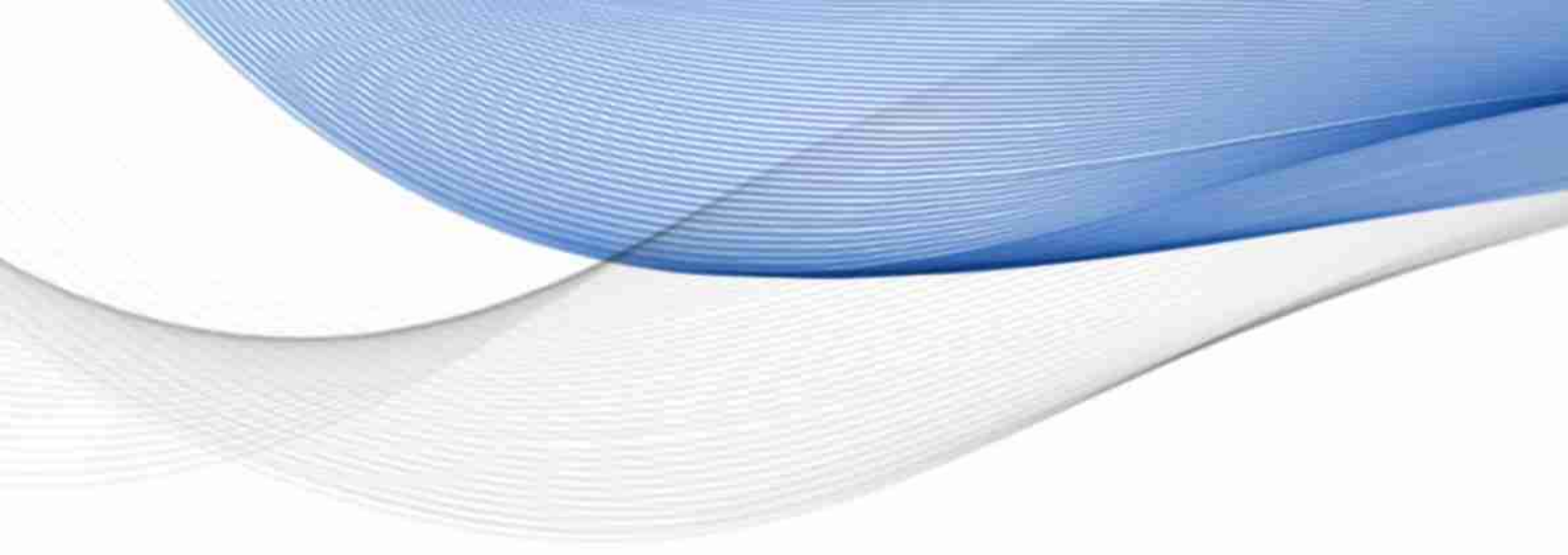




Pembrolizumab (Keytruda®) w okołooperacyjnym leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi

Uzupełnienie analiz HTA względem minimalnych
wymagań

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez firmę MSD.

Zamawiający

MSD Polska
ul. Chłodna 51
00-867 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	3
Wykaz skrótów i akronimów	4
1 Analiza kliniczna	5
1.1 Uwaga nr 1	5
1.2 Uwaga nr 2	6
1.3 Uwaga nr 3	6
2 Analiza ekonomiczna	11
2.1 Uwaga nr 1	11
2.2 Uwaga nr 2	11
2.3 Uwaga nr 3	11
3 Analiza wpływu na budżet.....	18
3.1 Uwaga nr 1	18
3.2 Uwaga nr 2	19
4 Źródła informacji.....	23
Spis tabel	24
Bibliografia	25

Wykaz skrótów i akronimów

1L	pierwsza linia leczenia
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BC	analiza podstawowa (ang. <i>base case</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPS	łączny wynik pozytywny (ang. <i>Combined Positive Score</i>)
EF	stan wolny od zdarzeń (ang. <i>event-free</i>)
EFS	przeżycie wolne od zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
IRP	nieuleczalny nawrót/progresja
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
L/SR	nawrót miejscowy lub możliwy do leczenia
MZ	Minister Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
	
