



Rekomendacja nr 16/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 23 kwietnia 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Wyniki analiz klinicznej i efektywności kosztowej, przeprowadzonych dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania wskazują, że leczenie ipilimumabem jest terapią droższą, jednakże są dowody o jej wyższej efektywności klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia.

Stosowanie ipilimumabu związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, jednak korzyści wynikające ze stosowania terapii zdają się przewyższać ryzyka występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrażające życiu.

Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.



Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczówce i naczyniach oka. Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowie lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu.

Biorąc pod uwagę fakt, iż najczęściej występującą lokalizacją czerniaka jest skóra (90% wszystkich zachorowań) w dalszej części dokumentu skoncentrowano się w głównej mierze na tej postaci choroby.

Czynniki prowadzące do mutagenezy melanocytów nie są do końca poznane. Wskazuje się na ważną rolę promieniowania ultrafioletowego, które powoduje uszkodzenia DNA, a także nasila wydzielanie czynników wzrostowych przez komórki skóry i osłabia mechanizmy obronne skóry. Ponadto promieniowanie UV wraz z wolnymi rodnikami sprzyja powstawaniu utlenionej melaniczki, która poza uszkodzeniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne.

Ponad połowa czerniaków (60%) rozwija się w skórze niezmiętej. Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
- mała zawartość barwnika w skórze; fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi (melanina w skórze wykazuje działanie fotoochronne powodując rozproszenie oraz absorpcję energii UV);
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania)
- znamiona melanocytowe;
- skóra pergaminowa (ang. *xeroderma pigmentosum*);
- albinizm;
- ciężkie oparzenia słoneczne w dzieciństwie lub młodości;
- immunosupresja (np. po przeszczepianiu narządów) - 3-krotne zwiększenie ryzyka zachorowania;
- występowanie czerniaka skóry w rodzinie – zwiększenie ryzyka zachorowania od 3 do 70 razy w zależności od liczby spokrewnionych chorych, w przypadku rodzinnego syndromu znamion atypowych i czerniaka ryzyko zachorowania sięga 100%.

Do zmian, na podłożu których może rozwinąć się czerniak należą:

- znamiona melanocytowe – powstają na skutek nieprawidłowości rozwojowych skóry w życiu płodowym, które mogą ujawniać się w różnym okresie życia. Do znamion melanocytowych należą: znamiona dysplastyczne (atypowe), melanocytowe wrodzone, łączące (brzeżne) oraz błękitne;
- plamy barwnikowe (bardzo rzadko).

Do czynników o niepewnej roli etiologicznej lub dotyczących niewielkiego odsetka chorych zaliczyć można: wpływ hormonów (egzo- i endogennych), dietę, spożywanie alkoholu, stosowanie farb do włosów, ekspozycję na światło lamp fluorescencyjnych, związany z zawodem kontakt z produktami ropopochodnymi lub innymi węglowodorami oraz urazy i promieniowanie gamma.

We wczesnej postaci czerniaka zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W zaawansowanej postaci zmiany są uwypuklone ponad poziom skóry, w części przypadków owrzodziały z surowiczo-krwistym wysiękiem na powierzchni.

W przebiegu naturalnym czerniak nacieka coraz głębsze warstwy skóry oraz daje przerzuty do skóry otaczającej oraz węzłów chłonnych. Kolejnym etapem jest przerzutowanie drogą naczyń chłonnych i krwionośnych do odległych tkanek i narządów. Stopień zaawansowania czerniaka I i II określa się

jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami.

W Polsce czerniak skóry jest stosunkowo rzadkim nowotworem (16 miejsce wśród wszystkich zachorowań u mężczyzn i 15 u kobiet). Niemniej jednak obserwowany jest systematyczny wzrost zachorowań wynoszący 2,6% rocznie dla mężczyzn i 4,4% dla kobiet. Według danych Centrum Onkologii w Warszawie w roku 2008 zarejestrowano ponad 2200 nowych przypadków czerniaka skóry, natomiast w roku 2009 liczba nowych przypadków przekroczyła 2500, co oznacza wzrost zachorowań o ponad 13% w ciągu roku.

