



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Podanie *ipilimumabu* w leczeniu  
zaawansowanego czerniaka  
(nieoperacyjnego lub z przerzutami) u  
dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni**  
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-27/2011

Warszawa, kwiecień 2012

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM : [REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są pogrubione.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT/Prezesa AOTM opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano Deklaracji Konflikty Interesów:

[REDACTED]

Zastosowane skróty:

**ASCO** – American Society of Clinical Oncology

**BOLD** – Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC)

**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CVD** – Cisplatyna (Cis, CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)

**DCCT** – Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (Cis, CDDP) + karmustyna (BCUN) + tamoksyfen (TAM)

**ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group

**IL-2** – interleukina-2

**IPI** – ipilimumab

**irARs** – działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

**MDX010-20** – badanie Hodi 2010

**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network

**OS** – overall survival, przeżycie całkowite

**OUN** – Ośrodkowy Układ Nerwowy

**PC** – Paklitaksel (PXL) + karboplatyna (CPL)

**PSUR** – Periodic Safety Update Report

**REMS** – Risk Evaluation And Mitigation Strategy, strategia oceny i minimalizacji ryzyka

**RMP** – Risk Management Plan, plan zarządzania ryzykiem

**Rozporządzenie** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

**TPZ** – Terapeutyczny Program Zdrowotny

**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

## Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku .....	6
2. Problem decyzyjny .....	9
2.1. Problem zdrowotny.....	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	12
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	13
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	13
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych .....	13
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory .....	15
2.3.1. Interwencje .....	15
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne.....	17
2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane.....	17
2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski .....	17
2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	17
2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną. ....	18
2.3.2. Komparatory .....	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami.....	18
2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję.....	19
2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce.....	20
2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce .....	21
2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniami w Polsce .....	21
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną .....	23
3. Opinie ekspertów.....	24
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	29
4.1. Rekomendacje kliniczne .....	29
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	31
5. Finansowanie ze środków publicznych .....	33
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	33
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	33
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	34
6.1. Analiza kliniczna.....	34
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej.....	34
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	37

---

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej .....	38
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna .....	38
6.1.3.1.1. Informacje z raportu .....	38
6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje .....	39
6.1.3.2. Bezpieczeństwo .....	41
6.1.3.2.1. Informacje z raportu .....	41
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje .....	45
6.2. Analiza ekonomiczna .....	56
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej.....	57
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	59
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	59
6.2.3.1. Informacje z raportu .....	59
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	69
6.3.1. Metodologia oceny .....	69
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM .....	69
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia .....	70
6.3.3.1. Informacje z raportu .....	70
6.3.3.2. Informacje z innych źródeł.....	73
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	73
7. Podsumowanie .....	75
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	75
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	75
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	80
8. Załączniki.....	85

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-12-06 MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12-06-30

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

---

Narodowy Fundusz Zdrowia

---

*Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia*

nie dotyczy

---

*Data sporządzenia wniosku*

nie dotyczy

---

*Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku*

nie dotyczy

---

*Wnioskowana technologia medyczna:*

ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>)

---

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):*

leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni

---

*Wnioskodawca (pierwotny):*

Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia

---

*Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:*

Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

---

---

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Cisplatinum

EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Cisplatin –Ebewe  
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Cisplatin Teva  
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Cisplatinum Accord  
PHARMACIA ITALIA S.P.A./ Platamine  
PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO)/ Platidiam 10

Vinblastini sulfas

GEDEON RICHTER LTD./ Vinblastin  
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Vinblastin Teva

Dacarbazinum

TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Dacarbazin Teva

Tamoxifeni citras

ASTRAZENECA UK LTD/ Nolvadex  
LEIRAS OY/ Tamofen  
EGIS PHARMACEUTICALIS LTD./ Tamoxifen  
VIPHARM S.A./ Tamoxifen  
NORTON HEALTHCARE LTD/ Tamoxifen  
SANDOZ GMBH/ Tamoxifen 10 Hexal  
HEXAL POLSKA SP. Z O.O./ Tamoxifen 30 Hexal

Tamoxifen

EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Tamoxifen EBEWE 10  
SANDOZ GMBH/ Tamoxifen Sandoz (20 Hexal)

Paclitaxelum

ABRAXIS BIOSCIENCE LIMITED/ Abraxane  
EGIS PHARMACEUTICALIS PLC/ Egilitax (Pacline)  
GEDEON RICHTER PLC./ Eucol  
MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH/ Paclimedac  
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Paclitaxel –Ebewe  
FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O./ Paclitaxel –Kabi  
DR SCHLICHTIGER GMBH/ Paclitaxel Dr Schlichtiger  
LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O./ Paclitaxel Lefarm  
MAYNE PHARMA PLC./ Paclitaxel Mayne 6 LZ  
WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A./ Paclitaxel WZF  
RATIOPHARM GMBH/ Paclitaxel-ratiopharm  
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Paclitaxelum Accord  
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Paclitaxelum Pliva  
HOSPIRA UK LIMITED/ Paclitaxin  
NORTON HEALTHCARE LTD/ Paxene  
ACTAVIS GROUP PTC EHF/ Sindaxel

Carboplatinum

MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH/ Carbomedac  
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Carboplatin Accord  
ACTAVIS GROUP PTC EHF/ Carboplatin Actavis  
BMM PHARMA AB/ Carboplatin BMM Pharma  
PFIZER EUROPE MA EEIG/ Carboplatin Pfizer  
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Carboplatin Teva 10mg/ml  
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Carboplatin-Ebewe  
PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO)/ Cycloplatin 150

Źródło: Informator o lekach, strona internetowa MZ, <http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search>



## 2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2011 roku znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31e ust.2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych **w ramach programu chemioterapii niestandardowej** lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: ipilimumab w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. Zlecenie MZ związane było z wnioskiem Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zawartym w piśmie NFZ/CF/DGL/2011/073/0310/W/29019/JSA.

W dniu 12 stycznia 2012 r. zwrócono się do NFZ z prośbą (pismo znak: AOTM-OT-431-17(3)/JC/2011) o udostępnienie następujących danych dotyczących finansowania ww. technologii medycznej za lata 2009-2011, w podziale na poszczególne wskazania wg ICD-10, w których dany lek był sfinansowany w ramach chemioterapii niestandardowej:

- liczba wniosków (unikalne nr PESEL)
- liczba zgód (unikalne nr PESEL)
- całkowitej liczby pacjentów leczonych (unikalne nr PESEL)
- zaakceptowanych kosztów refundacji ww. substancji czynnych (zgody)
- rzeczywiście poniesionych kosztów refundacji ww. substancji czynnych.

Pomimo powtórnych prób z dnia 20 lutego 2012 (pismo znak: AOTM-OT-431-17(5)/JC/2011) oraz z dnia 30 marca 2012 r. (pismo znak: AOTM-OT-431-17(10)/KSE/2011) nie otrzymano wskazanych danych. W dniu 12 kwietnia 2012 r. otrzymano odpowiedź od NFZ (pismo znak: NFZ/CF/DGL/2012/073/0131/W/09215/TC z dnia 11.04.2012 r.) wskazującą, iż w celu udostępnienia powyższych danych AOTM powinna wystąpić do Ministra Zdrowia.

W dniu 12 stycznia 2012 r. wystąpiono również do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie analiz HTA dotyczących ocenianej technologii (pismo znak: AOTM-OT-431-27(5)/SZ/2011). W dniu 2 lutego 2012 r. przekazano do AOTM następujące analizy:

- „Ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii- analiza problemu decyzyjnego”, [REDAKOWANE]
- „Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy®) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii”, [REDAKOWANE]
- „Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”, [REDAKOWANE]
- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem” [REDAKOWANE]

Podmiot odpowiedzialny poinformował również, iż złożony zostanie w Ministerstwie Zdrowia wniosek dotyczący programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka preparatem Yervoy (ipilimumab). Ponadto w dniu 5 kwietnia 2012 r. podmiot odpowiedzialny, firma Bristol- Myers Squibb, wystosowała pismo do MZ z prośbą o pilne przekazanie zlecenia do AOTM o ocenę leku pod kątem finansowania w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka. Jednakże do dnia 16 kwietnia 2012 r. nie dotarło do AOTM zlecenie MZ dotyczące ww. programu lekowego.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4, AW-5, AW-6, AW-7, AW-8; AW-9, AW-10, AW-11, AW-12

## 2.1. Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów — komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce 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

Wśród nietypowych odmian czerniaka wymienia się:

- czerniaka błony śluzowej – 1–2% przypadków;
- czerniaka sromu i pochwy- 3–5% przypadków czerniaka u kobiet;
- czerniaka męskich narządów płciowych;
- czerniaka okolicy odbytu i odbytnicy >1% przypadków czerniaka;
- czerniaka łożyska paznokcia- 1–3% przypadków czerniaka;
- czerniaka okolicy podeszwy – częsta lokalizacja czerniaka u osób rasy innej niż biała;
- czerniaka powieki.

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 mutagenyzy 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 melaniny, która poza uszkodzaniem DNA hamuje apoptozę komórek zaburzając homeostazę. W pewnych przypadkach zmiany nowotworowe mogą mieć podłoże genetyczne.

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).

Ponad połowa czerniaków (60%) rozwija się w skórze niezmienionej.

Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solarium);
- 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 (8krotny 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 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.

### **Objawy podmiotowe i przedmiotowe**

Postaci kliniczne czerniaka skóry:

postać powierzchowna (ang. *superficial spreading melanoma*) 30–40% przypadków;

postać guzowata (ang. *nodular melanoma*) 50-60% przypadków;

czerniak z plamy soczewicowatej (ang. *lentigo malignant melanoma*) 5–10%;

czerniak powierzchni dłoniowej lub podeszwowej (ang. *acral lentiginous melanoma*) 5% przypadków;

czerniak pod paznokciowy (ang. *subungual melanoma*) 5% przypadków.

We wczesnej postaci zmiany są płaskie, niesymetryczne, o nieregularnych granicach ze zdrową skórą, wielobarwne. W zaawansowanej postaci zmiany są uwypuklone ponad poziom skóry, w części przypadków owrzodziałe 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.

### **Rozpoznanie i klasyfikacja stopnia zaawansowania czerniaka**

Stopień zaawansowania I i II określa się jako czerniak zlokalizowany, stopień zaawansowania III to lokalnie zaawansowany czerniak, natomiast IV stopień to czerniak z odległymi przerzutami.

Często w celu ustalenia dokładnego stopnia zaawansowania zmiany nowotworowej konieczne jest oprócz badania klinicznego i histopatologicznego zastosowanie uzupełniających technik obrazowych. Dokładniejszą ocenę zmiany barwnikowej *in situ* można dokonać dzięki dermatoskopii z zastosowaniem oleju immersyjnego. Technika mikroskopii epiluminescencyjnej umożliwia ocenę morfologiczną szeregu cech mogących ułatwić rozpoznanie *in vivo*.

Często stosowana jest dokumentacja fotograficzna zmian lub całej powierzchni skóry i porównywanie wykonanych zdjęć oraz zmian skórnych w kolejnych sekwencjach czasowych.

Sprawność ogólną oraz jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową ocenia się w oparciu m.in. o 5-punktową skalę sprawności ECOG wg Eastern Cooperative Oncology Group.

### **Leczenie**

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

#### **Leczenie ogniska pierwotnego**

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.

### **Leczenie wznów miejscowych i przerzutów in transit**

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.

### **Leczenie przerzutów do węzłów chłonnych**

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  $\alpha$ -2 jako leczenia uzupełniającego u chorych w tym stadium zaawansowania nowotworu.

### **Leczenie przerzutów odległych**

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 miękkich czy 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.

Niezadowolające wyniki uzyskiwane po zastosowaniu chemioterapii w postaci pojedynczych leków spowodowały w latach 80-tych opracowanie terapii czerniaka opierających się na leczeniu skojarzonym dakarbazyny z innymi lekami. Najpopularniejsze schematy wielolekowe to połączenie cisplatyny, winkrystyny i dakarbazyny (CVD, tzw. Dartmouth); bleomycyny, winkrystyny, lomustyny i dakarbazyny (BOLD) oraz dakarbazyny i paklitakselu.

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).

Źródło: AW-9

#### **2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia**

Tabela poniżej przedstawia skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

### Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Przedwczesny zgon	Niezdolność do samodzielnej egzystencji	Niezdolność do pracy	Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	Obniżenie jakości życia
[REDAKTOWANE]	X				X
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	X				
[REDAKTOWANE]				X	

\* Wszystkie wymienione sytuacje mogą stanowić następstwo złośliwego nowotworu w stadium zaawansowanym.

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17, AW-18

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tabela poniżej przedstawia istotność ocenianej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

#### Istotność ocenianej technologii wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
[REDAKTOWANE]			X	
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]				
[REDAKTOWANE]		X		
[REDAKTOWANE]		X		

\* Wykazano znaczące przedłużenie życia chorych na zaawansowane czerniaki, pierwsza terapia zarejestrowana do leczenia takich chorych od 20 lat.

\*\* Stosowanie ipilimumabu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka skóry lub błon śluzowych nie prowadzi do pełnego wyzdrowienia, a wpływ na jakość życia chorych nie jest udowodniona.

\*\*\* Ratuje życie przedłużając je.

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17, AW-18

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

## Stosowane obecnie w Polsce schematy chemioterapii w II linii leczenia czerniaka zaawansowanego wskazane przez eksperta medycznego [REDAKTOWANE]

Schemat chemioterapii
<b>PC:</b> Paklitaksel (PXL) + karboplatyna (CPL)
<b>CVD:</b> Cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
<b>DCCT:</b> Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CDDP) + karmustyna (BCUN) + tamoksyfen (TAM)
<b>BOLD:</b> Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC)

W analizie klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny wykorzystano badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii oraz **niezarejestrowanej** szczepionki białkowej 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.

Źródło: AW-9

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W zależności od populacji i położenia geograficznego rejestrowane są ponad 300-krotne różnice w odsetkach zachorowań na czerniaka skóry na świecie. Najwyższy współczynnik zachorowań stwierdzany jest w Australii (40 do 60 zachorowań rocznie/ 100 tys. mieszkańców), natomiast najniższy w Japonii (0,2/rok/100 tys. mieszkańców).

Odsetek nowych zachorowań na czerniaka skóry stale rośnie, przy czym, wzrost zachorowań dotyczy prawie wyłącznie rasy białej. Najwyraźniejszy wzrost dotyczy czerniaka skóry tułowia u mężczyzn i skóry kończyn dolnych u kobiet.

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.

Wg opinii eksperta medycznego, [REDAKTOWANE], w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się we wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu. U około 15% chorych stwierdza się stadium miejscowego zaawansowania (zajęcie regionalnych węzłów chłonnych, przerzuty in transit- identyczne mikroskopowo z guzkami satelitarnymi nawroty rozwijające się w odległości większej niż 3–5 cm od ogniska pierwotnego), a u 5% chorych występuje od razu proces uogólniony – przerzuty odległe.

Ze względu na wcześniejsze rozpoznanie choroby oraz usuwanie zmian nowotworowych we wczesnym stadium klinicznego zaawansowania znacznie wolniej zwiększa się odsetek zgonów. Rocznie z powodu czerniaka umiera w Polsce ok. 1100–1200 osób.

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.

Jeśli czerniak jest wcześnie wykryty, odpowiednia operacja, a także terapia wspomagająca poprawia uzyskiwane wyniki. Jednak u ok. 20% pacjentów z czerniakiem wczesnej fazy rozwijają się przerzuty. Wyniki leczenia czerniaka w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania



klinicznego) pozostają niezadowolające – mediana przeżycia (wszystkie linie leczenia) wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.