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PD-L1	ligand receptora programowanej śmierci 1 (ang. <i>Programmed Death-Ligand 1</i>)
PEM	pembrolizumab
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PSA	probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SA	analiza wrażliwości (ang. <i>sensitivity analysis</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	leczenie standardowe (ang. <i>standard of care</i>): operacja + radioterapia ± chemioterapia
ZN	zdarzenie niepożądane

1 Analiza kliniczna

1.1 Uwaga nr 1

Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony przez Wnioskodawcę nie spełnia zgodności kryterium charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii (§ 4 ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). W zapisach wnioskowanego programu lekowego wskazano, iż dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania pembrolizumabu prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego. Zgodnie z ChPL Keytruda „w neoadjuwantowym i adjuwantowym leczeniu resekcyjnego, miejscowo zaawansowanego HNSCC pacjentom należy podawać w leczeniu neoadjuwantowym produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jako 2 dawki (...) lub 1 dawkę (...) lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki (...) lub 2 dawki (...), a następnie leczenie produktem leczniczym KEYTRUDA w monoterapii jako 12 dawek (...) lub 6 dawek (...) lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności”. Natomiast w kryteriach włączenia do przeglądu, w zakresie charakterystyki wnioskowanej technologii nie uwzględniono możliwości modyfikacji dawkowania ze względu na występującą progresję choroby lub nieakceptowalną toksyczność terapii.

Odpowiedź:

Kryteria włączenia dotyczące charakterystyki interwencji zaktualizowano zgodnie z powyższą uwagą następująco:

Pembrolizumab w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii jako 2 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 1 dawkę po 400 mg lub do momentu stwierdzenia progresji choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, a następnie leczenie adjuwantowe pembrolizumabem w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny jako 3 dawki po 200 mg co 3 tygodnie lub 2 dawki po 400 mg co 6 tygodni, a następnie leczenie pembrolizumabem w monoterapii jako 12 dawek po 200 mg co 3 tygodnie lub 6 dawek po 400 mg co 6 tygodni lub aż do nawrotu choroby lub do czasu wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności. Pacjenci, u których stwierdzono progresję choroby, która wyklucza radykalne leczenie chirurgiczne lub u których wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności związane z przyjmowaniem pembrolizumabu stosowanego w leczeniu neoadjuwantowym w monoterapii, nie powinni otrzymywać pembrolizumabu w skojarzeniu z radioterapią jednocześnie z cisplatyną lub bez cisplatyny w leczeniu adjuwantowym.

Powyższa zmiana nie wpłynęła na zakres włączonych badań.

1.2 Uwaga nr 2

Przegląd systematyczny badań pierwotnych przeprowadzony przez Wnioskodawcę nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do ww. przeglądu (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia). W ramach analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie przedstawiono wyników dla następujących punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy (lub nie wskazano, iż dla tych punktów końcowych nie było dostępnych wyników): „czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu”, „radiologiczna odpowiedź na leczenie”, „zdarzenia niepożądane łącznie” oraz „zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia”.

Odpowiedź:

Dla punktów końcowych „czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu”, „radiologiczna odpowiedź na leczenie”, „zdarzenia niepożądane łącznie” oraz „zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia” nie było dostępnych wyników w zidentyfikowanym w ramach przeglądu badaniu KEYNOTE-689. Zamiast „czas do wystąpienia progresji, choroby, zdarzenia lub nawrotu” raportowano przeżycie wolne od zdarzeń (EFS), tj. progresji, nawrotu lub zgonu. „Radiologiczna odpowiedź na leczenie” zazwyczaj raportowana jest w przypadku guzów nieoperacyjnych, natomiast w badaniu KEYNOTE-689 (dla nowotworu resekcyjnego) przedstawiono wyniki dla dużej i całkowitej patomorfologicznej odpowiedzi na leczenie. „Zdarzenia niepożądane łącznie” oraz „zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia” w badaniu KEYNOTE-689 zastąpiono odpowiednio „zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem łącznie” oraz „zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem powodującymi przerwanie leczenia”.