Na czerniaka chorują zazwyczaj pacjenci młodzi lub w średnim wieku. Należy on do nowotworów o najwyższym współczynniku umieralności wśród młodych ludzi (w wieku 20–29 lat). Mediana wieku zachorowania na czerniaka skóry wynosi obecnie 51 lat i jest jednakowa dla obu płci.

Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok. 1100–1200 osób.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

Leczenie czerniaka jest uzależnione od stopnia zaawansowania choroby oraz wcześniej stosowanych terapii.

Postępowaniem z wyboru w przypadku czerniaka skóry o płytkim nacieku jest leczenie operacyjne – wycięcie zmiany wraz z odpowiednim marginesem. Zakres zabiegu chirurgicznego zależy od stopnia miejscowego zaawansowania zmiany, jej lokalizacji, a także stanu klinicznego węzłów chłonnych. Ze względu na korelację pomiędzy obecnością przerzutów w węzłach chłonnych, a czasem przeżycia pacjenta podczas zabiegu chirurgicznego dokonuje się także biopsji węzła chłonnego. Wskazaniem do wykonania biopsji węzłów chłonnych są ponadto pacjenci, u których prawdopodobieństwo rozpoznania czerniaka jest wysokie, jak i osoby z podejrzanymi, atypowymi znamionami barwnikowymi.

W przypadku wznowy miejscowej zasadniczą metodą leczenia jest wycięcie chirurgiczne wraz z całą grupą regionalnych węzłów chłonnych, z zastosowaniem radioterapii pooperacyjnej. Po stwierdzeniu rozpoznania przerzutów in transit chory powinien być skierowany do specjalistycznego ośrodka w celu wdrożenia właściwego leczenia miejscowego i systemowego.

Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych stanowią najczęstszy typ nawrotu po prawidłowym leczeniu chirurgicznym ogniska pierwotnego. Potwierdzenia obecności przerzutów dokonuje się aspiracyjną punkcją cienkoigłową, a następnie chorych kieruje się do ośrodków onkologicznych, w których zostanie dobrana odpowiednia metoda chirurgiczna i ocena wskazań do leczenia wspomagającego.

W przypadku stwierdzenia przerzutów w węzle wartowniczym istnieje podejrzenie zajęcia przez nowotwór pozostałych węzłów chłonnych. Etapem leczenia w tym stadium jest wykonanie zabiegu limfadenektomii – usunięcia węzłów chłonnych danego obszaru. Możliwe jest następnie stosowanie radioterapii uzupełniającej. Prowadzone badania kliniczne nie wykazały korzyści z podawania interferonu α 2, jako leczenia uzupełniającego u chorych w tym stadium zaawansowania nowotworu.

Wykrywanie przerzutów czerniaka opiera się na wynikach badania przedmiotowego oraz podstawowych badań obrazowych (RTG, USG). Jeśli istnieje podejrzenie obecności przerzutów wykonuje się odpowiednie badania uzupełniające, tj. tomografię komputerową do oceny przerzutów do płuc, narządów mięszkowych lub rezonans magnetyczny przydatny w wykrywaniu przerzutów czerniaka do mózgu. W leczeniu zaawansowanego czerniaka z przerzutami odległymi leczenie chirurgiczne jest zalecane jedynie w przypadku, kiedy spełnione są następujące warunki: przerzuty dotyczą jednego narządu, na podstawie badań obrazowych uznaje się je za operacyjne, pojawiły się po ponad roku od zakończenia leczenia radykalnego, stan chorego jest dobry oraz spodziewane przeżycie wynosi ponad 3 miesiące. Leczenie ogólnoustrojowe zaawansowanego czerniaka opiera się na lekach alkilujących: dakarbazynie (DTIC) oraz karmustynie (BCUN). Chemioterapia z użyciem cytostatyku (głównie dakarbazyny) pozostaje standardowym sposobem leczenia czerniaka przerzutowego od wielu lat.