Źródło: AW-9

Poniżej przedstawiono szacunkowe dane na temat liczebności populacji pochodzące z analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Schemat	Rok 2012	Rok 2013
ipilimumab	■	■

Źródło: AW-12

Poniżej przedstawiono liczebność populacji wskazaną przez ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

Ekspert	Stanowisko
■	200 pacjentów rocznie.
■	■
■	■
■	około 250 chorych rocznie.

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne  
kod ATC: L01XC11.

#### Mechanizm działania

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.

#### Dawkowanie

##### Dorośli

Zalecany schemat indukcji produktem YERVOY to dawka 3 mg/kg mc. 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. Ocenę odpowiedzi ze strony guza należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu terapii indukcyjnej.

Przed rozpoczęciem podawania oraz przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy wykonywać badania czynności wątroby i tarczycy. Ponadto, podczas leczenia produktem YERVOY należy oceniać podmiotowe i przedmiotowe objawy działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, w tym występowanie biegunki lub zapalenia jelita grubego.

### **Dzieci i młodzież**

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego YERVOY u dzieci poniżej 18. roku życia. Brak dostępnych danych. Produktu leczniczego YERVOY nie należy stosować u dzieci poniżej 18. roku życia.

### **Szczególne populacje**

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie stwierdzono różnic w bezpieczeństwie stosowania i skuteczności między pacjentami w podeszłym wieku ( $\geq 65$  lat) i młodszymi pacjentami ( $< 65$  lat). Nie ma konieczności dostosowania dawki w tej populacji.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. Z wyników populacyjnych badań farmakokinetycznych wynika, że nie jest konieczne specjalne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu YERVOY. U pacjentów z aktywnością aminotransferaz  $\geq 5 \times$  GGN lub stężeniem bilirubiny  $> 3 \times$  GGN przed rozpoczęciem leczenia, produkt YERVOY należy podawać z zachowaniem ostrożności.

### **Sposób podawania**

Zalecany czas trwania wlewu wynosi 90 minut.

YERVOY można podawać dożylnie bez rozcieńczania lub po rozcieńczeniu roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) lub roztworem glukozy do wstrzykiwań o stężeniu 50 mg/ml (5%) do stężenia od 1 do 4 mg/ml.

Produktu YERVOY nie należy podawać w szybkim wstrzyknięciu dożylnym lub w bolusie.

### **Ciąża**

Brak danych dotyczących stosowania ipilimumabu u kobiet w okresie ciąży. Końcowe wyniki badań wpływu na reprodukcję u zwierząt nie zostały jeszcze przedstawione. Ludzkie IgG1 przenikają przez barierę łożyskową. Możliwe zagrożenie dla rozwijającego się płodu spowodowane leczeniem jest nieznane. Yervoy nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących skutecznej metody antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad potencjalnym ryzykiem.

### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy ipilimumab przenika do mleka ludzkiego. Przenikanie immunoglobulin typu G (IgGs) do ludzkiego mleka jest niewielkie, a ich doustna biodostępność mała. Nie przypuszcza się, aby narażenie ogólne noworodka było duże i nie oczekuje się wpływu na karmionego piersią noworodka/dziecko. Jednakże, ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u karmionego piersią dziecka, należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu YERVOY, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem YERVOY dla matki.

### **Płodność**

Nie prowadzono badań oceniających wpływ ipilimumabu na płodność. Dlatego nie jest znany wpływ produktu YERVOY na płodność mężczyzn i kobiet.

### **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

YERVOY wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Z powodu potencjalnych działań niepożądanych, takich jak zmęczenie, pacjentom należy poradzić, aby zachowali ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, dopóki nie będą przekonani, że YERVOY nie będzie wywierał na nich niekorzystnego działania.

Źródło: AW-19



### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Informacja	Dane
Nazwa handlowa	Yervoy™
Postać farmaceutyczna	roztwór
Zawartość opakowania	<ul style="list-style-type: none"><li>Jedna ampułka o pojemności 10 mL (zawartość ipilimumabu 50 mg)</li><li>Jedna ampułka o pojemności 40 mL (zawartość ipilimumabu 200 mg)</li></ul>
Numer dopuszczenia do obrotu	EU/1/11/698/001-002
Kod ATC	L01XC11
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 lipca 2011

Źródło: AW-19

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

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

Źródło: AW-19

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Źródło: AW-1

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

#### Według ekspertów

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<p>Czerniaki skóry należą do nowotworów złośliwych o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w ciągu ostatnich dwóch dekad liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie i sięga obecnie około 2500-3000 nowych przypadków rocznie (dane Krajowego Rejestru Nowotworów). Pomimo, że czerniak jest nowotworem, który ze względu na lokalizację na skórze można wykryć we wczesnym stadium (które jest wyleczalne metodami chirurgicznymi w ponad 90%), to wciąż zaawansowanie wyjściowe tego nowotworu (grubość ogniska pierwotnego wg Breslowa) jest 2 razy większe niż w krajach Europy Zachodniej, co przekłada się na odsetek wyleczeń w naszym kraju jedynie na poziomie około 60-70%. Wyniki leczenia chorych na czerniaki skóry w IV stopniu zaawansowania dotychczas były niezadowolające, mediana przeżyć chorych na przerzutowe czerniaki skóry w Polsce wynosi jedynie 7,1 miesiąca.</p> <p>Ipilimumab jest wskazany do leczenia chorych na zaawansowane (nieresekcyjne lub przerzutowe) czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Biorąc pod uwagę wymienione wcześniej proponowane ograniczenia terapii ipilimumabem szacunkowa liczba chorych w ciągu roku wynosi około 200 nowych przypadków, co równa się liczbie przypadków leczonych ewentualnie w ciągu roku (leczenie ipilimumabem trwa jedynie 9 tygodni).</p>
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>Klinicznie uzasadnione jest podawanie ipilimumabu chorym z rozpoznaniem czerniaka skóry lub błon śluzowych w III lub IV stopniu zaawansowania klinicznego (nieoperacyjny, po wcześniejszym nieskutecznym lub nietolerowanym leczeniu ogólnoustrojowym, bez przerzutów do mózgu lub z bezobjawowymi przerzutami do mózgu, w dobrym stanie sprawności 0/1 według kryteriów ECOG).</p> <p>Nie ma dokładnych danych pozwalających ocenić liczbę chorych spełniających powyższe kryteria kliniczne. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów rocznie w Polsce umiera około 1100-1200 chorych na czerniaka. W analizie danych europejskich (Ferlay i wsp., 2010) oszacowano w przypadku Polski 1080 zgonów chorych na czerniaka w 2008 roku. Przyjmując, że ponad połowa tych chorych nie spełnia kryterium dobrego z uwagi na stan ogólny (ECOG &gt;1), oraz że u ok. 20-30% występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (w większości przypadków objawowe, co stanowi zresztą przyczynę ich wykrycia) należy szacować liczbę chorych kwalifikujących się do leczenia ipilimumabem na poziomie około 250 chorych rocznie.</p>

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17

2.3.1.5. *Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną*  
Zagadnienia rejestracyjne zostały opisane w podrozdziale 2.3.1.1.

## 2.3.2. Komparatory

### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tabela poniżej przedstawia interwencje obecnie stosowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

#### Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	W przypadku zaawansowanego czerniaka brak jest skutecznych metod leczenia II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Najczęściej stosowane opcje terapeutyczne w drugiej linii leczenia czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych.

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	<p>U chorych z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjny lub przerzutowy) po wcześniejszym leczeniu (najczęściej opartym o schemat z dakarbazyną (DTIC) w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym) możliwości leczenia II linii są bardzo ograniczone ze względu na brak udowodnionej skuteczności dostępnych terapii. U części chorych stosuje się paklitaksel z karboplatiną (lub paklitaksel w monoterapii), ewentualnie schemat CVD (cisplatyna, winblastyna, dakarbazyną) lub schemat Dartmouth (dakarbazyną, cisplatyna, karmustyna, tamoksyfen). W meta-analizie 42 badań (Korn i wsp., 2009) nie wykazano przewagi żadnego schematu leczenia. Należy pamiętać, że nie udowodniono skuteczności żadnego schematu chemioterapii na wydłużenie przeżyć chorych. U części chorych, w szczególności w gorszym stanie ogólnym (ECOG &gt;1), stosuje się wyłącznie leczenie objawowe (best supportive care).</p>

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17

### 2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

Tabela poniżej przedstawia interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię wg. ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

#### Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię wg. ekspertów klinicznych.

Ekspert	Stanowisko
[Redacted]	<p>W przypadku zaawansowanego czerniaka brak jest skutecznych metod leczenia II linii i dotychczas najlepszym podejściem było kierowanie chorych do badań klinicznych. Dotychczas dostępne schematy stosowane w II linii leczenia pozwalają uzyskać średni czas przeżycia całkowitego jedynie na poziomie 4–7 miesięcy (mediana przeżycia w ogólnej populacji chorych na poziomie 3-6 miesięcy). Natomiast średni czas wolny od progresji wynosi 1,5–3 miesięcy. Najczęściej stosowane</p>

	opcje terapeutyczne w drugiej linii leczenia czerniaka zaawansowanego w Polsce to schematy z dakarbazyną i schematy z paklitakselem, jednocześnie należy uwzględnić niską skuteczność ww. opcji terapeutycznych.
	Zgodnie z dotychczasowymi zaleceniami terapeutycznymi, zarówno amerykańskimi (NCCN, 2012), europejskimi (Dummer, 2010) oraz polskimi (Rutkowski i wsp, 2011), preferowanym postępowaniem u chorych na zaawansowanego czerniaka powinno być włączenie do badania klinicznego. W praktyce klinicznej chorzy poddani leczeniu farmakologicznemu II-go rzutu otrzymują najczęściej schematy oparte na paklitakselu (w skojarzeniu lub w monoterapii).
	Szczepionka AGI-101, w fazie eksperymentalnej

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17, AW-18

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela poniżej przedstawia najtańszą interwencję stosowaną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinie.

#### Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
	Brak najtańszej skutecznej terapii w leczeniu II linii zaawansowanego czerniaka (ewentualnie jak wyżej: chemioterapia wielolekowa oparta na dakarbazynie lub paklitakselu).
	Nie ma obecnie dostępu do skutecznego leczenia w docelowej grupie chorych. Żaden ze stosowanych i opisanych powyżej schematów chemioterapii nie wykazał wydłużenia przeżyć chorych. Tym nie mniej najczęściej w praktyce klinicznej stosuje się w tej grupie chorych schematy oparte na paklitakselu.

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17

#### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tabela poniżej przedstawia najskuteczniejszą interwencję stosowaną w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

#### Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Brak skutecznej opcji terapeutycznej w w/w wskazaniu. Badania nad wemurafenibem – inhibitorem BRAF – potwierdzające poprawę przeżycia całkowitego przy zastosowaniu tego leku u chorych na przerzutowe czerniaki mutacją genu BRAF, dotyczyły terapii I linii.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Dla żadnego schematu chemioterapii nie udowodniono skuteczności w tej grupie chorych. U części pacjentów z obecnością, mutacji w genie BRAF oraz szybkim postępem choroby, można rozważyć leczenie wemurafenibem, który również nie jest obecnie dostępny w Polsce.

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17

#### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

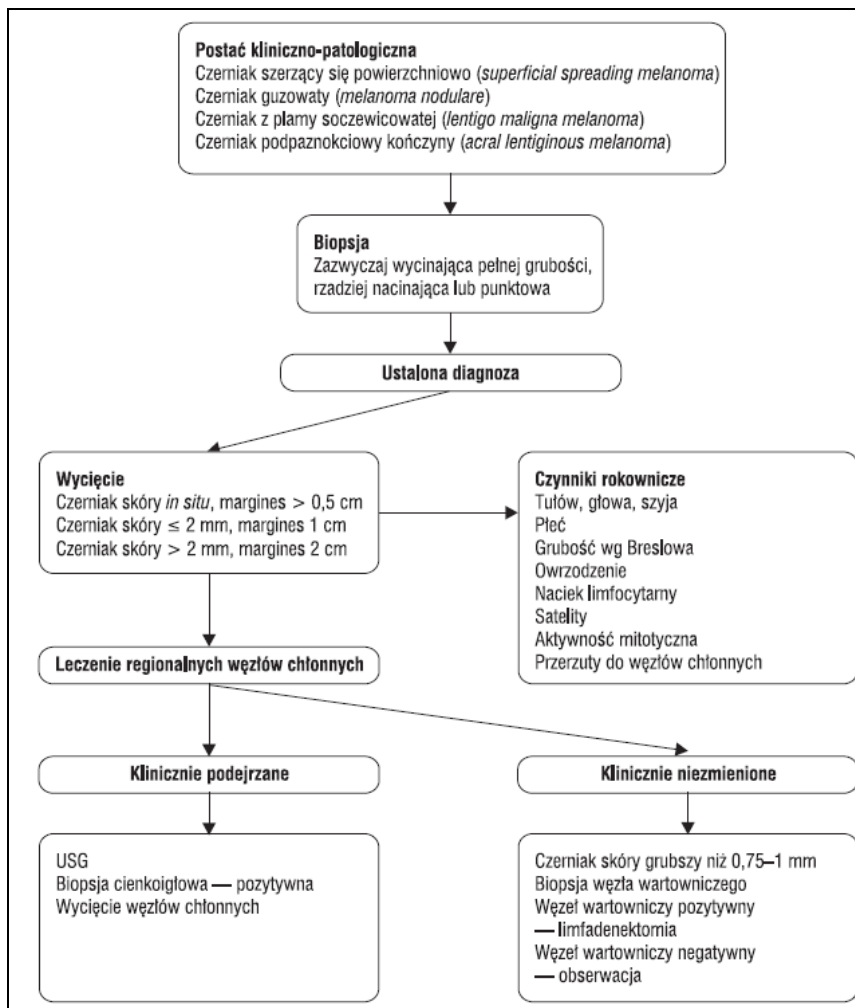
Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	Brak skutecznej opcji terapeutycznej i brak rekomendacji odnośnie zalecanej terapii dla w/w leczenia.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	Zgodnie z polskimi (Rutkowski i wsp., 2011), europejskimi (Dummer i wsp., 2010) oraz amerykańskimi (NCCN, 2012) wytycznymi postępowania klinicznego rekomendowanym postępowaniem jest włączenie do badania klinicznego. Zalecenia amerykańskie wskazują na ipilimumab, a u części chorych z mutacją genu BRAF wemurafenib jako leki o najwyższej kategorii wiarygodności danych. Również polskie aktualne zalecenia wymieniają ipilimumab u chorych spełniających określone kryteria kliniczne
[REDACTED]	AGI-101 szczepionka

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17, AW-18

**PUO (Polska Unia Onkologii)**

**Paweł Murawa, Krzysztof Herman, Jan Bręborowicz, Dawid Murawa „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2009**