Powyższe punkty końcowe zostały przeanalizowane w AKL Keytruda.

1.3 Uwaga nr 3

Analiza kliniczna nie zawiera dowodów naukowych potwierdzających kliniczną zasadność dodatkowych zapisów uzgodnionego programu lekowego w pkt 1.2.1 c) oraz 2.1.1 3), tj. rozszerzających kryteria kwalifikacji do aktualnie refundowanego leczenia pembrolizumabem i niwolumabem u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła, krtaniowej części gardła lub krtani.

W ramach wnioskowanego programu lekowego, poza nowymi zapisami dotyczącymi leczenia okołooperacyjnego pembrolizumabem (leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe) wcześniej nieleczonych systemowo pacjentów z resekcyjnym rakiem regionu głowy i szyi - dodatkowo rozszerzono kryteria włączenia do leczenia u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem regionu głowy i szyi, nie mających pierwotnie możliwości wcześniejszej immunoterapii. Proponowane zapisy w programie lekowym umożliwiają terapię pembrolizumabem lub niwolumabem pacjentów po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej (jeśli została ona zakończona „w okresie co najmniej 12 miesięcy przed rozpoczęciem ponownego leczenia immunoterapią”). Natomiast przedłożona Analiza Kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych dotyczących możliwości stosowania leczenia pembrolizumabem i niwolumabem po wcześniejszej

immunoterapii okołooperacyjnej, tym samym nie zostały spełnione zapisy § 4 ust. 1 pkt 3, 4 i 5 oraz ust. 2 i 3 Rozporządzenia.

W związku z powyższym, Wnioskodawca zobowiązany jest do przedstawienia:

a) istniejących dowodów naukowych i wytycznych klinicznych dotyczących ponownej immunoterapii (w I lub II linii) leczenia systemowego nowotworów płaskonabłonkowych obszaru głowy i szyi (pembrolizumabem i niwolumabem) po uprzednim leczeniu okołooperacyjnym o charakterze immunoterapii,

b) istniejących dowodów na potencjalny wpływ wprowadzenia okołooperacyjnej immunoterapii na ograniczenie liczby cykli immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem w dalszym leczeniu systemowym u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem regionu głowy i szyi.

Odpowiedź:

a)

Proponowana treść programu lekowego została uzgodniona z ekspertami klinicznymi doświadczonymi w leczeniu raka głowy i szyi. Zapisy rozszerzające kryteria włączenia do leczenia u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem głowy i szyi stanowią odpowiedź na toczące się w świecie naukowym i kraju dyskusje nad umożliwieniem ponownego zastosowania immunoterapii u chorych po nawrocie choroby (Raport 2025). Obecnie w leczeniu nieoperacyjnego HNSCC podstawę skutecznego leczenia stanowi immunoterapia. Wykluczenie możliwości jej ponownego zastosowania u chorych, którzy wcześniej odpowiedzieli na leczenie okołooperacyjne i dobrze tolerowali immunoterapię, byłby ze szkodą dla pacjenta, szczególnie w przypadkach odpowiednio długiego okresu bez progresji choroby. Celem zapisów jest uniknięcie sytuacji, w której chory z nawrotem, który mógłby odnieść korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii, zostaje pozbawiony skutecznego leczenia. Wykluczenie a priori ponownej immunoterapii (tj. pozostawienie dotychczasowych zapisów), może skutkować suboptymalnymi decyzjami terapeutycznymi, w tym dylematami czy wdrażać immunoterapię na etapie leczenia okołooperacyjnego, czy też zostawić tę opcję na wypadek nawrotu choroby.

Zgodnie z wypowiedziami ekspertów, ponowną immunoterapię szczególnie warto stosować u chorych, u których efekt przeciwnowotworowy po leczeniu uzupełniającym utrzymywał się długo (Raport 2025) - stąd kryterium czasowe ≥ 12 mies. od zakończenia poprzedniej immunoterapii.

