



**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)”**

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie 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)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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)".*

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 melaninę, 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.*
- *Ocena obejmuje rozszerzenie obecnie refundowanego zakresu terapii adjuwantowej czerniaka (stadium III i IV) o chorych w stadium zaawansowania czerniaka IIB-IIC po całkowitej resekcji.*

Dowody naukowe

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

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 i różnice wynosiły od 2,2% w 6 miesiącu do 12,8% w 36 miesiącu.

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 i różnice wynosiły od 2,4% w 6 miesiącu do 9,7% w 36 miesiącu.

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.

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.

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) (...).”;
- w ASCO 2023 znajduje się zalecenie „Terapia adjuwantowa 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 adjuwantowego leczenia pembrolizumabem w celu zwiększenia ryzyka/korzyści dla pacjenta i optymalizacji miejscowej/regionalnej kontroli choroby.

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.

Problem ekonomiczny

W przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, PEMBR będzie refundowany w ramach istniejącego programu lekowego. Jego finansowanie ma się odbywać w ramach istniejącej grupy limitowej: „1143.0, Pembrolizumab”.

Wnioskowana technologia wiąże się z istotnym wzrostem wydatków płatnika w części dotyczącej budżetu na refundację leków w programach lekowych. W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego na leczenie populacji docelowej wynosić [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]

Główne argumenty decyzji

- Wnioskowana technologia oparta jest o jedno badanie - KEYNOTE-716, które nie dysponuje jeszcze wynikami z zakresu przeżycia całkowitego.
- Brak publikacji dotyczących efektywności praktycznej pembrolizumabu stosowanego we wnioskowanej populacji pacjentów, przez co brak jest odniesienia wyników z badań klinicznych do rzeczywistej praktyki klinicznej.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej 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)«”; 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 2022r., 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.).