Pomimo, iż uzyskiwane dzięki terapii skojarzonej wyniki dotyczące stopnia odpowiedzi są lepsze, terapie wielolekowe są bardziej toksyczne niż monoterapia, nie wydłużając przy tym przeżycia całkowitego. Politerapia stosowana jest w pierwszym rzucie leczenia czerniaka u pacjentów młodych, w lepszym stanie ogólnym. Ponadto tego rodzaju leczeniem można w niektórych, rzadkich przypadkach, próbować zmniejszyć wielkość guza, co pozwoliłoby na przeprowadzenie zabiegu chirurgicznego (chemioterapia indukcyjna).

Polska Unia Onkologii (PUO) (w osobach: Paweł Murawa, Krzysztof Herman, Jan Bręborowicz, Dawid Murawa) w dokumencie „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2009 określiła algorytm postępowania w czerniaku skóry.

Włodzimierz Ruka (i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”; Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 20–32) określił zasady leczenia chirurgicznego u chorych na czerniaki, jako postępowanie z wyboru. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie nie zaleca się leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym i powinno się je stosować jedynie w ramach badań klinicznych, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane.

Odnalezione polskie wytyczne z 2009 r. nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry. Preparat Yervoy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej w lipcu 2011 roku.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) jest przeciwciałem monoklonalnym wykazującym działanie przeciwnowotworowe.

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadząc do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorem są limfocyty T.

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

Zalecany schemat indukcji produktem Yervoy to dawka 3 mg/kg masy ciała podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki. Pacjentom należy podać cały kurs indukcji (4 dawki), jeśli tolerują leczenie, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększenia zmian już istniejących.

Wskazania zarejestrowane: YERVOY jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Wskazania, których dotyczy wnioski MZ: podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2011 roku znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 ipilimumab w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Efektywność kliniczna

W celu określenia efektywności klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne w bazach informacji medycznych. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z aktualnie stosowanymi schematami terapeutycznymi. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu ze szczepionką gp100. Szczepionka gp100 jest substancją o niewielkiej skuteczności zarówno w monoterapii jak i w terapii łączonej, gdzie wykazała możliwość wzmacniania efektywności innej substancji immunostymulującej IL-2. Wybór, jako interwencji alternatywnej dla ipilimumabu, szczepionki białkowej gp100, która nie została jeszcze zarejestrowana, uzasadniono brakiem standardowej terapii w leczeniu pacjentów z czerniakiem zaawansowanym. Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny uznali, że wyniki dotyczące przeżycia całkowitego uzyskane przez pacjentów otrzymujących szczepionkę gp100 wydają się nie różnić od udokumentowanych literaturowo wyników uzyskanych przez pacjentów otrzymujących powszechnie stosowane metody leczenia (na podstawie metaanalizy *Korn 2008*, gdzie wskazano, że skuteczność wszystkich opcji terapeutycznych nie różni się w sposób statystycznie istotny w odniesieniu do punktu końcowego: przeżycie jednoroczne wynoszące 25% (524/2075 pacjentów, przy czym metaanaliza Korn nie jest przeglądem systematycznym zgodnym w rozumieniu z kryteriami Cook'a.)).

Do badania *Hodi 2010* włączono ogółem 676 pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania. Zostali oni losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych w stosunku 3:1:1, otrzymujących odpowiednio: ipilimumab oraz szczepionkę gp100 (403 pacjentów), ipilimumab plus placebo (137 pacjentów) oraz szczepionkę gp100 plus placebo (136 pacjentów).

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do przeżycia całkowitego (mediana przeżycia całkowitego 10,1 miesiąca dla grupy ipilimumabu vs 6,4 dla grupy szczepionki, (HR(95%CI)=0,66 (0,51; 0,87))), przeżycia do progresji, 12- oraz 18-miesięcznego przeżycia (mediana odpowiednio 63 vs 35 oraz 46 vs 22 miesiące na korzyść ipilimumabu, NNT wyniosło odpowiednio 5 oraz 6), częściowej odpowiedzi na leczenie (mediana 13 vs 2 miesiące na korzyść ipilimumabu, NNT=13) oraz progresji choroby (mediana dla ipilimumabu 70 vs 89 miesięcy, NNT=7). Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).