W Raporcie 2025 wskazano, że odpowiednio dobrani pacjenci mogą odnieść istotne kliniczne korzyści z ponownego zastosowania immunoterapii, zwłaszcza pacjenci w lepszym stanie zdrowia. Krótkotrwała pamięć immunologiczna, zmienność antygenowa guza oraz spadek wysycenia cząsteczek immunologicznych punktów kontroli przez specyficzne przeciwciała to trzy bardzo silne argumenty tłumaczące słuszność ponownego włączenia immunoterapii. Zgodnie z raportem, znając podstawy działania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, ponowne włączenie immunoterapii może być bardzo skuteczną opcją terapeutyczną. Immunoterapia po immunoterapii ma swoje silne podstawy teoretyczne i jest opcją niezmiernie wyczekiwaną, zarówno przez klinicystów, jak i przez pacjentów. Konsultant krajowy prof. Maciej Krzakowski widzi realną potrzebę umożliwienia pacjentom ponownego leczenia immunoterapią, przy czym jasno należy określić kto i kiedy powinien mieć taką możliwość. Zwraca również uwagę na konieczność odrębnego

potraktowania leczenia uzupełniającego oraz chorych leczonych od początku w stadium choroby zaawansowanej (Raport 2025).

Zgodnie z Raportem 2025 ponowną immunoterapię najlepiej rozważyć w ciągu 6-12 miesięcy od zakończenia wcześniejszego leczenia, jednak dotyczy to głównie sytuacji, w której leczenie zostało przerwane na skutek toksyczności lub innych zdarzeń. W przypadku skutecznego leczenia uzupełniającego, a następnie życia w stanie bez zdarzeń, eksperci uznali, że próg ≥ 12 miesięcy od zakończenia poprzedniej immunoterapii będzie odpowiedni.

Aktualnie dostępne dane kliniczne dotyczące ponownego zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (ICIs) po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej w raku płaskonabłonkowym głowy i szyi są ograniczone. Wynika to przede wszystkim z tego, że zastosowanie immunoterapii w leczeniu neoadjuwantowym i adjuwantowym stanowi stosunkowo nowy kierunek terapeutyczny, będący nadal przedmiotem badań klinicznych.

Zgodnie z licznymi przeglądami systematycznymi (m.in. da Silva 2025, Raport 2025, Liu 2024, Perdyan 2023, Hu 2023) istnieją dowody na skuteczność ponownego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych w innych wskazaniach onkologicznych, szczególnie w przypadku czerniaka, raka nerkowokomórkowego i niedrobnokomórkowego raka płuca. Co więcej, w programie lekowym B.59 funkcjonuje następujący zapis: „Wcześniejsze leczenie

uzupełniające terapią anty-PD-1 czerniaka [...] po całkowitej resekcji; nie wyklucza z możliwości zastosowania immunoterapii w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV.”

Wytyczne kliniczne (PTOK, ESMO, NCCN, ASCO, SITC) wskazują na możliwość stosowania ponownej immunoterapii, szczególnie w przypadku czerniaka, przy czym podkreślają, że raczej nie dotyczy to pacjentów, u których pierwsza immunoterapia została przerwana z powodu progresji choroby lub toksyczności leczenia (Raport 2025). W niniejszym przypadku chodzi o umożliwienie ponownej immunoterapii pacjentom, którzy odpowiadali na leczenie i tolerowali immunoterapię i dopiero po dłuższym czasie (≥ 12 mies.) wystąpił nawrót.

Rozszerzenie kryteriów włączenia do leczenia w populacji pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym HNSCC po wcześniejszej immunoterapii okołooperacyjnej:

- jest zgodne z aktualnym kierunkiem rozwoju terapii onkologicznych,
- opiera się na opinii ekspertów, przesłankach biologicznych oraz dostępnych danych klinicznych i rzeczywistych w innych wskazaniach onkologicznych,
- uwzględnia bezpieczeństwo i racjonalność kliniczną poprzez wprowadzenie kryterium czasowego (≥ 12 miesięcy),
- wynika z rosnącej roli immunoterapii w leczeniu okołooperacyjnym,
- odpowiada na niezaspokojoną potrzebę zapewnienia dostępu do terapii o udowodnionej skuteczności w zaawansowanym stadium choroby, tj. po nawrocie.

b)