Algorytm postępowania w czerniaku skóry



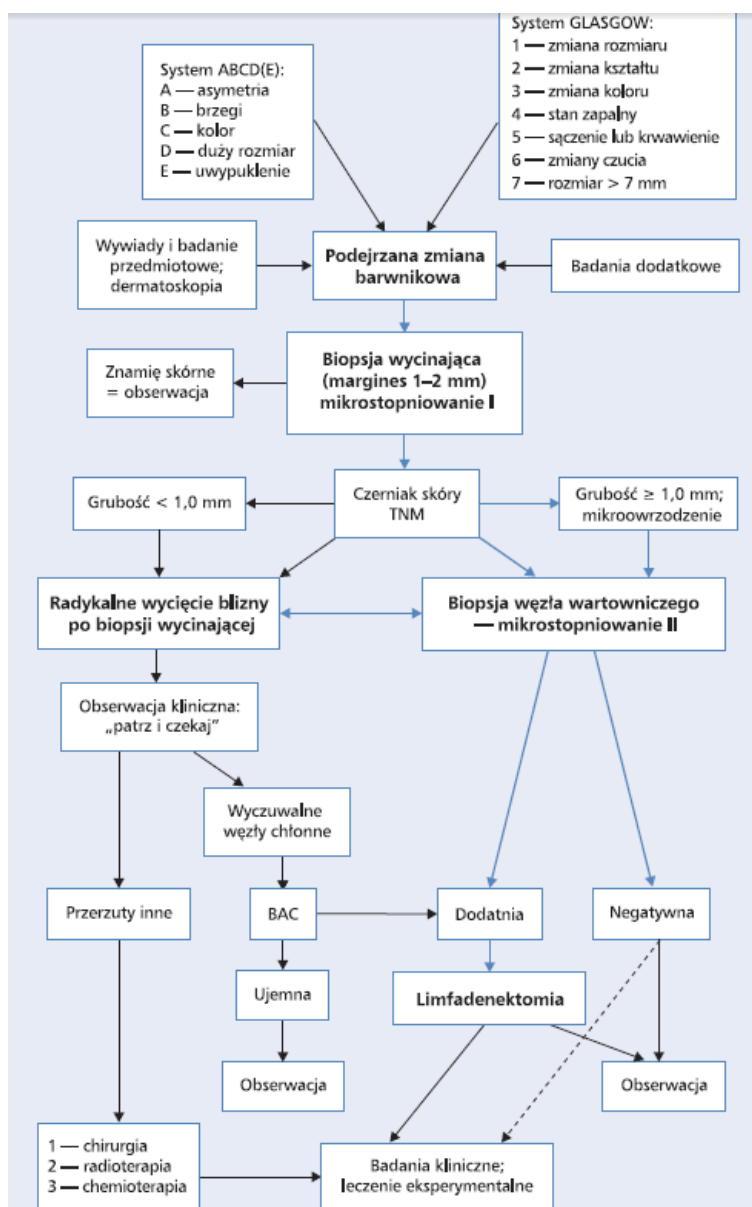
Źródło: AW-20

**Włodzimierz Ruka i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”; Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 20–32**

Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne u chorych na czerniaki jest postępowaniem z wyboru. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej 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.

### Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry



Źródło: AW-21

#### Uwagi analityka

Odnalezione polskie wytyczne z 2009 r. nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry, co może wynikać z faktu, iż preparat Yervoy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej w lipcu 2011.

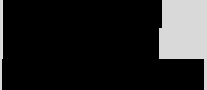

#### 2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Ipilimumab nie był wcześniej przedmiotem oceny Agencji. Nie odnaleziono interwencji podlegających wcześniej ocenie w Agencji dotyczących badanego wskazania.



### 3. Opinie ekspertów

#### Przesłanki finansowe podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Wnioskowana technologia <b>powinna</b> być finansowana ze środków publicznych
	<p>1. Z opublikowanych wyników badania III fazy z ipilimumabem u chorych z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wynika, że zastosowane <u>leczenie znamiennie statystycznie wydłuża przeżycie u chorych w porównaniu z grupą kontrolną</u>. Wydłużenie przeżycia wyniosło ponad 6 miesięcy 17.6% vs 11.5% (średnia, mediana z uwagi na nieparametryczny rozkład była niższa i wyniosła 4 miesiące). Co szczególnie istotne, u około 20-30% chorych można oczekiwać długotrwałych odpowiedzi i wieloletnich przeżyć, na chwilę obecną odnotowuje się nawet ponad 4-letnie przeżycia (analiza przeżyć 5-letnich przy długim okresie obserwacji wskazuje na odsetek wahający się od 13% do 25%). Należy podkreślić, że jest to w tej chwili pierwszy lek w zaawansowanym czerniaku, dla którego potwierdzono w badaniu III fazy wydłużenie przeżycia (<i>overall survival</i>). Ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym anty-CTLA4 o unikalnym mechanizmie działania (stymulacja limfocytów T). Ipilimumab zastosowany w dawce 3 mg/kg (monoterapia) w badaniu klinicznym z losowym doбором chorych spowodował w porównaniu do stosowania szczepionki gp100 wydłużenie przeżycia w zaawansowanym czerniaku po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (odpowiednio uzyskano: mediana czasu przeżycia całkowitego – 10,1 miesiąca wobec 6,4 miesiąca (p=0,003) i odsetek 12-miesięcznych przeżyć – 45,6% wobec 25,3%). Ponadto, u około 25% leczonych ipilimumabem obserwowano wieloletnie przeżycia. Leczenie reindukcyjne ipilimumabem w przypadku progresji choroby po uzyskaniu wcześniejszej odpowiedzi pozwala na ponowne osiągnięcie odpowiedzi lub stabilizacji choroby u około 60% chorych. Charakterystyka chorych odpowiadała rzeczywistej grupie chorych na czerniaki w IV stopniu zaawansowania (M1c ok. 70%, podwyższona aktywność LDH około 37% chorych).</p> <p>2. Odsetek pacjentów leczonych ipilimumabem z jednorocznym przeżyciem wyniósł około 40%. Należy podkreślić, iż około 24% pacjentów wykazuje 24-miesięczne przeżycie. Biorąc pod uwagę medianę przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wynoszącą 6-7 miesięcy, osiągnięcie 24-miesięcznego przeżycia przez 25% wszystkich pacjentów włączonych do ww. badań klinicznych można uznać za znaczące przedłużenie przeżycia u chorych z zaawansowanym czerniakiem. Zastosowanie ipilimumabu w skojarzeniu lub bez gp100 pozwoliło na <u>zmniejszenie w okresie 55-miesiący obserwacji w badaniu ryzyka zgonu o 32% i 34% w porównaniu z monoterapią gp100</u> (HR=0,68 p&lt;0,001; HR=0,66 p=0,003). Lek ipilimumab w dawce 3 mg/kg 4 razy co 3 tygodnie został <u>zaaprobowany w 2011 roku do stosowania przez EMA</u> na podstawie badania III fazy do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego lub przerzutowego) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, stwierdzając pozytywny wynik bilansu ryzyka/korzyści z terapii. Wyniki 3 badań II fazy i 2 badań III fazy (w tym jednego w 1 linii) są spójne w odniesieniu do niewielkiego odsetka odpowiedzi (ale długotrwałych) przy jednoczesnym znaczącym wydłużeniu przeżyć chorych oraz długotrwałych przeżyć u części chorych (około 25%). Ipilimumab jest obecnie rekomendowany do leczenia zaawansowanych czerniaków przez zalecenia międzynarodowe.</p> <p>3. Istnieją również dane <u>wskazujące na skuteczność wemurafenibu przy przerzutach czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, jednak w świetle dostępnych danych należy przyjąć, że stosowanie wemurafenibu należy ograniczyć do chorych bez objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przy stabilizacji po wcześniejszym leczeniu (radioterapia, chirurgia).</u></p>
	<p>1.</p>



[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>W chwili obecnej nie ma w Polsce dostępu do żadnej terapii o udowodnionej skuteczności dla chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego czerniaka. Rokowanie u tych chorych jest bardzo złe, mediana przeżycia w przerzutowym czerniaku wynosi około 6 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych. Ipilimumab stanowi pierwszy lek, który wykazał w badaniu rejestracyjnym III fazy wydłużenie przeżycia o prawie 4 miesiące w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (Hodi i wsp., 2010). Co istotne, u około 20-30% chorych można oczekiwać długotrwałych odpowiedzi i wieloletnich przeżyć, obecnie odnotowuje się ponad 4-letnie przeżycia (chorzy dalej w obserwacji). Odsetek rocznych przeżyć wynosi 46%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosi tylko 25%. Z uwagi na specjalistyczny charakter leczenia powinno być one dostępne jedynie w referencyjnych ośrodkach pod opieką doświadczonego personelu medycznego.</p>
[REDACTED]	Na obecną chwilę nie posiadamy innych leków na czerniaka złośliwego.

Ekspert	Wnioskowana technologia <b>nie powinna</b> być finansowana ze środków publicznych
[REDACTED]	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Efektywność kosztowa w/w terapii jest kwestionowana, chociaż należy uwzględnić że w przeciwieństwie do wielu innych terapii unikalność tego sposobu leczenia, co wiąże się jedynie z 4 dawkami (a nie dawkowaniem ciągłym do progresji choroby).</li> <li>2. Nie określono żadnych czynników predykcyjnych (np. wiek, płeć, aktywność LDH, lokalizacja przerzutów, wcześniejsza immunoterapia) dla przeżycia w przebiegu leczenia ipilimumabem. Nie są również znane niestety czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, natomiast obserwuje się korelację występowania obiektywnych odpowiedzi z występowaniem objawów ubocznych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych. Na potrzeby ewentualnego programu lekowego konieczne jest wyselekcjonowanie – w oparciu o dane piśmiennictwa oraz doświadczenia własne autora - grupy chorych odnoszących największe korzyści z terapii ipilimumabem: brak przerzutów do OUN lub bezobjawowe przerzuty do OUN (niewymagających również steroidoterapii) , chorzy w stanie sprawności 0, maksymalnie 2 wcześniejsze linie leczenia.</li> </ol>

	<p>3. Główne badanie ograniczone było do chorych z HLA-A*0201 – ze względu na komparator (szczepionkę gp100).</p> <p>4. Z badań wykluczeni byli chorzy na czerniaka gałki ocznej, doświadczenia w tym podtypie czerniaka są nieliczne i generalnie niepomyślne – należy nie uwzględniać czerniaka gałki ocznej w ewentualnym programie lekowym leczenia ipilimumabem.</p> <p>5. Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia <u>poważnych działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej</u> – zależnej od limfocytów T (<i>immune-related adverse events, irAEs</i>). Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego - <i>colitis</i>). Rzadziej obserwowano hepatotoksyczność, zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy i/lub niedoczynność przysadki), neuropatie i zapalenie tęczówki/ciała rzęskowego. Większość irAEs występuje w okresie leczenia indukcyjnego ipilimumabem. W przypadku dawki 3 mg/kg ipilimumabu odsetek chorych z irAEs w stopniu 3-5 wynosił 7% w badaniu II fazy (CA184-022) oraz 10-13% w badaniu III fazy (CA-184-020). Działania niepożądane są więc stosunkowo częste, wymagają doświadczenia w ich leczeniu.</p> <p>6. Być może dawka 10 mg/kg ipilimumabu może być skuteczniejsza, przy jednocześnie większej toksyczności – niezbędne jest dalsze badanie w tym zakresie.</p>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	-

### Stanowiska własne ekspertów

Ekspert	Stanowiska własne
	<p>Ipilimumab (Yervoy) zarejestrowany w bieżącym roku w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wykazał po raz pierwszy w dwóch badaniach znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla tego leku jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii – korzyść z leczenia chorzy odnoszą dopiero po 3-4 miesiącach, ale pozwala on na uzyskanie u około 20% chorych długotrwałej wieloletniej remisji. Wskazuje to na <u>konieczność finansowania leczenia ipilimumabem zaawansowanych czerniaków po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</u>, gdyż dotychczasowe wyniki leczenia w tej grupie chorych były złe i brak było skutecznej, standardowej terapii. Należy uwzględnić w ewentualnym programie lekowym jego ograniczenie do grupy chorych potencjalnie odnoszących największe korzyści z leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wprowadzić zapis ograniczający kwalifikację do chorych, którzy otrzymywali wcześniej farmakologiczne leczenie przeciwnowotworowe z powodu czerniaka – maksymalnie 2 linie terapii;</li> <li>2. zapis odnoszący się do stanu sprawności przez ograniczenie kwalifikacji do chorych w stopniu 0;</li> <li>3. należy wyłączyć z ewentualnego programu przerzutowe czerniaki gałki ocznej – brak danych o skuteczności ipilimumabu w tej grupie chorych</li> <li>4. chorzy kwalifikujący się do leczenia nie powinni mieć stwierdzanych w badaniach obrazowych przerzutów do OUN lub przerzuty te powinny być bezobjawowe i stabilne po wcześniejszym leczeniu (radioterapia; chirurgia).</li> </ol> <p>Możliwość pojawienia się nowych ognisk czerniaka przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazuje na celowość wykonania pierwszej oceny skuteczności terapii najwcześniej w 12 tygodniu oraz przy wykorzystaniu immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (irRC).</p> <p>Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z autoimmunizacją. Konieczne jest uwzględnienie w ewentualnym programie lekowym kwestii dostępności konsultacji endokrynologa i gastroenterologa. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku należały działania o podłożu immunologicznym występujące u ok. 60% pacjentów. Najczęściej rejestrowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym w stopniu 1-2 dotyczące skóry i układu pokarmowego. Należy podkreślić, iż jedynie u ok. 10%-15% wystąpiły działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Wśród zidentyfikowanych działań niepożądanych większość była łatwa do opanowania za pomocą zalecanego postępowania medycznego. Nasze własne doświadczenia również wskazują, że przestrzeganie algorytmu badań kontrolnych i postępowania w przypadkach zdarzeń niepożądanych pozwala na bezpieczne stosowanie ipilimumabu.</p>

	<p>Z uwagi na brak możliwości skutecznego leczenia należy zapewnić dostęp do leczenia ipilimumabem chorych na zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka spełniających określone kryteria kliniczne. Należy umożliwić jak najpilniejsze finansowanie terapii ipilimumabem w ramach programu lekowego, a przejściowo w oparciu o chemioterapię niestandardową, biorąc pod uwagę nie tylko nieskuteczność obecnie dostępnych terapii, ale również bardzo niepomyślne rokowanie tej grupy chorych.</p>
	<p>Uważam, że ipilimumab powinien być finansowany ze środków publicznych.</p>