Interpretacja wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów jest ograniczona faktem, iż dane dotyczące HRQoL były gromadzone jedynie dla 12-tygodniowego okresu indukcji. Zatem nie ma możliwości określenia wpływu ipilimumabu na jakość życia w długim okresie obserwacji.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi w zakresie jakości życia pacjentów świadczy o porównywalnym wpływie na QoL ipilimumabu oraz szczepionki gp100.

Inne odnalezione informacje

W raporcie "Assessment Report for Yervoy (ipilimumab)" z 19 maja 2011 European Medicines Agency uwzględniono jedno badanie III fazy (*Hodi 2010*) oraz dodatkowo badania I lub II, fazy jako dowody naukowe pomocnicze. Dodatkowo uwzględniono również wyniki badania III fazy (CA184024) porównującego przeżycie całkowite u pacjentów leczonych dakarbazyną w połączeniu z ipilimumabem w dawce 10mg/kg w porównaniu do leczonych dakarbazyną w monoterapii.

Wyniki badania III fazy (CA184024) wśród pacjentów z czerniakiem leczonych dakarbazyną w monoterapii w porównaniu do leczenia skojarzonego dakarbazyną i ipilimumabem wskazują, że zastosowanie leczenia skojarzonego związane jest z przeżyciem całkowitym wynoszącym 11,2 miesiąca, natomiast leczenie dakarbazyną w monoterapii z OS wynoszącym 9,1 miesiąca (HR= 0,716; p=0,0009). Wyniki badania CA184024 potwierdzają wyniki badania *Hodi 2010*.

W oparciu o wyniki dostępnych badań II fazy nie można jednoznacznie określić, czy dawka ipilimumabu równa 3mg/kg zastosowana w badaniu *Hodi 2010* jest dawką optymalną we wskazanej grupie pacjentów. Ze względu na różnice w badaniach *Hodi 2010* oraz CA184024 dotyczące linii

leczenia oraz leków stosowanych w skojarzeniu nie można porównać wyników dla dawki 3mg/kg oraz 10mg/kg ipilimumabu.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Hodi 2010 analizę ITT zachowano jedynie w ocenie skuteczności, natomiast ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku. Nie zachowanie analizy zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ITT) może skutkować zaburzeniem procesu randomizacji, a tym samym nierównomiernym rozłożeniem czynników zakłócających (tj. wiek, stopień zaawansowania choroby, płeć etc.), co w efekcie może prowadzić do prze- lub niedoszacowania otrzymanych wyników.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki gp100 w porównaniu do ipilimumabu w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych: biegunka; działania niepożądane dermatologiczne; świąd; wysypka; działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, także stopień 3; biegunka o podłożu immunologicznym; działania niepożądane endokryne.

W badaniu Hodi 2010 zaobserwowano ogółem 14 zgonów (2,2%), które według badaczy związane były z zastosowanym leczeniem (8 w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z szczepionką gp100, 4 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii oraz 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii).

Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego, stosowanie produktu leczniczego Yervoy związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Yervoy. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z produktem Yervoy. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie są bardzo istotne dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu.

FDA wdrożyła strategię oceny i minimalizacji ryzyka związanego z preparatem Yervoy. Podmiot odpowiedzialny przygotował strategię oceny i minimalizacji ryzyka REMS (Risk Evaluation And Mitigation Strategy), której celem jest informowanie pracowników służby zdrowia o poważnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem preparatu Yervoy, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia, włączając ryzyko ciężkich i śmiertelnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, tj. zapalenia jelit pochodzenia immunologicznego (w tym perforacji przewodu pokarmowego), zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (w tym niewydolność wątroby), działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry (w tym toksyczna nekroliza naskórka). Strategia została zatwierdzona przez FDA dnia 24 marca 2011 roku.

W wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny wyszukiwania publikacji odnaleziono trzy badania randomizowane II fazy (*Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010*), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w terapii czerniaka zaawansowanego. Odnalezione badania nie spełniały kryteriów włączenia do analizy głównej (nieadekwatna dawka, wskazanie niezgodne z rejestracyjnym – *Weber 2009, Hersh 2010*; brak aktywnego komparatora w badaniu – *Wolchok 2010*), jednakże ze względu na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

W badaniu *Hersh 2010* u 81% włączonych pacjentów odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem. W grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii działania niepożądane w stopniu ≥ 3 dotyczyły 12,8% pacjentów. W badaniu *Weber 2009* natomiast

działania niepożądane związane z leczeniem dotyczyły ponad 90% pacjentów ogółem, większość z tych działań miała podłoże immunologiczne. W badaniu *Wolchok 2010* bezpieczeństwo stosowanej opcji terapeutycznej analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 214 pacjentów). Informacje dotyczące działań niepożądanych zbierano przez okres leczenia oraz w czasie do 70 dni po przyjęciu ostatniej dawki leku.

W badaniu *Weber 2009* w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii (N=57) poważne działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 48 chorych (84%), poważne działania niepożądane żołądkowo- jelitowe wystąpiły u 26 chorych (46%), poważne działania niepożądane hepatologiczne u 8 chorych (14%), poważne działania niepożądane endokrynne u 6 chorych (11%), poważne działania niepożądane skórne u 39 chorych (68%), a inne poważne działania niepożądane u 2 chorych (4%).

W badaniu *Hersh 2010* w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii (N=39) działania niepożądane 3/4 stopnia wystąpiły ogółem u 5 (12,8%), a wysypka o stopniu 3/4 u jednego pacjenta (2,6%). Pozostałe działania niepożądane (nudności, zmęczenie, dreszcze, świąd, anoreksja, biegunka, gorączka) występowały w stopniu 1/2. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 21 chorych (53,8%) w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii.

W badaniu *Wolchok 2010* poważne działania niepożądane wystąpiły u 26 pacjentów (36%) otrzymujących ipilimumab w dawce 0,3mg/kg, 35 pacjentów (49,3%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3mg/kg oraz 38 pacjentów (53,5%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10mg/kg. Natomiast poważne działania niepożądane związane z podawanym lekiem wystąpiły u 6 pacjentów (8,3%) otrzymujących ipilimumab w dawce 0,3mg/kg, 13 pacjentów (18,3%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3mg/kg oraz 19 pacjentów (26,8%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10mg/kg. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem należy zaliczyć: biegunkę, nudności, wymioty, gorączkę, wysypkę, zmęczenie oraz zapalenie jelita grubego. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 19 pacjentów (26,4%) otrzymujących ipilimumab w dawce 0,3mg/kg, 46 pacjentów (64,9%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3mg/kg oraz 50 pacjentów (70,4%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10mg/kg.

Ponadto w wyniku przeprowadzonego przez autorów analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny wyszukiwania publikacji odnaleziono 5 badań bez randomizacji (*Maker 2006, Weber 2008, Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011,*), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w terapii czerniaka zaawansowanego.

U pacjentów włączonych do badania *Maker 2006* zarejestrowano łącznie 41 przypadków działań niepożądanych związanych z zaburzeniami układu immunologicznego (w tym: łysienie plackowate, zapalenie tęczówki/spojówki, artretyzm, zapalenie jelita grubego/biegunkę, zapalenie skóry, zapalenie przysadki, hipopigmentację, wzrost poziomu aminotranferaz, niedoczynność tarczycy, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek). 19 z nich było w stopniu nasilenia 3 lub 4 (16 pacjentów), natomiast 22 wykazywało 1 lub 2 stopień nasilenia (16 pacjentów).

W badaniu *Weber 2008* u 86% pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowanym lekiem. Najczęściej rejestrowano wysypkę oraz zmęczenie w stopniu nasilenia 1 lub 2. Działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 raportowało łącznie u ok. 19% pacjentów włączonych do badania *Weber 2008*. Najczęściej była to biegunka oraz zapalenie jelita grubego.

Przynajmniej jedno działanie niepożądane związane z układem immunologicznym, w stopniu 3-4 zarejestrowano łącznie u 29% pacjentów badania *Ku 2010* (w tym: niewydolność nadnerczy, anemia, zapalenie jelita grubego, splątanie, odwodnienie, biegunka, duszność, zmęczenie, wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej, wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej, wzrost poziomu bilirubiny, wzrost poziomu lipazy, infekcje, leukopenia, limfopenia, nudności/wymioty, neutropenia, ból, wysypka, zakrzepica, trombocytopenia).