Nie zidentyfikowano bezpośrednich dowodów naukowych, w których badano wpływ wprowadzenia okołooperacyjnej immunoterapii na ograniczenie liczby cykli immunoterapii pembrolizumabem i niwolumabem w dalszym leczeniu systemowym u pacjentów z nawrotowym lub przerzutowym rakiem głowy i szyi. Zgodnie z proponowaną treścią programu lekowego będą to pacjenci z nawrotem po ≥ 12 mies. od zakończenia poprzedniej immunoterapii, w związku z czym, mając na uwadze wygaszanie aktywności przeciwnowotworowej limfocytów T w czasie oraz zmienność komórek nowotworowych (Raport 2025), wydaje się, że wcześniejsze stosowanie immunoterapii w leczeniu okołooperacyjnym nie będzie miało wpływu na długość kolejnej immunoterapii po nawrocie choroby.

Wyniki badania KEYNOTE-689 wskazują, że zastosowanie pembrolizumabu w leczeniu okołooperacyjnym prowadzi do wydłużenia czasu wolnego od zdarzeń (progresji, nawrotu lub zgonu), co w konsekwencji opóźni wystąpienie nawrotu i wdrożenie kolejnego leczenia systemowego, natomiast u niektórych chorych spowoduje brak konieczności zastosowania kolejnego leczenia systemowego. Na podstawie wyników modelu ekonomicznego, ok. ■■■ pacjentów więcej w grupie PEM+SoC w porównaniu do SoC będzie przebywało w stanie bez zdarzeń (tj. nie będzie wymagało kolejnego leczenia systemowego) w poszczególnych punktach czasowych - patrz tabela poniżej.

Tab. 2. Odsetek pacjentów przebywających w stanie bez zdarzeń w poszczególnych grupach i punktach czasowych w modelu ekonomicznym (AE Keytruda).

Rok	PEM+SoC	SoC	Różnica
1	████	████	████
2	████	████	████
3	████	████	████
4	████	████	████
5	████	████	████
6	████	████	██
7	████	████	████
8	████	████	████
9	████	████	████
10	████	████	████
15	████	████	████
20	████	████	██

2 Analiza ekonomiczna

2.1 Uwaga nr 1

Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 lit. a Rozporządzenia) oraz wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie ekonomicznej (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). W analizie ekonomicznej pominięto koszty badań przy kwalifikacji do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego. Ponadto, nie wskazano z jaką częstotliwością naliczane będą koszty monitorowania leczenia wnioskowaną technologią. Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego, precyzyjnie określono częstotliwość wykonywania badań w ramach monitorowania skuteczności leczenia i monitorowania bezpieczeństwa leczenia.

Odpowiedź:

Koszty badań przy kwalifikacji do leczenia w ramach wnioskowanego programu lekowego oraz koszty monitorowania leczenia wnioskowaną technologią przyjęto na podstawie kosztu diagnostyki w programie leczenia chorych z płaskonabłonkowym rakiem narządów głowy i szyi niwolumabem lub pembrolizumabem (2956 pkt), który jest ryczałtem rocznym, natomiast w modelu był naliczany proporcjonalnie do długości terapii, co jest zgodne z metodą rozliczania ryczałtu stosowaną w praktyce. Zgodnie z Zarządzeniami Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe: w przypadku, gdy zgodnie z opisem programu całość terapii świadczeniobiorcy trwa co najmniej 12 miesięcy, możliwe jest rozliczenie ryczałtu za diagnostykę w częściach wykonanych do wysokości nie wyższej niż wysokość kwoty określonej w katalogu ryczałtów **proporcjonalnie do liczby miesięcy leczenia świadczeniobiorcy w programie**, po upływie danego okresu leczenia.

2.2 Uwaga nr 2

Nie wskazano, czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (§ 5 ust. 6 Rozporządzenia).

Odpowiedź:

Analiza kliniczna (AKL Keytruda) zawiera randomizowane badania kliniczne, dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

2.3 Uwaga nr 3

Analiza wrażliwości nie zawiera szczegółowego określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia) oraz uzasadnienia zakresów zmienności (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia) - przedstawiono tylko bardzo ogólny opis.