Źródło: AW-13, AW-14, AW-15, AW-16, AW-17, AW-18

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

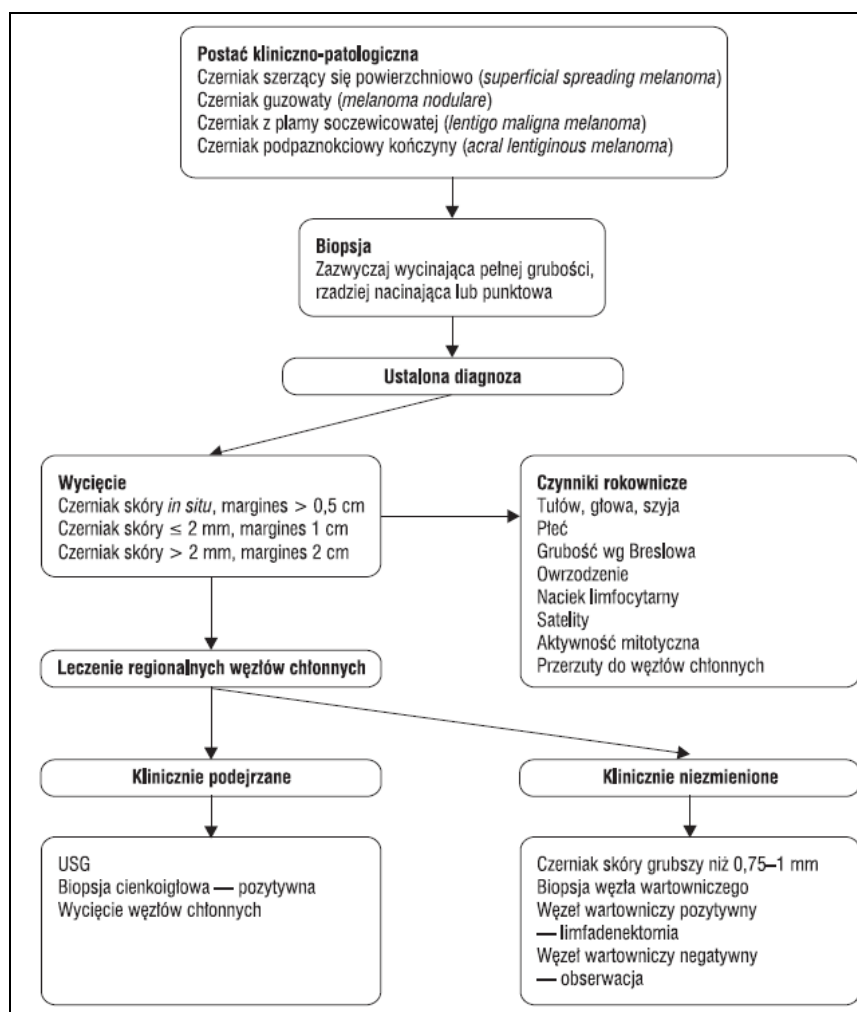
### 4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska

Polska Unia Onkologii

Paweł Murawa, Krzysztof Herman, Jan Bręborowicz, Dawid Murawa „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2009

Algorytm postępowania w czerniaku skóry



Źródło: AW-20

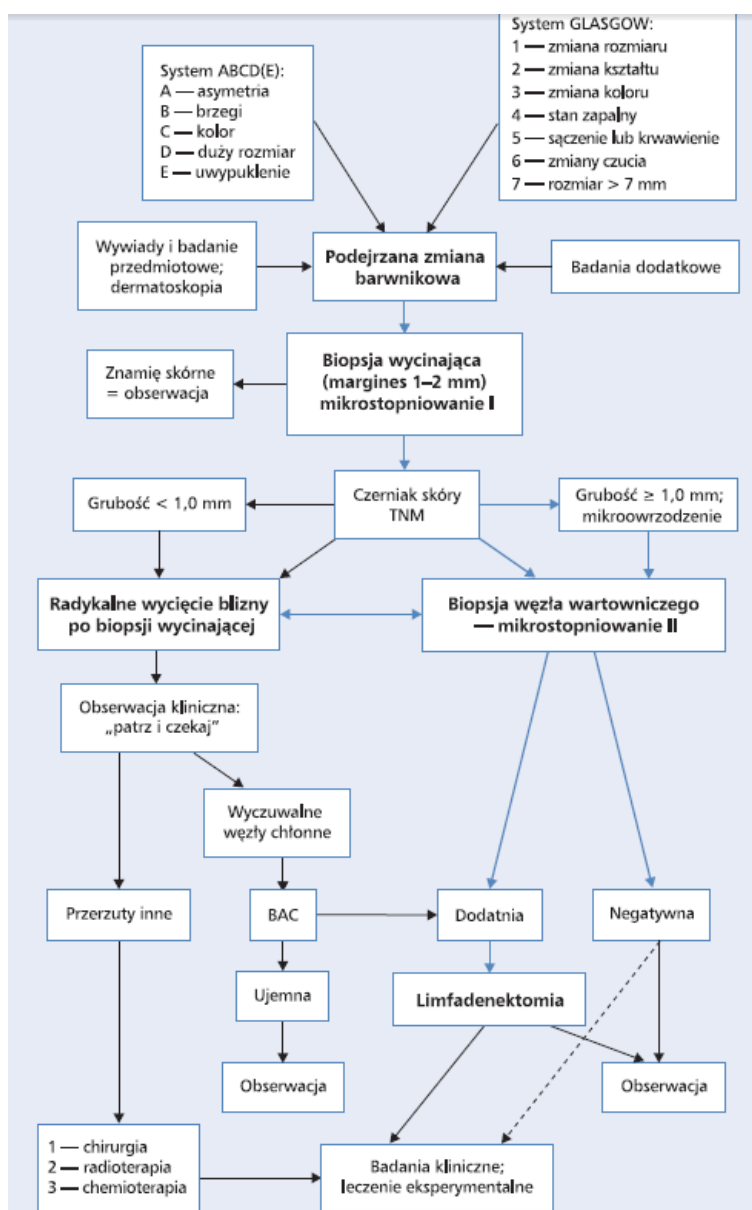
Włodzimierz Ruka i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”; Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 20–32

#### Zasady leczenia

Leczenie chirurgiczne u chorych na czerniaki jest postępowaniem z wyboru. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzanej zmiany barwnikowej 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.

### Schemat postępowania diagnostyczno-terapeutycznego u chorych na czerniaki skóry



Źródło: AW-21

### Uwagi analityka

Odnalezione polskie wytyczne z 2009 r. nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry, co może wynikać z faktu, iż preparat Yervoy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej w lipcu 2011.

### Inne kraje

#### Wytyczne NCCN – National Comprehensive Cancer Network, 2011

Wytyczne w leczeniu czerniaka w IV stadium bez przerzutów do mózgu zalecają leczenie systemowe.

Leczenie systemowe według wytycznych zawiera:

- Udział w badaniach klinicznych (zalecane)
- Ipilimumab
- Decarbazine
- Temozolomid
- Wysokie dawki interleukiny-2
- Decarbazine lub Temozolomid – podstawowy schemat chemioterapii/biochemio terapii (zawierającej cisplatinę i vinblastinę z lub bez IL-2, interferon alfa)
- Paclitaxel
- Paclitaxel/cisplatin
- Paclitaxel/carboplatin

Źródło: AW-22

#### **Wytyczne ESMO - European Society for Medical Oncology, 2009**

Terapia paliatywna w zaawansowanym stadium choroby z wieloma przerzutami do różnych regionów anatomicznych, początkowo wykorzystuje dobrze tolerowane w monoterapii dakarbazyne 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.

Źródło: AW-23

## **4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

### **Szkocja**

Obecnie prowadzona jest ocena ipilimumabu. Rekomendacja zostanie opublikowana w dniu 14 maja 2012r.

Źródło: AW-24

### **Wielka Brytania**

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). Autorzy raportu zwracają uwagę, że ipilimumab wpływa na przeżycie całkowite u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem wcześniej leczonych. Podkreślono 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.

Źródło: AW-25, AW-33

### **Francja, HAS (Haute Autorité de Santé), opinia z dnia 14 grudnia 2011**

Interwencja: Yervoy (ipilimumab) 5 mg/ml, roztwór do infuzji.

Wskazanie: Yervoy jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u pacjentów dorosłych wcześniej leczonych.

Rekomendacja: pozytywna (w związku z trwającymi badaniami po wprowadzeniu leku do obrotu, Komisja Przejrzystości przeprowadzi ponowną ocenę za rok);

Źródło: AW-26

## Prescrire

„ipilimumab (YERVOY); Immunostimulant à mieux évaluer dans le mélanome”  
Rev Prescrire **2012** ; 32 (340) : 98-100.

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.

Źródło:AW-27



## 5. Finansowanie ze środków publicznych

### 5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

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.

Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących finansowania ze środków publicznych ipilimumabu w ww. wskazaniu. Nie można zatem określić ile wniosków zostało złożonych w kwestii finansowania ocenianej technologii, ani ile zgód zostało wydanych.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3, AW-4, AW-5

### 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

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%.

Źródło: AW-28

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport złożony przez podmiot odpowiedzialny:

- „Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy®) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii”, [REDACTED]

w tym wykonano wyszukiwania własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library.

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

<b>Autorzy i rok publikacji</b>	[REDACTED]
<b>Cel opracowania</b>	Celem opracowania jest odpowiedź na pytanie: Czy stosowanie ipilimumabu w leczeniu czerniaka w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii jest skuteczniejsze i wykazuje „lepszy” profil bezpieczeństwa niż obecnie stosowane w Polsce schematy terapeutyczne ?
<b>Data wyszukiwania</b>	03.02.2011
<b>Kryteria włączenia dowodów naukowych</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Populacja:</b> dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III lub IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej terapii;</li><li>▪ <b>Interwencja:</b> ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożylnnej w 4 dawkach, co 3 tygodnie;</li><li>▪ <b>Komparator:</b> aktualnie stosowane w Polsce opcje terapeutyczne;<ul style="list-style-type: none"><li>➢ Schematy chemioterapii: Schematy z dakarbazyną:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ schemat CVD: cisplatyna, winblastyna, dakarbazyna;</li><li>✓ schemat DCCT: dakarbazyna, cisplatyna, karmustyna, tamoksyfen;</li></ul>Schematy z paklitakselem:<ul style="list-style-type: none"><li>✓ schemat PC: paklitaksel, karboplatyna.</li></ul></li></ul></li><li>▪ <b>Punkty końcowe:</b> przeżycie całkowite (w tym odsetek przeżyć 12-,18- i 24-miesięcznych); odpowiedź na leczenie (całkowita i częściowa, stabilizacja choroby); czas do progresji choroby; czas trwania odpowiedzi; czas do uzyskania odpowiedzi; bezpieczeństwo;</li><li>▪ badania head-to-head typu RCT z aktywnym komparatorem;</li></ul>
<b>Kryteria wykluczenia dowodów naukowych</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ nieadekwatna interwencja: dawka wynosząca 0,3 lub 10 mg/kg masy ciała pacjenta; eskalacja dawki;</li><li>▪ nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Yervoy;</li><li>▪ brak aktywnego komparatora w badaniu RCT;</li><li>▪ brak randomizacji;</li><li>▪ nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;</li><li>▪ badania wtórne;</li><li>▪ publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych;</li></ul>

Źródło: AW-10

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez autorów analizy przekazanej przez podmiot odpowiedzialny 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 vs szczepionka gp100.

Wybór jako interwencji alternatywnej dla ipilimumabu szczepionki białkowej gp100, która nie została jeszcze zarejestrowana, uzasadniono brakiem standardowej terapii w leczeniu pacjentów z czerniakiem zaawansowanym. Uznano, iż najlepszym komparatorem będzie innowacyjna terapia, której skuteczność i bezpieczeństwo analizowano w licznych badaniach klinicznych. 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). Ze względu na brak badań RCT bezpośrednio porównujących szczepionkę gp100 do BSC, nie ma możliwości przeprowadzenia pośredniego porównania efektywności klinicznej ipilimumabu z BSC.

### **Metaanaliza Korn 2008**

Metaanaliza Korn 2008 nie uwzględniała badań z użyciem ani ipilimumabu, ani szczepionki gp100. Przeprowadzono statystyczną agregację danych pochodzących z 42 badań II fazy dotyczących różnych schematów leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania przeprowadzonych w latach 1975 – 2005. Wynikiem przeprowadzonej przez autorów publikacji Korn 2008 analizy statystycznej porównującej efektywność kliniczną rozpatrywanych ramion terapeutycznych jest stwierdzenie, iż skuteczność wszystkich opcji terapeutycznych nie różni się w sposób statystycznie istotny w odniesieniu do punktu końcowego: przeżycie jednoroczne wynoszące 25% (524/2075 pacjentów).

Ze względu na fakt, iż odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem leczonych z użyciem gp100 w badaniu Hodi 2010 mieści się w 95% przedziale ufności dla wyniku otrzymanego w metaanalizie Korn 2008 autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny założyli, że skuteczność gp100 w zakresie przeżycia całkowitego pacjentów nie różni się statystycznie istotnie od skuteczności historycznie stosowanych preparatów w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Natomiast jednoroczne przeżycie pacjentów leczonych z użyciem ipilimumabu (N = 137, odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem = 46% w grupie ipilimumabu) znajduje się poza granicą 95% przedziału ufności (badanie Hodi 2010).

Należy mieć na uwadze, iż publikacja Korn 2008 obarczona jest pewnymi ograniczeniami. Artykuł ten nie jest przeglądem systematycznym, a zatem nie analizuje wszystkich dostępnych danych literaturowych dotyczących leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania. Wskazaniem do stosowania ipilimumabu jest leczenie dorosłych pacjentów z czerniakiem w III nieoperacyjnym oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, zatem wyniki przedstawione w metaanalizie Korn 2008 dotyczą pacjentów w cięższym stadium choroby i mogą być niedoszacowane.

### **Metaanaliza Wada 2011**

Celem metaanalizy było opracowanie metodologii oceniającej skuteczność kliniczną – mierzoną medianą przeżycia całkowitego (OS)- szczepionki gp100 w porównaniu do danych historycznych (wyników pochodzących z badań II fazy oceniających efektywność kliniczną preparatów stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego w latach 1975 - 2005).

W metaanalizie uwzględniono:

- rejestracyjne lub ważne badania w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego (m.in. fotemustyny, temozolomidu, dakarbazyny);
- badania III fazy dotyczące II linii leczenia czerniaka zaawansowanego (m.in. lenalidomid, karboplatyna/paklitaksel, sorafenib);
- zbiorczą analizę 7 badań II fazy oceniających efektywność kliniczną interleukiny-2 (IL-2);
- 8 randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których oceniano preparaty stosowane w I i II linii leczenia zaawansowanego czerniaka (w tym badanie Hodi 2010);

Nielinearny model mixed effect został wykorzystany przez Wada et al. do przeprowadzenia meta-analizy oceniającej efekt kliniczny gp100 w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (badania kliniczne fazy

III) po uwzględnieniu czynników prognostycznych. Jednym z wyzwań związanych z analizą porównawczą jest heterogeniczność populacji pacjentów analizowanych w różnych badaniach. W metaanalizie Wada 2011 charakterystyki wyjściowe pacjentów analizowanych w wybranych badaniach III fazy przeprowadzonych w przeszło 10-letnim okresie były do siebie zbliżone. Wyniki uzyskane z analizy wykazały, iż OS w grupie pacjentów otrzymujących gp100 nie różniła się znacząco od efektu przeżycia obserwowanego dla danych historycznych ( $p = 0,58$ ). Heterogeniczność pomiędzy analizowanymi badaniami klinicznymi została oszacowana na 0,19. Przeprowadzona analiza wykazała, że gp100 nie różni się w porównaniu do historycznych grup kontrolnych w zakresie braku korzyści w przeżyciu całkowitym u pacjentów z czerniakiem zaawansowanym.

Na tej podstawie autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny postanowili uznać szczepionkę gp100 za „reprezentanta” (ze względu na zbliżoną skuteczność kliniczną) terapii klinicznych stosowanych w czerniaku zaawansowanym.

Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza Wada et al. 2011 dostępna jest jedynie w formie posteru konferencyjnego, a zatem nie jest możliwe przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności opracowania.

Źródło: AW-10

### **Charakterystyka badań klinicznych uwzględnionych w analizach Podmiotu Odpowiedzialnego**

Badanie Hodi 2010 było pierwotną wieloośrodkową próbą kliniczną III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem. Badanie obejmowało screening, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz follow-up.

Do badania 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). Leki podawano co 3 tygodnie, łącznie zaprojektowano przyjęcie przez pacjentów 4 dawek leku.