U 84% pacjentów włączonych do badania *O'Day 2010* wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem, przy czym w przypadku 28% pacjentów były to działania niepożądane w stopniu 3 lub 4. Najczęściej raportowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym. Zarejestrowano je u ponad 70% pacjentów.

W badaniu *DiGiacomo 2011* do najczęściej występujących działań niepożądanych należy zaliczyć: astenię, biegunkę, gorączkę, ból, świąd, wysypkę. W trakcie leczenia podtrzymującego zarejestrowano pojedyncze przypadki astenii, biegunki, kaszlu, świądu, niedoczynności tarczycy, dysfagii i wysypki. Większość objawów występowała w 1 lub 2 stopniu nasilenia.

Ponadto analiza przypadków klinicznych wykazała, iż poza przedstawionymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi podczas stosowania ipilimumabu mogą wystąpić: neuropatia jelit, sarkoidoza, zapalenie wielomięśniowe autoimmunologiczne zespół Schwartza-Barttera, toczeniowe zapalenie nerek.

Wszystkie przedstawione w publikacjach dotyczących przypadków klinicznych działania niepożądane były możliwe do wyleczenia za pomocą standardowego postępowania zalecanego w leczeniu poszczególnych schorzeń.

Efektywność kosztowa

Analiza przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny dotyczy stworzenia dla ipilimumabu terapeutycznego programu zdrowotnego. Przedmiotem zlecenia jest natomiast usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonanie zmiany sposobu finansowania ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ dla horyzontu 20-letniego.

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów wskazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia (PC; paklitaksel+karboplatyna, CVD: cisplatyna+winblastyna+dakarbazylna oraz DCCT: dakarbazylna+cisplatyna+karmustyna+tamoksyfen).

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii skojarzonej paklitaksel + karboplatyna leczeniem za pomocą ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ wynosi ■■■ PLN. W porównaniu do terapii skojarzonej cisplatyna + winblastyna + dakarbazylna, koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia CVD ipilimumabem oszacowano na ■■■ PLN. Koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia pacjentów z czerniakiem schematem terapii DCCT przez terapię ipilimumabem oszacowano na ■■■ PLN.

Wyniki analizy koszty-użyteczność, przeprowadzonej dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii skojarzonej PC ipilimumabem wynosi ■■■ PLN. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii CVD leczeniem za pomocą ipilimumabu oszacowano na ■■■ PLN. Natomiast zastąpienie terapii DCCT ipilimumabem pociąga za sobą koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie ■■■ PLN.

Zdaniem analityków Agencji dla przeprowadzenia szacowań w analizie efektywności i użyteczności kosztów stosowania ipilimumabu, w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia w horyzoncie 20 letnim, właściwszą metodą jest szacowanie przy pomocy rozkładu logarytmiczno-normalnego.

Z przeprowadzonych przez Agencję analiz efektywności kosztów wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii skojarzonej PC leczeniem za pomocą ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ wynosi ■■■ PLN. W porównaniu do terapii skojarzonej CVD, koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia CVD ipilimumabem oszacowano na ■■■ PLN. Koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia pacjentów z czerniakiem schematem terapii DCCT przez terapię ipilimumabem oszacowano na kwotę ■■■ PLN.

Przeprowadzone analizy użyteczności kosztów wskazują, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii skojarzonej PC ipilimumabem wynosi ■■■ PLN. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii CVD leczeniem za pomocą

ipilimumabu oszacowano na ■■■ PLN. Natomiast zastąpienie terapii DCCT ipilimumabem pociąga za sobą koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie ■■■ PLN.

Wpływ na budżet płatnika

Liczebności populacji określona szacunkowo przez trzech z pięciu zapytanych ekspertów określona została na poziomie około 200-250 osób, jeden z ekspertów ocenia ją na 300 i jeden na 500 osób.