Odpowiedź:

W tabelach poniżej przedstawiono szczegółowe założenia poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości.

Tab. 3. Scenariuszowa analiza wrażliwości - zakresy zmienności wraz z uzasadnieniem.

Nr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie - rozdz. w AE Keytruda
1			
2			
3	Stopy dyskontowe: 5% koszty i 3,5% efekty	Stopy dyskontowe: 0%	
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			

Nr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	Uzasadnienie - rozdz. w AE Keytruda
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			

* osobne dopasowanie w obu ramionach.

Tab. 4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - zakresy zmienności wraz z uzasadnieniem.

Zmiana parametrów wejściowych	Uzasadnienie - rozdz. w AE Keytruda
L/SR->zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -4,80; -3,88)	7.11.2
IRP->zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -4,62; -4,06)	7.11.2
IRP->zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM+SoC (95% CI: -4,77; -4,06)	7.11.2
L/SR->zgon: log(rate) w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM+SoC (95% CI: -5,44; -4,31)	7.11.2
L/SR->IRP w rozkładzie wykładniczym w grupie SoC (95% CI: -7,92; -5,15)	7.11.2
Użyteczność w stanie IRP po progresji (95% CI: 0,13; 0,90)	7.11.2
L/SR->IRP w rozkładzie wykładniczym w grupie PEM+SoC (95% CI: -5,82; -4,51)	7.11.2

CI - przedział ufności; IRP - nieuleczalny nawrót/progresja; HNSCC - rak płaskonabłonkowy głowy i szyi; L/SR - nawrót miejscowy lub możliwy do leczenia; OS - przeżycie całkowite; PFS - przeżycie bez progresji choroby.

Parametr wejściowy		Rozkład	Średnie wartości	SE
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

3 Analiza wpływu na budżet

3.1 Uwaga nr 1

Nie wyszczególniono wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań w analizie Wnioskodawcy (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■
■	■	■	■	■

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
BC	34 931 483	-	104 750 777	-

19

bezpośrednio zakresowi wskazania objętego złożonym wnioskiem oraz treści uzgodnionego programu lekowego.

Wnioskowane rozszerzenie programu dotyczy zastosowania produktu leczniczego Keytruda u pacjentów z miejscowo zaawansowanym, resekcyjnym płaskonabłonkowym rakiem głowy i szyi - jako leczenia neoadjuwantowego, kontynuowanego następnie jako leczenie adjuwantowe. Zgodnie z treścią programu lekowego, czas leczenia okołooperacyjnego jest ściśle ograniczony: obejmuje leczenie przedoperacyjne oraz maksymalnie 15 cykli leczenia po operacji albo trwa do wystąpienia czynników wykluczających dalsze leczenie, w tym progresji choroby.

Tymczasem konstrukcja modelu farmakoekonomicznego, a w konsekwencji również prognoza wydatków przedstawiona w BIA, obejmuje efekty zdrowotne i przypisane im koszty wykraczające poza okres leczenia okołooperacyjnego. W modelu uwzględniono m.in. koszty kolejnych linii leczenia po progresji choroby oraz koszty opieki terminalnej. Ma to istotne znaczenie, ponieważ produkt leczniczy Keytruda jest już obecnie refundowany w ramach tego samego programu lekowego w leczeniu chorych z nawrotowym lub przerzutowym rakiem jamy ustnej, ustnej części gardła, krtaniowej części gardła lub krtani. W rezultacie przedstawiona prognoza wydatków obejmuje nie tylko koszty wynikające z wnioskowanego rozszerzenia programu o leczenie okołooperacyjne, lecz także koszty odpowiadające leczeniu w kolejnych liniach, które są już objęte aktualną refundacją.

Biorąc powyższe pod uwagę, podstawowy wariant BIA powinien zawierać jednoznacznie wyodrębnione prognozy wydatków związane wyłącznie z wnioskowanym rozszerzeniem programu lekowego tj. leczeniem okołooperacyjnym.