Ipilimumab podawany był w dawce 3 mg/kg masy ciała w postaci 90-minutowej infuzji dożylną co 3 tygodnie, ogółem 4 dawki (faza indukcji). W grupie leczonej jedynie szczepionką pacjenci otrzymywali 90-minutowe infuzje dożylną placebo.

Pacjentom otrzymującym szczepionkę podawano dwa rodzaje peptydów: gp100:209–217(210M) i gp100:280–288(288V) w postaci emulsji z niekompletnym adjuwantem Freund'a. Każdy z pacjentów grupy gp100 oraz IPI+gp100 otrzymywał: gp100:209–217(210M) w dawce 1 mg w postaci iniekcji w prawe udo oraz gp100:280–288(288V) również w dawce 1 mg w postaci iniekcji w lewe udo. Pacjentom z grupy IPI wykonywano analogiczne iniekcje z użyciem placebo. Iniekcje wykonywane były natychmiast po infuzji ipilimumabu lub placebo.

Faza screeningu zdefiniowana została jako okres do 35 dni od czasu otrzymania od pacjenta zgody na udział w badaniu do czasu rozpoczęcia leczenia. Faza indukcji rozpoczynała się wraz z podaniem pierwszej dawki leku (tydzień 1, dzień 1) i była kontynuowana aż do wizyty 5 (tydzień 10, dzień 64) kiedy to podawano ostatnią, 4 dawkę leku. Pacjentom, u których zdiagnozowano nowe ogniska chorobowe lub stwierdzono powiększenie się zmian już istniejących przed 12 tygodniem badania umożliwiono leczenie dodatkowymi lekami w celu zakończenia fazy indukcji. Faza follow-up w przypadku pacjentów bez objawów wczesnej progresji rozpoczynała się w 12 tygodniu badania. Stan zdrowia pacjentów ze stabilizacją choroby lub, u których stwierdzono częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie był ponownie oceniany w 16 tygodniu badania, a jeśli efekt się utrzymywał również w 24 tygodniu. Poprawa stanu zdrowia stwierdzona podczas wizyty w tygodniu 16 lub 24 wymagała potwierdzenia odpowiednio w tygodniu 20 lub 28. Kolejne wizyty podczas fazy follow-up odbywały się co 3 miesiące. Pacjenci ze stabilizacją choroby trwającą  $\geq 3$  miesiące lub całkowitą/częściową odpowiedzią na leczenie, u których stwierdzono progresję choroby mieli możliwość kontynuowania leczenia przydzielonym schematem (faza reindukcji). Do fazy reindukcji włączono ogółem 40

pacjentów, w tym 9 z grupy IPI, 2 z grupy gp100 i 29 z grupy IPI+gp100. Pacjenci, u których podczas okresu follow-up stwierdzono progresję choroby byli monitorowani telefonicznie, w celu oceny przeżycia całkowitego. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie przyjęli żadnej dawki leku.

Głównym punktem końcowym dotyczącym skuteczności ocenianym w badaniu Hodi 2010 było przeżycie całkowite (OS – overall survival). Okres obserwacji wynosił 55 miesięcy, z medianą czasu obserwacji dla oceny przeżycia całkowitego wynoszącą: 27,8 miesiąca w grupie IPI, 17,2 miesiąca dla grupy gp100 i 21 miesięcy dla grupy IPI+gp100. Wyniki dla ramienia terapeutycznego: IPI+gp100 pominięto.

Ze względu na małą liczbę pacjentów, którzy otrzymali reindukcję ipilimumabu (8 pacjentów, w grupie ipilimumabu oraz 1 pacjent w grupie gp100) analizę statystyczną przeprowadzono jedynie dla fazy leczenia indukcyjnego.

Źródło: AW-10

### 6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Nie odnaleziono dowodów naukowych, które powinny zostać, a nie zostały uwzględnione w analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny.

#### Ocena zgodności z wytycznymi:

- nie dołączono do przeglądu wzoru kwestionariusza skali EORTC QLQ-C30 wykorzystanego w badaniu Hodi 2010 do oceny punktów końcowych związanych z jakością życia pacjentów; podano krótki opis skali;
- w analizie nie przedstawiono działań niepożądanych w oparciu o analizy EMA oraz FDA; podano informację, iż na stronach wspomnianych instytucji nie odnaleziono danych dotyczących bezpieczeństwa badanego leku;

Źródło: AW-29

#### Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:

- 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.
- Okres leczenia wynosił 9 tygodni (4 dawki ipilimumabu podawane co 3 tygodnie), natomiast okres obserwacji był indywidualny dla każdego pacjenta i wynosił minimum 70 dni od czasu przyjęcia ostatniej dawki leku. Brak informacji o dokładnym czasie wystąpienia przedstawionych w badaniu działań niepożądanych utrudnia dokonanie oceny bezpieczeństwa.
- Interpretacja wyników dotyczących 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. Należy jednak mieć na uwadze fakt, iż w okresie 12 tygodni leczenia u pacjentów wystąpiło większość związanych z przyjmowaniem ipilimumabu działań niepożądanych, zatem pogorszenie jakości życia w okresie dłuższym niż 12 tygodni może nie być związane z leczeniem. Ponadto zgodnie z literaturą obniżenia jakości życia można się spodziewać u pacjentów, u których doszło do progresji choroby – jednak dla 12-tygodniowego okresu obserwacji obniżenia jakości życia nie można przypisywać progresji choroby.
- Na uwagę zasługuje fakt stosunkowo niedawnego wprowadzenia leku na rynek i wynikający z tego powodu brak PSUR (*Periodic Safety Update Report*), przez co pełna ocena bezpieczeństwa jest

znacznie utrudniona. Brak także w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa badań IV fazy przedstawiających tzw. efektywność praktyczną ipilimumabu.

- W odnalezionym w wyniku systematycznego wyszukiwania badaniu III fazy (*Hodi 2010*) efektywność kliniczna ipilimumabu porównywana jest z efektywnością kliniczną szczepionki gp100 oraz terapii skojarzonej (ipilimumab plus szczepionka gp100). Na podstawie danych literaturowych oraz metaanalizy *Korn et al. 2008* przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna gp100 jest zbliżona do terapii stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Zatem podjęto decyzję o przeprowadzeniu porównania wyników zdrowotnych ocenianej interwencji (ipilimumab) z wynikami zdrowotnymi interwencji alternatywnej jaką jest szczepionka gp100, traktowana jako „przedstawiciel” stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego opcji terapeutycznych. Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza *Korn et al. 2008* nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cook’a. Nie uwzględnia zatem wszystkich badań oceniających efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka. Ponadto celem niniejszej metaanalizy nie było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej gp100 z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi. Metaanaliza *Wada et al. 2011* dostępna jest jedynie w postaci posteru konferencyjnego, co uniemożliwia precyzyjną ocenę jej wiarygodności.

Źródło: AW-10

#### Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez analityków AOTM:

- Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznan

### 6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

#### 6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

##### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu

#### Wyniki badania Hodi 2010

Punkt końcowy	Interwencja	N	Mediana m-ce (95%CI)	Hazard względny (95%CI)	p	
Przeżycie całkowite (OS)	IPI	137	10,1 (8,0; 13,8)	0,66 (0,51; 0,87)	0,003	
	gp100	136	6,4 (5,5; 8,7)			
Przeżycie bez progresji	IPI	137	2,86 (2,76; 3,02)	0,64	<0,001	
	gp100	136	2,76 (2,73; 2,83)			
Punkt końcowy	Interwencja	N	Srednia liczba miesięcy do uzyskania odpowiedzi (SD*)	Różnica średnich (95%CI)	p	
Czas do uzyskania odpowiedzi	IPI	137	3,18 (2,54*)	0,44 (-0,32; 1,20)	bd	
	gp100	136	2,74 (3,72*)			
Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	
Całkowite przeżycie (OS)	zgon	IPI	137	100 (73,0)	0,39 (0,19; 0,76)	7 (5; 20)
		gp100	136	119 (87,5)		
12-miesięczne przeżycie		IPI	137	63 (45,6)	2,46 (1,43; 4,24)	5 (4; 12)
		gp100	136	35 (25,3)		
18-miesięczne przeżycie		IPI	137	46 (33,2)	2,62 (1,42; 4,91)	6 (4; 14)
		gp100	136	22 (16,3)		



	24-miesięczne przeżycie	IPI	137	32 (23,5)	1,88 (0,96; 3,72)	-
		gp100	136	19 (13,7)		
<b>Najlepsza odpowiedź na leczenie</b>	Całkowita	IPI	137	2 (1,5)	7,39 (0,46; 118,75)**	-
		gp100	136	0		
	Częściowa	IPI	137	13 (9,5)	<b>7,02 (1,53; 64,98)</b>	<b>13 (7; 34)</b>
		gp100	136	2 (1,5)		
	Stabilizacja choroby	IPI	137	24 (17,5)	2,01 (0,93; 4,51)	-
		gp100	136	13 (9,6)		
	Progresa	IPI	137	70 (51,1)	<b>0,55 (0,33; 0,92)</b>	<b>7 (4; 39)</b>
		gp100	136	89 (65,4)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. \*\*Obliczono metodą Peto.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do przeżycia całkowitego, przeżycia do progresji, 12- oraz 18-miesięcznego przeżycia, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby.

Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

W próbie klinicznej Hodi 2010 oceniano jakość życia pacjentów przyjmujących ipilimumab, ipilimumab w skojarzeniu ze szczepionką gp100 oraz samą szczepionkę gp100. Interpretacja wyników dotyczących 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.

Analizę statystyczną przeprowadzono dla EORTC QLQ-C30. Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 obejmuje ocenę ogólną stanu zdrowia oraz skale:

- funkcjonowania mierzącą funkcjonowanie fizyczne, w rolach społecznych i w pracy, poznawcze, emocjonalne oraz społeczne;
- objawów mierzącą nasilenie: zmęczenia, nudności i wymiotów, bólu, duszności, zaburzeń snu, braku łaknienia, zaparć, biegunki oraz ocenę sytuacji finansowej pacjenta.

Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie im wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania) wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi w zakresie jakości życia pacjentów świadczy o porównywalnym wpływie na QoL ipilimumabu oraz szczepionki gp100. Jedyna statystycznie istotna różnica dotyczy zaparć (MD = -9,9 (95% CI: -17,4, -2,4), p = 0,0101), co oznacza, że stosowanie ipilimumabu może wiązać się ze zmniejszoną częstością występowania zaparć w stosunku do gp100. Uzyskany wynik autorzy analizy przedstawionej przez wnioskodawcę uznali za nieistotny klinicznie.

Źródło: AW-10

#### 6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

##### European Medicines Agency, Assessment Report for Yervoy (ipilimumab), 19 May 2011

W raporcie 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.

Badania I/II fazy:

- CA184022- randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem porównujące ipilimumab w dawce 0,3 mg/kg, 3mg/kg oraz 10mg/kg;
- CA184004- randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem mające na celu wyszczególnienie biomarkerów, dzięki którym możliwe będzie wskazanie pacjentów, którzy odpowiedzą na leczenie ipilimumabem;
- MDX010-08- randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu podawanego w kilku dawkach oraz ocena czy połączenie ipilimumabu z dakarbazyną zwiększa efekt leczenia;
- CA184008- badanie otwarte II fazy bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność ipilimumabu;
- CA184007- randomizowane badanie II fazy z podwójnym zaślepieniem oceniające częstość występowania biegunki w stopniu  $\geq 2$  u pacjentów leczonych ipilimumabem wraz z profilaktycznie podawanym budesonidem lub placebo;
- CA184042- badanie otwarte II fazy bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność ipilimumabu;
- MDX010-15- badanie otwarte I/II fazy oceniające bezpieczeństwo i właściwości farmakokinetyczne ipilimumabu;

Wszyscy pacjenci włączeni do ww. badań otrzymywali ipilimumab (żadne z badań I/II fazy nie zawierało grupy kontrolnej). Pierwszorzędownym punktem końcowym większości badań była najlepsza całkowita odpowiedź na leczenie. Odsetki pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii odpowiadających na leczenie w większości z ww. badań były porównywalne z wynikami z badania Hodi 2010.

Dla ipilimumabu stosowanego w monoterapii mediana przeżycia całkowitego wyniosła 10,2 miesiąca (95%CI: 8,02-13,80) w porównaniu do 6,44 miesiąca (95%CI: 5,49-8,72) uzyskanego dla zastosowania szczepionki gp100.

Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznanym. Nie opublikowano dotychczas badań kontrolowanych placebo dla zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Dostępne badania, w których szczepionka gp100 stosowana była w połączeniu z innymi terapiami (interleukina 2) dostarczają niewiele informacji na temat skuteczności zastosowania szczepionki gp100 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.

Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) uznało, że w oparciu o powyższe dowody skuteczność ipilimumabu w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub z przerzutami) uprzednio leczonych jest wystarczająco udowodniona.

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. Wskazana do stosowania zostaje dawka 3mg/kg, jednakże jednym z warunków rejestracji jest zebranie przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch ww. dawek ipilimumabu pochodzących z randomizowanego badania klinicznego.

Zarówno pacjenci z przerzutami do mózgu, jak i pacjenci z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej byli wykluczeni z badania Hodi 2010. Wyniki badania CA184024 wskazują, że ipilimumab może być skuteczny u



pacjentów z przerzutami do mózgu, natomiast nie są dostępne dane na temat skuteczności ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej.

Źródło: AW-30

### 6.1.3.2. Bezpieczeństwo

#### 6.1.3.2.1. Informacje z raportu

Bezpieczeństwo ipilimumabu analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 643 pacjentów) z badania Hodi 2010.