Liczebność populacji, pochodząca z analizy wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny, została ustalona na poziomie 263 osób w roku 2012 oraz 271 osób w roku 2013.

Porównano scenariusze: istniejący – zakładający brak refundacji ipilimumabu, oraz nowy – w którym ipilimumab w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

W przypadku wprowadzenia refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka zwiększyłyby się o ■■■ PLN w pierwszym roku, ■■■ PLN w drugim roku refundacji.

Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących finansowania ipilimumabu w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych.

Nie można określić, ile wniosków zostało złożonych odnośnie finansowania ocenianej technologii, ani ile zgód na przeprowadzenie terapii zostało wydanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

National Comprehensive Cancer Network (2011) w wytycznych leczenia czerniaka w IV stadium bez przerzutów do mózgu zalecają leczenie systemowe, które zawiera: udział w badaniach klinicznych (zalecane); ipilimumab; dakarbazynę; temozolomid; wysokie dawki interleukiny-2; dakarbazynę lub temozolomid – podstawowy schemat chemioterapii/biochemioterapii (zawierającej cisplatinę i winblastynę z lub bez IL-2, interferon alfa); paklitaxel; paklitaxel/cisplatylna; paklitaxel/karboplatyna.

European Society for Medical Oncology (2009) w wytycznych wskazuje, że terapia paliatywna w zaawansowanym stadium choroby z wieloma przerzutami do różnych regionów anatomicznych, początkowo wykorzystuje dobrze tolerowane w monoterapii dakarbazynę lub temozolomid. Jak każde leczenie systemowe, nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia, lecz służy tylko łagodzeniu objawów. Pacjenci, którzy nie mogą być leczeni chemioterapią ze względu na jej wysoką toksyczność powinni być włączeni do badań klinicznych.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W Szkocji obecnie prowadzona jest ocena ipilimumabu. Zgodnie z informacją Scottish Medicines Consortium rekomendacja ma być dostępna po dniu 14 maja 2012 r.

Brytyjski NICE jest obecnie w trakcie oceny ipilimumabu. W trakcie oceny NICE wykorzystuje raport „Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma” dostarczony przez Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG), którego autorzy zwracają uwagę, że ipilimumab wpływa na przeżycie całkowite u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem wcześniej leczonych. Podkreśla się również nietypowy profil działań niepożądanych po zastosowaniu ipilimumabu. Autorzy analizy zwrócili również uwagę na możliwość przeszacowania zysków efektów zdrowotnych w analizie ekonomicznej przez co wartość ICER może być nieodpowiednia. Potwierdzono słuszność przeprowadzenia badania klinicznego porównującego dawkę 3mg/kg z dawką 10 mg/kg w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu u chorych z zaawansowanym czerniakiem.

Francuski HAS (Haute Autorité de Santé) w opinii z dnia 14 grudnia 2011 pozytywnie rekomenduje Yervoy w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych, w dawce 5 mg/ml. W związku z trwającymi badaniami, po wprowadzeniu leku do obrotu, Komisja Przejrzystości przeprowadzi ponowną ocenę za rok.

Według publikacji Prescrire (2012) u chorych z przerzutami czerniaka, którzy byli wcześniej leczeni, badania porównawcze wykazały wzrost o kilka miesięcy mediany całkowitego czasu przeżycia u chorych leczonych ipilimumabem, ale związane z jego stosowaniem poważne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego mogą stanowić poważne pogorszenie jakości przeżycia. Zastosowanie ipilimumabu powinno być rozpatrywane w kontekście badań klinicznych w celu lepszej oceny ryzyka i korzyści, a także określenia optymalnej dawki leku.

Finansowanie ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny przedstawił pismo, w którym wskazuje, że preparat Yervoy® (ipilimumab) jest finansowany ze środków publicznych w następujących krajach: Austria, Dania, Finlandia, Niemcy, Luksemburg, Norwegia, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania. We wszystkich tych krajach produkt refundowany jest w 100%.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2009 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni” na podstawie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 23/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 23/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-27/2011. Podanie *ipilimumabu* w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.