Odpowiedź:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce powinna możliwie wszechstronnie ocenić konsekwencje decyzji dotyczącej finansowania rozważanej technologii medycznej ze środków publicznych. [...] Ocena całkowitej inkrementalnej zmiany nakładów powinna uwzględniać [...] zmniejszenie nakładów związanych ze zmniejszonym stosowaniem dotychczasowych technologii w przypadku przejścia na ocenianą technologię; zmniejszenie kosztów związanych z oszczędnościami w zakresie innych świadczeń (np. redukcją hospitalizacji).”

Prognozy wydatków związane wyłącznie z wnioskowanym rozszerzeniem programu lekowego (tj. leczeniem okołooperacyjnym) bez uwzględnienia przyszłych kosztów innych świadczeń (w tym oszczędności wynikających z braku konieczności lub opóźnienia stosowania kolejnych linii leczenia) w ramach analizowanego horyzontu czasowego, wynikających z konsekwencji podjętej decyzji terapeutycznej są zbytnim uproszczeniem analizy, niezgodnym z wytycznymi AOTMiT 2016. Zastosowane w modelu podejście najlepiej odzwierciedla rzeczywiste koszty, jakie poniesie NFZ w przypadku decyzji o wspomaganiu leczenia okołooperacyjnego za pomocą immunoterapii (scenariusz nowy) i jej braku (scenariusz istniejący). Dlatego ograniczenie horyzontu czasowego do 15 cykli jest podejściem niepełnym i ogranicza wnioskowanie.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników analizy podstawowej z wyszczególnieniem wydatków na leczenie okołooperacyjne i kolejne linie leczenia w analizowanym horyzoncie.

Tab. 8. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego.

Kategoria kosztów	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY				
PEM+SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN	0	0	0	0
pembrolizumab	0	0	0	0
SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN				
PEM+SoC - kolejne linie leczenia*, PLN	0	0	0	0
SoC - kolejne linie leczenia*, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
SCENARIUSZ NOWY				
PEM+SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN				
pembrolizumab				
SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN				
PEM+SoC - kolejne linie leczenia*, PLN				
SoC - kolejne linie leczenia*, PLN				
Koszty całkowite, PLN				
RÓŻNICA				
PEM+SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN				
pembrolizumab				
SoC - leczenie okołooperacyjne, PLN				
PEM+SoC - kolejne linie leczenia*, PLN				
SoC - kolejne linie leczenia*, PLN				
Koszty całkowite, PLN			34 931 483	104 750 777

* kolejne linie leczenia po leczeniu okołooperacyjnym obejmują terapie stosowane w stanie L/SR (rozd. 3.6.6 BIA Keytruda) i IRP (rozd. 3.6.7 BIA Keytruda) oraz zużycie zasobów w tych stanach (rozd. 3.6.8 BIA Keytruda), jak również opiekę paliatywną (rozd. 3.6.10 BIA Keytruda).

Dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie uwzględniono kosztów kolejnych linii leczenia -

Tab. 9. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS, cz. 2.

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
BC	████████	█	████████	█
Brak uwzględnienia kolejnych linii leczenia	████████	████	████████	████

Tab. 10. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS, cz. 2.

Nazwa scenariusza	I rok	Różnica	II rok	Różnica
BC	34 931 483	-	104 750 777	-
Brak uwzględnienia kolejnych linii leczenia	████████	████	████████	████

4 Źródła informacji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Odpowiedź:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis tabel

	8
Tab. 2. Odsetek pacjentów przebywających w stanie bez zdarzeń w poszczególnych grupach i punktach czasowych w modelu ekonomicznym (AE Keytruda).	10
Tab. 3. Scenariuszowa analiza wrażliwości - zakresy zmienności wraz z uzasadnieniem. ..	13
Tab. 4. Jednokierunkowa analiza wrażliwości - zakresy zmienności wraz z uzasadnieniem.	14
Tab. 5. Dane wejściowe do PSA (populacja CPS ≥ 1).....	15
Tab. 6. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS, cz. 1.	19
Tab. 7. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS, cz. 1.	19
Tab. 8. Zestawienie wyników analizy dla wariantu podstawowego.	21
Tab. 9. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie z RSS, cz. 2.	22
Tab. 10. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości w wariancie bez RSS, cz. 2.	22