#### Występowanie działań niepożądanych (różnice istotne statystycznie)

Działanie niepożądane	Stopień nasilenia	Interwencja	N	n (%)	OR (95%CI)	NNH (95%CI)
Biegunka	ogółem	IPI	131	43 (32,8)	1,99 (1,10; 3,66)	8 (5; 41)
		gp100	132	26 (19,7)		
<b>Działania niepożądane o podłożu immunologicznym</b>						
Dermatologiczne ogółem	ogółem	IPI	131	57 (43,5)	3,85 (2,10; 7,18)	4 (3; 7)
		gp100	132	22 (16,7)		
Świąd	ogółem	IPI	131	32 (24,4)	2,72 (1,32; 5,83)	8 (5; 22)
		gp100	132	14 (10,6)		
Wysypka	ogółem	IPI	131	25 (19,1)	4,95 (1,88; 15,24)	7 (5; 15)
		gp100	132	6 (4,5)		
Żołądkowo-jelitowe	ogółem	IPI	131	38 (29,0)	2,43 (1,26; 4,77)	7 (5; 22)
		gp100	132	19 (14,4)		
	Stopień 3	IPI	131	10 (7,6)	10,83 (1,49; 473,34)	15 (8; 41)
		gp100	132	1 (0,8)		
Biegunka	ogółem	IPI	131	36 (27,5)	2,40 (1,23; 4,78)	8 (5; 25)
		gp100	132	18 (13,6)		
Endokrynne	ogółem	IPI	131	10 (7,6)	5,37 (1,11; 51,12)	17 (9,80)
		gp100	132	2 (1,5)		

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki gp100 w porównaniu do ipilimumabu w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- Biegunka- ogółem;
- Działania niepożądane dermatologiczne – ogółem;
- Świąd – ogółem;
- Wysypka- ogółem;
- Działania niepożądane żołądkowo- jelitowe- ogółem, a także stopień 3;
- Biegunka o podłożu immunologicznym- ogółem;
- Działania niepożądane endokrynne- ogółem;

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ipilimumabu i szczepionki gp100 w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- Działania niepożądane ogółem, a także działania niepożądane stopnia 3 i działania niepożądane stopnia 4;
- Działania niepożądane związane z podawaniem lekiem ogółem, a także działania niepożądane związane z podawaniem lekiem stopnia 3 i działania niepożądane związane z podawaniem lekiem stopnia 4;
- Biegunka- stopień 3;
- Nudności- ogółem, a także stopień 3;
- Zaparcia - ogółem, a także stopień 3;
- Wymioty - ogółem, a także stopień 3;
- Ból brzucha - ogółem, a także stopień 3;
- Zmęczenie- ogółem, a także stopień 3;
- Utrata apetytu- ogółem, a także stopień 3 i 4;
- Gorączka- ogółem, a także stopień 3;
- Ból głowy- ogółem, a także stopień 3;
- Kaszel- ogółem;
- Dusznosc- ogółem, a także stopień 3 i 4;
- Anemia- ogółem, a także stopień 3;
- Działania niepożądane dermatologiczne – stopień 3;
- Wysypka- stopień 3;
- Bielactwo- ogółem;
- Biegunka o podłożu immunologicznym- stopień 3;
- Zapalenie jelita grubego- ogółem, a także stopień 3;
- Działania niepożądane endokrynne- stopień 3 i 4;
- Niedoczynność tarczycy- ogółem;
- Niedoczynność przysadki- ogółem, a także stopień 3 i 4;
- Zapalenie przysadki- ogółem, a także stopień 3;
- Niewydolność nadnerczy- ogółem;
- Wzrost poziomu tyreotropiny- ogółem;
- Obniżenie poziomu kortykotropiny- ogółem, a także stopień 4;
- Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej- ogółem;
- Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginowej- ogółem;
- Zapalenie wątroby- ogółem;
- Inne- ogółem, a także stopień 3 i 4;

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). 7 spośród 14 zgonów związanych było z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym: 5 w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z szczepionką gp100 (1 przypadek zapalenia jelita grubego stopnia 3 oraz posocznicy, 3 przypadki perforacji jelita grubego lub zapalenia otrzewnej, 1 przypadek syndromu Guillain- Barre) oraz 2 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii (1 przypadek perforacji jelita grubego oraz 1 przypadek niewydolności wątroby). Spośród zgonów, które nie związane były z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym 3 wystąpiły w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z szczepionką gp100 (sepsa, myelofibroza, ostra niewydolność oddechowa), 2 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii (szok septyczny związany z zapaleniem nerek oraz zespół przesączania włóściwego), natomiast 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii (szok septyczny oraz wyniszczenie).

Źródło: AW-10, AW-31

### **Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa.

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.

Włączone badania:

**Weber 2009 (IIA)**- Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo, faza II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (*open-label*) oraz: (A) budezonid w dawce 9 mg; (B) placebo; doustnie, 1×dziennie przez 16 tyg.

**Hersh 2010 (IIA)**- Prospektywne, faza II, z randomizacją, typu *open-label*, ipilimumab w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie, w 4 cyklach samodzielnie (A) lub w skojarzeniu z dakarbazyną w dawce 250 mg/m<sup>2</sup> podawaną w 6 cyklach 5-dniowych (B); W przypadku wystąpienia progresji choroby w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii możliwość zmiany leczenia na terapię skojarzoną ipilimumabem j dakjarbazyną (*cross-over*).

**Wolchok 2010 (II A)**- Prospektywne, randomizowane, podwójnie zaślepienie, faza II, ipilimumab podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie w dawce: 0,3 mg/kg mc., 3 mg/kg mc. lub 10 mg/kg mc.

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  $\geq 3$  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.

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.

**Maker 2006-** Prospektywne, faza I/II, ipilimumab w dawce 3 mg/kg (A) lub 5 mg/kg (B); W obu grupach stopniowa eskalacja dawki do 9 mg/kg.

**Weber 2008-** Prospektywne, faza I/II, ipilimumab w postaci pojedynczej dawki: 7,5; 10; 15 lub 20 mg/kg (A-SD) lub wielokrotne dawki leku: 2,8; 3 lub 5 mg/kg (A-MD) albo wielokrotne dawki 10 mg/kg (B).

**Ku 2010-** Prospektywne, faza II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie.

**O'Day 2010 -** Prospektywne, faza II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie.

**DiGiacomo 2011 -** Program rozszerzonego dostępu do leku, ipilimumab w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach, co 3 tygodnie. Możliwość terapii podtrzymującej: ipilimumab w dawce 10 mg/kg co 12 tygodni.

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 aminotransferaz, niedoczynność tarczycy, kanalikowo-śródmiażdżowe 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, toczniowe zapalenie nerek. Wszystkie przedstawione w publikacjach dotyczących przypadków klinicznych działania niepożądane były możliwe do wyleczenia za pomocą standardowego postępowania zalecanego w leczeniu poszczególnych schorzeń.

Źródło: AW-10

### 6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

## Charakterystyka Produktu Leczniczego oraz Assessment Report for Yervoy (ipilimumab), European Medicines Agency, 19 May 2011

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

YERVOY jest związany 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.

W leczeniu ciężkich działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego konieczne może być ogólne podanie dużych dawek kortykosteroidów z podaniem lub bez podania innych leków immunosupresyjnych. Specyficzne dla produktu YERVOY wytyczne dotyczące postępowania w przypadku działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego opisano poniżej.

#### Objawy pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego

Podanie produktu YERVOY wiąże się z występowaniem ciężkich objawów pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zgonów z powodu perforacji przewodu pokarmowego. U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu 3. fazy zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopień 3.-5.) działań pochodzenia immunologicznego ze strony układu pokarmowego wynosiła 8 tygodni (od 5 do 13 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu badania wytycznych postępowania, w większości przypadków (90%) nastąpiła poprawa (definiowana jako powrót do stanu łagodnego [stopień 1.] lub łżejszego, lub do stanu przed rozpoczęciem leczenia), przy czym mediana czasu od wystąpienia objawów do uzyskania poprawy wynosiła 4 tygodnie (od 0,6 do 22 tygodni). U pacjentów należy monitorować przedmiotowe i podmiotowe objawy, które mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia jelita grubego pochodzenia immunologicznego lub perforacji przewodu pokarmowego. Obraz kliniczny może obejmować biegunkę, zwiększoną częstość wypróżnień, ból brzucha lub obecność krwi w kale, z lub bez gorączki. Biegunka lub zapalenie jelita grubego, które wystąpiły po podaniu produktu YERVOY, należy jak najszybciej zdiagnozować, aby wykluczyć etiologię zakaźną lub inną. W badaniach klinicznych zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego było związane z zapaleniem błony śluzowej, z owrzodzeniami lub bez oraz z naciekami limfocytowymi lub neutrofilowymi.

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku wystąpienia biegunki lub zapalenia jelita grubego opierają się na nasileniu objawów (zgodnie z klasyfikacją stopnia ciężkości wg NCI-CTCAE v3). Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną (stopnia 1. lub 2.) biegunką (lub zwiększeniem liczby wypróżnień do 6 na dobę) lub podejrzanym łagodnym lub umiarkowanym zapaleniem jelita grubego (np. ból brzucha lub obecność krwi w stolcu) mogą kontynuować przyjmowanie produktu YERVOY. Zalecane jest leczenie objawowe (np. loperamid, uzupełnianie płynów) i ściśle monitorowanie. Jeśli łagodne lub umiarkowane objawy nawracają lub utrzymują się przez 5-7 dni, zaplanowaną dawkę YERVOY należy pominąć i zaleca się włączenie leczenia kortykosteroidami (np. prednizon 1 mg/kg mc. doustnie raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy). Jeśli objawy ulegną złagodzeniu do stopnia 0.-1. lub powrócą do stanu sprzed rozpoczęcia



leczenia, można wznowić podawanie produktu YERVOY wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać.

Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) biegunką lub zapaleniem jelita grubego i zaleca się natychmiastowe dożylnie podawanie kortykosteroidów w dużych dawkach. (W badaniach klinicznych stosowano metylprednizolon w dawce 2 mg/kg mc./dobę). Gdy biegunka oraz inne objawy zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. W badaniach klinicznych szybkie zmniejszanie dawki (w okresie < 1 miesiąca) powodowało u niektórych pacjentów nawrót biegunki lub zapalenia jelita grubego. Pacjentów należy badać czy nie doszło do perforacji przewodu pokarmowego lub zapalenia otrzewnej. Doświadczenie z badań klinicznych, dotyczących postępowania w odpornej na sterydy biegunce i zapaleniu jelita grubego jest ograniczone. Można jednak rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych, przy braku przeciwwskazań, podawano pojedynczą dawkę infliksymabu 5 mg/kg mc. Infliksymabu nie należy stosować w przypadku podejrzenia perforacji przewodu pokarmowego lub posocznicy.

#### Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY jest związane z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki prowadzącej do zgonu niewydolności wątroby.

U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej, ciężkiej lub prowadzącej do zgonu (stopnia 2.-5.) hepatotoksyczności pochodzenia immunologicznego wynosił od 3 do 9 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Po zastosowaniu specyficznych dla protokołu zaleceń okres do ustąpienia objawów wynosił od 0,7 do 2 tygodni.

Przed podaniem każdej dawki produktu YERVOY należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny, gdyż zmiany wyników badań laboratoryjnych mogą wskazywać na wystąpienie zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego. Wzrost wartości wskaźników określających czynność wątroby może wystąpić bez objawów klinicznych. W celu wykluczenia innych przyczyn uszkodzenia wątroby, w tym skutek infekcji, progresji choroby podstawowej lub działania leków, a także w celu monitorowania objawów, aż do ich ustąpienia należy oznaczać aktywność AspAT, AIAT i stężenie bilirubiny całkowitej. Biopsje wątroby, wykonane u pacjentów z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, wykazały cechy ostrego stanu zapalnego (neutrofile, limfocyty i makrofagi).

W przypadku pacjentów ze zwiększoną aktywnością AspAT lub AIAT w zakresie od > 5 do ≤ 8 x GGN lub stężeniem bilirubiny całkowitej w zakresie od > 3 do ≤ 5 x GGN, które budzi podejrzenie, że jest związane ze stosowaniem produktu YERVOY, należy pominąć zaplanowaną dawkę produktu YERVOY, a wskaźniki czynności wątroby monitorować aż do ustąpienia nieprawidłowości. Po polepszeniu wskaźników czynności wątroby (AspAT i AIAT ≤ 5 x GGN, a bilirubina całkowita ≤ 3 x GGN), podawanie produktu YERVOY można wznowić wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać.

U pacjentów ze zwiększoną aktywnością AspAT lub AIAT > 8 x GGN, która budzi podejrzenie, że jest związana ze stosowaniem produktu YERVOY, należy zaprzestać leczenia na stałe i zaleca się natychmiastowe rozpoczęcie ogólnego leczenia dużymi dawkami kortykosteroidów podawanych dożylnie (np. metylprednizolonem 2 mg/kg mc. na dobę lub równoważnym produktem leczniczym). U tych pacjentów konieczne jest monitorowanie podwyższonych wskaźników czynności wątroby aż do ich normalizacji. Gdy objawy ustąpią, a podwyższone wskaźniki czynności wątroby ulegną normalizacji, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca. Wzrost wartości wskaźników czynności wątroby w czasie zmniejszania dawki steroidów można opanować zwiększając dawkę i spowalniając szybkość zmniejszania dawki.

W przypadku pacjentów z istotnym podwyższeniem wskaźników czynności wątroby, które jest oporne na leczenie kortykosteroidami, można rozważyć dodanie do schematu opartego na kortykosteroidach innego leku immunosupresyjnego. W badaniach klinicznych u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami oraz ze wzrostem wskaźników czynności wątroby w czasie stopniowego zmniejszania dawki steroidów, który nie odpowiadał na zwiększenie dawki kortykosteroidów, stosowano mykofenolan mofetylu.

#### Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki toksycznej nekrolicy naskórka.

Wysypka i świąd indukowane przez YERVOY miały w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) i odpowiadały na leczenie objawowe. U pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, mediana czasu do wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu (stopnia 2.-5.) działań niepożądanych wynosiła 3 tygodnie (0,9-16 tygodni) od rozpoczęcia leczenia. W większości przypadków (87%) po zastosowaniu specyficznych dla protokołu wytycznych postępowania objawy ustępowały; mediana czasu od wystąpienia objawów do ich ustąpienia wynosiła 5 tygodni (od 0,6 do 29 tygodni).

Leczenie wysypki i świądu, indukowanych przez YERVOY, zależy od ich nasilenia. Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi skóry o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.) mogą kontynuować leczenie produktem YERVOY, stosując leczenie objawowe (np. leki antyhistaminowe). Przy łagodnej lub umiarkowanej wysypce lub świądzie, które trwają przez 1- 2 tygodnie i nie ustępują po zastosowaniu kortykosteroidów miejscowo, należy rozpocząć doustne leczenie kortykosteroidami (np. prednizon w dawce 1 mg/kg mc. raz na dobę lub równoważny produkt leczniczy).

W przypadku pacjentów z ciężkimi (stopnia 3.) działaniami niepożądanymi ze strony skóry, należy pominąć zaplanowaną dawkę produktu YERVOY. Jeśli początkowe objawy ulegną złagodzeniu (do stopnia 1.) lub ustąpią, leczenie produktem YERVOY można wznowić wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych, nie należy podawać.

Należy zaprzestać leczenia produktem YERVOY u pacjentów z bardzo ciężką (stopnia 4.) wysypką lub ciężkim (stopnia 3.) świądem i natychmiast rozpocząć ogólne, dożylnie podanie kortykosteroidów w dużych dawkach (np. metylprednizolon w dawce 2 mg/kg/dobę). Gdy wysypka lub świąd zostaną opanowane, po dokonaniu oceny klinicznej można rozpocząć stopniowe zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo w okresie co najmniej 1 miesiąca.

#### Działania neurologiczne pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY jest związane z poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego. W badaniach klinicznych zgłaszano przypadki zespołu Guillain-Barré, które prowadziły do zgonu. Zgłaszano także występowanie objawów przypominających miastenię. U pacjentów może wystąpić osłabienie mięśniowe oraz neuropatia czuciowa.

Należy przeanalizować przypadki niemożliwej do wyjaśnienia neuropatii ruchowej, osłabienia mięśniowego lub neuropatii czuciowej trwającej > 4 dni oraz wykluczyć przyczyny niezapalne, takie jak progresja choroby, infekcje, zespoły metaboliczne oraz objawy polekowe. U pacjentów z umiarkowaną (stopnia 2.) neuropatią ruchową (z elementem czuciowym lub bez elementu czuciowego), prawdopodobnie związana ze stosowaniem produktu YERVOY, należy pominąć zaplanowaną dawkę. Jeśli nasilenie objawów neurologicznych powróci do stanu sprzed leczenia, u pacjenta można wznowić podawanie produktu YERVOY wraz z następną zaplanowaną dawką. Dawek pominiętych z powodu działań niepożądanych nie wolno podawać.

Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią czuciową o dowiedzionym lub podejrzanym związku ze stosowaniem produktu YERVOY. Pacjentów należy leczyć zgodnie z wytycznymi dotyczącymi postępowania z neuropatią czuciową oraz natychmiast rozpocząć dożylnie podanie kortykosteroidów (np. metylprednizolonu w dawce 2 mg/kg mc./dobę).

Należy zwrócić uwagę na postępujące objawy neuropatii ruchowej i zastosować odpowiednie leczenie. Należy zaprzestać podawania produktu YERVOY u pacjentów z ciężką (stopnia 3. lub 4.) neuropatią ruchową, niezależnie od jej przyczyny.

#### Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego

Podanie produktu YERVOY może powodować stan zapalny narządów wydzielania wewnętrznego, szczególnie niedoczynność podwzgórza, przysadki mózgowej, niewydolność nadnerczy oraz niedoczynność tarczycy, a pacjenci mogą prezentować objawy niespecyficzne, które mogą przypominać inne stany patologiczne, np. przerzuty do mózgu lub inne choroby. Najczęstszym obrazem klinicznym są bóle głowy i zmęczenie. Mogą wystąpić także zaburzenia pola widzenia, zmiany zachowania, zaburzenia równowagi elektrolitowej oraz zmniejszenie ciśnienia. Należy wykluczyć przełom nadnerczowy jako przyczynę objawów występujących u pacjenta. Doświadczenie kliniczne dotyczące endokrynopatii związanej ze stosowaniem produktu YERVOY jest ograniczone.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20, czas do wystąpienia umiarkowanej do bardzo ciężkiej (stopnia 2.-4.) endokrynopatii pochodzenia immunologicznego wynosił od 7 do 20 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Endokrynopatia pochodzenia immunologicznego, obserwowana w badaniach klinicznych, generalnie poddawała się kontroli za pomocą leczenia immunosupresyjnego i hormonalnego leczenia zastępczego.

W przypadku wystąpienia objawów przełomu nadnerczowego, np. ciężkiego odwodnienia, niedociśnienia lub wstrząsu zaleca się jak najszybsze dożylnie podanie kortykosteroidów oraz należy ocenić czy pacjent nie ma sepsy lub zakażenia. Jeżeli obecne są objawy niewydolności nadnerczy, ale pacjent nie jest w przełomie nadnerczowym, należy rozważyć wykonanie dalszych badań, w tym laboratoryjnych i obrazowych. Ocena badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych może być wykonana zanim rozpocznie się leczenie kortykosteroidami. W przypadku nieprawidłowych wyników badań obrazowych przysadki mózgowej lub badań laboratoryjnych określających czynność narządów dokrewnych, zaleca się krótkotrwałe leczenie kortykosteroidami w dużej dawce (np. deksametazon w dawce 4 mg co 6 godzin lub równoważny produkt leczniczy), w celu leczenia stanu zapalnego danego narządu, zaś zaplanowaną dawkę produktu YERVOY należy pominąć. Obecnie nie wiadomo, czy podawanie kortykosteroidów leczy dysfunkcję narządu dokrewnego. Należy także włączyć odpowiednie hormonalne leczenie zastępcze. Konieczne może być długoterminowe hormonalne leczenie zastępcze.

Gdy objawy lub zaburzenia wyników badań laboratoryjnych zostaną opanowane, a stan ogólny pacjenta ulegnie poprawie można wznowić podawanie produktu YERVOY, a po ocenie stanu klinicznego rozpocząć zmniejszanie dawki kortykosteroidów. Dawkę należy zmniejszać stopniowo przez co najmniej 1 miesiąc.

#### Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3mg/kg mc. w monoterapii w badaniu MDX010-20 zgłaszano następujące działania niepożądane o możliwym pochodzeniu immunologicznym: zapalenie błony naczyniowej oka, eozynofilia, wzrost aktywności lipazy oraz zapalenie kłębuszków nerkowych. Ponadto u pacjentów leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. + szczepionką peptydową gp100 w badaniu MDX010-20 zgłaszano zapalenie tęczówki, anemię hemolityczną, wzrost aktywności amylazy, niewydolność wielonarządową oraz zapalenie płuc. Jeśli działania te będą miały ciężkie nasilenie (stopnia 3. lub 4.), mogą wymagać natychmiastowego leczenia kortykosteroidami w dużych dawkach i zaprzestania podawania produktu YERVOY. W przypadku zapalenia błony naczyniowej oka, zapalenia tęczówki lub zapalenia nadtwardówki, związanych z leczeniem produktem YERVOY, należy rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów w postaci kropli do oczu.



### Specjalne populacje

Pacjentów z czerniakiem gałki ocznej, pierwotnym czerniakiem ośrodkowego układu nerwowego i czynnymi przerzutami do mózgu nie włączano do głównego badania klinicznego.

### Reakcja na podanie wlewu

W badaniach klinicznych zgłaszano izolowane przypadki ciężkich reakcji na wlew. W przypadku ciężkiej reakcji na wlew, infuzję produktu YERVOY należy przerwać i wdrożyć odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi reakcjami na wlew mogą otrzymywać YERVOY pod starannym nadzorem. Można rozważyć podanie leków przeciwgorączkowych i przeciwhistaminowych jako premedykacji.

### Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi

W badaniach klinicznych nie badano pacjentów, którzy w wywiadzie podawali choroby autoimmunologiczne (inne niż bielactwo i odpowiednio kontrolowane niedobory endokrynologiczne, takie jak hypotyroidyzm), w tym wymagające ogólnego leczenia immunosupresyjnego z powodu wcześniej rozpoznanej aktywnej choroby autoimmunologicznej lub jako leczenia podtrzymującego po przeszczepieniu narządu. Ipilimumab jest produktem nasilającym aktywność limfocytów T, które umożliwiają odpowiedź immunologiczną (patrz punkt 5.1) i może wpływać na leczenie immunosupresyjne, powodując zaostrzenie choroby podstawowej lub zwiększając ryzyko odrzucania przeszczepu. Stosowania produktu YERVOY należy unikać u pacjentów z ciężką chorobą autoimmunologiczną, w której dalsza aktywacja układu immunologicznego mogłaby stanowić nieuchronne zagrożenie życia oraz stosować z zachowaniem ostrożności u innych pacjentów z chorobami autoimmunologicznymi w wywiadzie, po dokładnym rozważeniu prawdopodobnego, indywidualnego stosunku ryzyka do korzyści.

### Pacjenci na diecie z kontrolowaną zawartością sodu

Każdy ml produktu leczniczego zawiera 0,1 mmol (lub 2,30 mg) sodu. Należy to uwzględnić w przypadku leczenia pacjentów, będących na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Ipilimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które nie jest metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYPs) oraz inne enzymy metabolizujące leki i nie przypuszcza się, że będzie miał wpływ indukujący lub hamujący na CYPs oraz inne enzymy metabolizujące leki. Z tego powodu nie przewiduje się, żeby ipilimumab powodował interakcje farmakokinetyczne.

Inne rodzaje interakcji

#### *Kortykosteroidy*

Należy unikać stosowania ogólnego kortykosteroidów przed rozpoczęciem podawania produktu YERVOY z powodu ich potencjalnego wpływu na aktywność farmakodynamiczną i skuteczność produktu YERVOY. Jednakże po włączeniu produktu Yervoy można stosować ogólnie kortykosteroidy oraz inne leki immunosupresyjne w leczeniu działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wydaje się, że ogólne stosowanie kortykosteroidów po włączeniu produktu YERVOY nie zaburza jego skuteczności.

#### *Leki zmniejszające krzepliwość*

Wiadomo, że zastosowanie leków zmniejszających krzepliwość krwi zwiększa ryzyko krwotoków z przewodu pokarmowego. Ponieważ krwotoki z przewodu pokarmowego są działaniem niepożądanym związanym z produktem YERVOY, pacjentów u których konieczne jest równoczesne stosowanie leczenia zmniejszającego krzepliwość należy dokładnie monitorować.

### **Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

YERVOY podawano u > 3 000 pacjentów w badaniach klinicznych, oceniających stosowanie różnych dawek w różnych typach nowotworów. O ile nie podano inaczej, przedstawione poniżej dane dotyczą ekspozycji na

YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych czerniaka. W badaniu 3. fazy MDX010-20, pacjenci otrzymali średnio 4 dawki produktu (zakres 1-4). YERVOY najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania produktu YERVOY. U pacjentów, którzy w badaniu MDX010-20 otrzymywali YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w monoterapii, najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$  pacjentów) była biegunka, wysypka, świąd, zmęczenie, nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha. Większość miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.). Leczenie produktem YERVOY przerwano z powodu działań niepożądanych u 10% pacjentów.

#### Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, którzy byli leczeni produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. w badaniach klinicznych (n= 767) przedstawiono w tabeli poniżej.

Reakcje te sklasyfikowano według układów narządów i według częstości. Częstości sklasyfikowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy działania niepożądane pochodzenia immunologicznego (irAEs) uszeregowano od najpoważniejszych do najłżejszych. Odsetki chorych z irAEs u pacjentów z dodatnim HLA-A2\*0201, którzy otrzymali YERVOY w badaniu MDX010-20, były podobne do obserwowanych we wszystkich badaniach klinicznych.

<b>Działania niepożądane u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych produktem YERVOY w dawce 3 mg/kg mc. (n=767)<sup>a</sup></b>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często	Posocznica <sup>b</sup> , wstrząs septyczny <sup>b</sup> , zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie uchyłków, zakażenie układu moczowego, zakażenie górnego odcinka układu oddechowego, zakażenie dolnego odcinka układu oddechowego
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Często	ból w obrębie guza
Niezbyt często	zespół paranowotworowy
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często	niedokrwistość, limfopenia
Niezbyt często	niedokrwistość hemolityczna <sup>b</sup> , małopłytkowość, eozynofilia, neutropenia
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Niezbyt często	nadwrażliwość
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często	niedoczynność przysadki mózgowej <sup>c</sup> , niedoczynność tarczycy <sup>c</sup>
Niezbyt często	niewydolność nadnerczy <sup>c</sup> , nadczynność tarczycy <sup>c</sup> , hipogonadyzm
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często	zmniejszenie apetytu
Często	odwodnienie, hipokaliemia
Niezbyt często	hiponatremia, zasadowica, hipofosfatemia, zespół rozpadu guza
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	stan splątania
Niezbyt często	zmiany stanu umysłowego, depresja, zmniejszenie libido
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Często	obwodowa neuropatia czuciowa, zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	zespół Guillain-Barré <sup>b,c</sup> , omdlenie, neuropatia nerwów czaszkowych, obrzęk, mózgu, neuropatia obwodowa, ataksja, drżenie, mioklonie, dyzartria
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często	niewyraźne widzenie, ból oka

Niezbyt często	zapalenie błony naczyniowej oka <sup>c</sup> , krwawienie do ciała szklistego, zapalenie tęczówki <sup>c</sup> , zmniejszenie ostrości widzenia, uczucie obecności ciała obcego w oczach, zapalenie spojówek
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często	arytmia, migotanie przedsionków
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często	zmniejszenie ciśnienia, uderzenie gorąca
Niezbyt często	zapalenie naczyń, angiopatia <sup>b</sup> , niedokrwienie obwodowe, hipotonia ortostatyczna
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	duszność, kaszel
Niezbyt często	niewydolność oddechowa, zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS) <sup>b</sup> , nacieki w płucach, obrzęk płuc, zapalenie płuc, alergiczny nieżyt nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często	biegunka <sup>c</sup> , wymioty, nudności
Często	krwawienie z układu pokarmowego, zapalenie jelit <sup>b,c</sup> , zaparcie, refluks żołądkowo-przełykowy, ból brzucha
Niezbyt często	perforacja przewodu pokarmowego <sup>b,c</sup> , perforacja jelita grubego <sup>b,c</sup> , perforacja jelit <sup>b,c</sup> , zapalenie otrzewnej <sup>b</sup> , zapalenie trzustki, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, wrzód żołądka, wrzód jelita grubego, zapalenie przełyku, niedrożność <sup>d</sup>
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Często	nieprawidłowa czynność wątroby
Niezbyt często	niewydolność wątroby <sup>b,c</sup> , zapalenie wątroby, powiększenie wątroby, żółtaczką
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często	wysypka <sup>c</sup> , świąd <sup>c</sup>
Często	zapalenie skóry, rumień, bielactwo, pokrzywka, łysienie, nocne poty, suchość skóry
Niezbyt często	toksyczna nekroliza naskórka <sup>b,c</sup> , leukoklastyczne zapalenie naczyń, łuszczenie skóry
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często	ból stawów, ból mięśni, bole mięśniowo-szkieletowe, kurcze mięśniowe
Niezbyt często	polimialgia reumatyczna, zapalenie stawów
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	niewydolność nerek <sup>b</sup> , kłębuszkowe zapalenie nerek <sup>c</sup> , kwasica kanalikowa
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Niezbyt często	brak miesiączki
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często	zmęczenie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, gorączka
Często	dreszcze, astenia, obrzęki, ból
Niezbyt często	niewydolność wielonarządowa <sup>b,c</sup> , reakcja związana z podaniem wlewu
<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często	zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej <sup>c</sup> , zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej <sup>c</sup> , zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę we krwi (TSH), zmniejszenie stężenia kortyzolu we krwi, zmniejszenie stężenia kortykotropiny we krwi, zwiększenie aktywności lipazy <sup>c</sup> , zwiększenie aktywności amylazy we krwi <sup>c</sup> , zmniejszenie stężenia testosteronu we krwi

a Częstości ustalono na podstawie danych zebranych w 9 badaniach klinicznych produktu YERVOY stosowanego w dawce 3 mg/kg mc. w leczeniu czerniaka.

b W tym zgon

c. Dane prezentowane w tych punktach zasadniczo odzwierciedlają doświadczenie z badania 3. fazy MDX010-20.

d Zgłaszane w najnowszych badaniach, innych niż zakończone badania kliniczne dotyczących czerniaka.

Dodatkowe działania niepożądane, niewymienione w tabeli powyżej, zgłaszano u pacjentów, którzy otrzymywali inne dawki (zarówno < jak i > 3 mg/kg mc.) produktu YERVOY w badaniach klinicznych

dotyczących czerniaka. Następujące dodatkowe reakcje występowały z częstością <1%: zespół podrażnieniowo – oponowy (meningismus), zapalenie mięśnia sercowego, kardiomiopatia, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, rumień wielopostaciowy, autoimmunologiczne zapalenie nerek, objawy przypominające miastenię, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, nadczynność przysadki mózgowej, wtórna niedoczynność nadnerczy, niedoczynność przytarczyc, zapalenie tarczycy, zapalenie nadtwardówki, zapalenie powiek, obrzęk oka, zapalenie twardówki, zapalenie tętnicy skroniowej, objaw Raynauda, zapalenie odbytu, erytrodyzestezia dłoniowo-podeszwowa, łuszczyca, hematuria, zmniejszenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) we krwi, białkomocz, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, zmniejszenie stężenia tyroksyny, leukopenia i policytomia.

Źródło: AW-19

### **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że wszyscy lekarze, którzy mogą przepisywać produkt YERVOY otrzymają następujące materiały:

- Broszurę dla fachowych pracowników służby zdrowia, zawierającą najczęściej zadawane pytania.
- Broszurę Informacyjną dla Pacjenta, zawierającą Kartę Specjalnych Ostrzeżeń dla Pacjenta.

Główne elementy broszury dla fachowych pracowników służby zdrowia, zawierającej najczęściej zadawane pytania (w postaci pytań i odpowiedzi) to:

- Krótkie przedstawienie ipilimumabu (wskazania i cel tego dokumentu).
- Lista istotnych działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (irARs) i ich objawów zgodnie z punktem 4.4 Charakterystyki Produktu Leczniczego:
  - Stan zapalny układu pokarmowego np. zapalenie jelita grubego, które może prowadzić do perforacji jelita
  - Stan zapalny wątroby np. zapalenie wątroby, które może prowadzić do niewydolności wątroby
  - Zapalenie skóry, które może prowadzić do ciężkich reakcji skórnych (toksyczna nekroliza naskórka)
  - Zapalenie nerwów, które może prowadzić do neuropatii
  - Zapalenie narządów wydzielania wewnętrznego, w tym zapalenie nadnerczy, przysadki lub tarczycy
  - Zapalenie oczu
  - Inne związane irAR (np. zapalenie płuc, zapalenie kłębuszków nerkowych, niewydolność wielonarządowa)
  - Ciężkie reakcje na infuzję
- Informacja, że ipilimumab może powodować poważne działania niepożądane w licznych częściach ciała, które mogą prowadzić do śmierci i wymagają natychmiastowej interwencji tak, jak opisano to w wytycznych dotyczących leczenia działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym w punkcie 4.4 ChPL.
- Wskazanie na istotność oceny badań czynności wątroby, TSH i objawów podmiotowych i przedmiotowych irARs przed każdym podaniem produktu.
- Obserwacja pacjentów po leczeniu spowodowana późno występującymi (w kilka miesięcy po leczeniu) irARs.
- Przypomnienie o przekazywaniu Broszury Informacyjnej dla Pacjenta oraz o edukacji pacjenta/opiekuna o objawach irAR i konieczności natychmiastowego ich zgłaszania do lekarza.

Główne elementy Broszury Informacyjnej dla Pacjenta i Karty Specjalnych Ostrzeżeń:

- Krótkie przedstawienie wskazania dla ipilimumabu i celu tego dokumentu.
- Informacja, że ipilimumab może powodować ciężkie działania niepożądane dotyczące licznych części ciała, które mogą prowadzić do śmierci i które należy natychmiast leczyć
- Prośba o poinformowanie lekarza o wszystkich stanach medycznych przed leczeniem.
- Opis głównych objawów irAR, z zaznaczeniem konieczności natychmiastowego poinformowania lekarza prowadzącego, jeśli objawy wystąpią, utrzymują się lub ulegają pogorszeniu.

- Przewód pokarmowy: biegunka, krew w stolcu, ból brzucha, nudności lub wymioty
- Wątroba: żółtaczka skóry lub białek oczu
- Skóra: wysypka, pęcherze i (lub) łuszczenie, owrzodzenie jamy ustnej
- Oczy: niewyraźne widzenie, zmiany widzenia, ból oczu
- Ogólne: gorączka, ból głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub omdlenia, ciemne zabarwienie moczu, krwawienie, słabość, drętwienie nóg, ramion lub twarzy, zmiany zachowania, takie jak: zmniejszenie popędu płciowego, uczucie irytacji lub zapominanie
- Wskazanie istotności braku prób samodzielnego leczenia jakichkolwiek objawów bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
  - Miejsce zawierający link do Informacji dla Pacjenta na stronie internetowej EMA
  - Zwrócenie uwagi na konieczność noszenia kieszonkowej Karty Specjalnych Ostrzeżeń przez cały czas, w celu udostępnienia jej w czasie każdej wizyty u lekarza innego niż lekarz, który przepisał lek (np. lekarzowi pogotowia ratunkowego). Karta przypomina pacjentowi o głównych objawach, które należy zgłosić lekarzowi/pielęgniarkę natychmiast. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony ipilimumabem.

Podmiot odpowiedzialny powinien ustalić format i treść ww. materiałów z Narodową Agencją Rejestracyjną przed wprowadzeniem produktu do obrotu.

### **Inne warunki**

#### System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych przedstawiony w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu

#### Plan Zarządzania Ryzykiem

Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 5.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. Risk Management Plan), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use). Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

### **Zobowiązanie do spełnienia warunków po zarejestrowaniu produktu leczniczego**



Podmiot odpowiedzialny mający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu musi w określonym czasie spełnić następujące warunki:

Opis	Termin
Podmiot odpowiedzialny będzie kontynuował rozwój specyficznego dla procesu testu na białka komórek gospodarza (ang. Host Cell Protein - HCP) w celu zapewnienia, że czystość produktu jest utrzymywana. Zostanie wykonana walidacja metody i porównana do obecnie stosowanego testu ogólnego, wyniki walidacji i porównania zostaną przekazane. Jeśli konieczne, Podmiot odpowiedzialny powinien rozważyć złożenie odpowiedniej zmiany w celu zastąpienia obecnie stosowanego testu ogólnego na test specyficzny dla procesu i dostarczyć odpowiednie dane dla serii, metod walidacji oraz znowelizowaną specyfikację z proponowanymi kryteriami akceptacji.	31 grudnia 2011
Podmiot odpowiedzialny wykona randomizowane badanie w zaawansowanym czerniaku porównujące dawkę 3 mg/kg mc. z dawką 10 mg/kg mc. w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa, z przeżyciem jako punktem końcowym, zgodnie z protokołem ustalonym z CHMP.	Końcowy raport z badania: 4Q2017
Wnioskodawca zobowiązuje się do kontynuowania analizy skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu u kobiet powyżej 50 roku życia w obecnych i przyszłych badaniach klinicznych, szczególnie w badaniach porównujących dawki, które mają być prowadzone.	Końcowy raport z badania: 4Q2017
Wnioskodawca zobowiązuje się do przedłożenia raportu końcowego dla badania DN120020	1Q2012
Wnioskodawca zobowiązuje się przeprowadzić badanie CA184143, międzynarodowe, obserwacyjne badanie u pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym lub z czerniakiem z przerzutami.	Końcowy raport z badania: szacunkowo 2017 rok

Źródło: AW-19, AW-30

**Center for Drug Evaluation and Research; Application Number: 125377Orig1s000;  
RISK ASSESSMENT and RISK MITIGATION REVIEW(S);  
Department of Health and Human Services  
Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Office of Surveillance and  
Epidemiology  
FINAL REMS REVIEW**

Nazwa leku: Yervoy (ipilimumab);

Podmiot wnioskujący: Bristol-Myers Squibb.

Data: 24 marca 2011 roku

**❖ Wyniki przeglądu proponowanej strategii oceny i minimalizacji ryzyka związanego z preparatem Yervoy**

**Celem dokumentu** REMS (*Risk Evaluation And Mitigation Strategy*) 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).

## **Elementy REMS**

### **A. Plan komunikacji**

Strategia REMS dla ipilimumabu zawiera plan komunikacji z pracownikami służby zdrowia, którzy przepisują, podają i zapewniają opiekę pacjentom otrzymującym ipilimumab. Strategia obejmuje komunikację z onkologami, onkologami chirurgami, pielęgniarkami onkologicznymi, farmaceutami onkologicznymi, pielęgniarkami wykonującymi infuzję, lekarzami pogotowia ratunkowego, gastroenterologami, hepatologami, neurologami, dermatologami i farmaceutami systemu ochrony zdrowia.

Plan komunikacji podzielony jest na dwie części: dla onkologów oraz nieonkologów. Część onkologiczna dotyczy pracowników służby zdrowia, którzy zajmują się leczeniem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (onkolodzy, onkolodzy chirurgi, pielęgniarki onkologiczne, farmaceuci onkologiczni, pielęgniarki wykonujące infuzję) oraz ośrodków infuzyjnego leczenia raka. Przed wprowadzeniem do obrotu, a następnie co sześć miesięcy przez trzy lata, otrzymają oni drogą pocztową oraz elektroniczną następujące materiały:

- a. List kierowany do pracowników służby zdrowia, informujący o częstości występowania, nasileniu i ciężkości działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia (*A Dear Healthcare Provider Letter*)
- b. Wytyczne postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego (*The Immune-Mediated Adverse Reaction Management Guide*)
- c. Kieszonkowa karta przypominająca pacjentowi o głównych objawach, które należy zgłosić natychmiast pracownikowi służby zdrowia. Zawiera także miejsce do wpisania danych lekarza i ostrzeżenie dla innych lekarzy, że pacjent jest leczony preparatem Yervoy® (*The Patient Wallet Card*)
- d. Lista kontrolna przeznaczona do stosowania przed podaniem dawki każdemu pacjentowi i przy każdej wizycie lub rozmowie z pacjentem w celu identyfikacji objawów działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego związanych z podaniem leku Yervoy®. (*The Nursing Immune-Mediated Adverse Reaction Symptom Checklist*)

Część nieonkologiczna dotyczy lekarzy włączonych w opiekę nad pacjentem otrzymującym ipilimumab tj. gastroenterologów, dermatologów, endokrynologów, lekarzy pogotowia ratunkowego, hepatologów, farmaceutów systemu ochrony zdrowia. W momencie lub krótko po wprowadzeniu do obrotu, a następnie co sześć miesięcy przez trzy lata, otrzymają oni tylko drogą elektroniczną: materiały wymienione powyżej w punktach a-b.

Materiały komunikacyjne będą dostępne w wersji elektronicznej przez siedem lat na stronie internetowej poświęconej REMS. Pakiet komunikacyjny będzie dystrybuowany corocznie na stoisku Bristol-Myers Squibb, począwszy od czerwca 2011 r. na spotkaniu *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* w Chicago, Illinois. Wydruki materiałów komunikacyjnych dla onkologów będą dostępne przez siedem lat.

### **B. Harmonogram złożenia aktualizacji REMS**

Firma Bristol-Myers Squibb złoży do FDA zaktualizowaną ocenę ryzyka i strategię zarządzania tym ryzykiem REMS w terminie 18 miesięcy, 3 lat, i 7 lat od pierwotnej daty zatwierdzenia REMS.

### **C. Plan oceny REMS**

Ocena raportów REMS będzie obejmowała:

- Ocenę zrozumienia poważnych zagrożeń związanych ze stosowaniem preparatu Yervoy (ipilimumab) i postępowaniu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego przez pracowników służby zdrowia;
- Ocenę planu komunikacji:
  - data wprowadzenia do obrotu i data wprowadzenia planu komunikacji
  - daty wysyłania pocztą i liczba odbiorców pakietu komunikacyjnego
  - liczba zwróconej poczty
  - źródła listy odbiorców
  - liczba nowych lekarzy przepisujących Yervoy/ liczba nowych ośrodków zakupujące Yervoy w trakcie okresu zbierania danych.
- Ocenę oraz wnioski odnośnie tego, czy REMS spełnia swoje cele i czy potrzebna jest jego modyfikacja, w oparciu o przedłożone informacje



- Określenie działań, które mogłyby zostać podjęte w celu zwiększenia świadomości jeśli sondaże wśród pracowników służby zdrowia wskażą, że ich świadomość nie jest wystarczająca
- Analizę przypadków działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego prowadzących do śmierci pacjenta, zgłaszanych dla leku Yervoy po jego wprowadzeniu do obrotu

#### ❖ Rekomendacja

Strategia REMS powinna być zatwierdzona

Źródło: AW-32

## 6.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny:

- [REDAKTOWANE] „Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”, [REDAKTOWANE]

Celem opracowania było przeprowadzenie analizy opłacalności utworzenia Terapeutycznego Programu Zdrowotnego (TPZ) leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, u których wcześniejsza farmakoterapia nie powiodła się, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™).

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.*

#### Ograniczenia analizy wskazane przez autorów:

- Brak badań klinicznych porównujących terapię ipilimumabem z obecnie stosowanymi schematami leczenia
- Wybór szczepionki gp100 jako reprezentanta obecnie stosowanych schematów leczenia
- Brak opublikowanych analiz ekonomicznych oraz doniesień naukowych odpowiadających rozważanemu problemowi zdrowotnemu, z którymi byłaby możliwość porównania wyników niniejszej analizy
- Z powodu braku polskich danych dotyczących zużycia zasobów i odsetka pacjentów korzystających ze świadczeń medycznych po zakończeniu podstawowego leczenia, przyjęto dane odpowiadające warunkom zagranicznym
- Znaczącym ograniczeniem analizy jest wybór sposobu oszacowania przeżycia całkowitego pacjentów poddanych terapii ipilimumabem. Badanie kliniczne *Hodi 2010*, na którym oparto analizę, przedstawia krzywą Kaplana-Meiera dotyczącą przeżycia w pierwszych 56 miesiącach od rozpoczęcia terapii. W celu ekstrapolowania danych w dłuższym horyzoncie czasowym wykonano szereg przybliżeń, z których następnie wybrano jedno, jako najbardziej odpowiadające warunkom rzeczywistym. Wybór krzywej oparto o konsultacje z ekspertami medycznymi mającymi na co dzień kontakt z pacjentami z zaawansowanym czerniakiem.

Źródło: AW-11

#### Ograniczenia analizy wskazane przez analityków AOTM:

- Zastrzeżenia wzbudzają kryteria wyboru funkcji, na podstawie której oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem. Autorzy analizy wybrali funkcję hazardu dla trzech ostatnich lat trwania badania klinicznego *Hodi 2010*, którą wyznaczono w oparciu o krzywą

Kapłana-Meiera. Wybór krzywej oparto o konsultacje z ekspertami medycznymi i stwierdzono, że funkcja hazardu najbardziej odpowiada warunkom rzeczywistym. W celu potwierdzenia wyboru krzywej autorzy analizy nie zastosowali żadnych metod matematycznych a jedynie oparli się na opinii eksperta. W wyniku prac analitycznych uznano, że najbardziej odpowiadającą krzywą wykorzystaną do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem powinien być rozkład logarytmiczno-normalny. Stwierdzenie to potwierdza również zastosowanie metody sumy najmniejszych kwadratów. Należy mieć jednak na uwadze, że obie metody obarczone są pewną dozą niepewności. Autorzy przeprowadzili analizę wykorzystując rozkład logarytmiczno-normalny w analizie wrażliwości.

### 6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Założenia analizy.

<b>Populacja (P)</b>	Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.
<b>Interwencja (I)</b>	Analizowaną interwencję stanowi terapia ipilimumabem (preparat Yervoy™) w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta podawana w postaci 90 minutowej infuzji w czterech dawkach, co 3 tygodnie
<b>Komparator (C)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PC: paklitaksel w skojarzeniu z karboplatiną (ok. 50% pacjentów),</li> <li>• CVD: cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna (ok. 25% pacjentów),</li> <li>• DCCT: dakarbazyna + cisplatyna + karmustyna + tamoksyfen (ok. 20% pacjentów)</li> </ul>
<b>Efekty zdrowotne (O)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER, ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>),</li> <li>• inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR, ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>),</li> </ul>
<b>Zdefiniowanie strategii analitycznej</b>	Analizę ekonomiczną wykonano w oparciu o wcześniej przeprowadzoną analizę efektywności klinicznej
<b>Perspektywa</b>	Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia
<b>Horyzont czasowy</b>	Analiza efektywności została przeprowadzona w horyzoncie 20-letnim. Zastosowano jednakowy horyzont czasowy dla pomiaru kosztów oraz efektów zdrowotnych.
<b>Dyskontowanie</b>	W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,</li> <li>• 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,</li> <li>• 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych</li> </ul>
<b>Technika analityczna</b>	Analiza koszty-konsekwencje Analiza koszty-efektywność Analiza koszty-użyteczność

W celu oszacowania kosztów i efektów zdrowotnych stosowania w ramach TPZ w populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem w Polsce, posłużono się modelem Markowa skonstruowanym przez firmę *IMS Health*, udostępnionym przez firmę *BMS*. Jest to standardowa technika w modelowaniu procesów chorobowych, w których koszty i wyniki zdrowotne ujawniają się w ciągu długoletniego horyzontu czasowego.

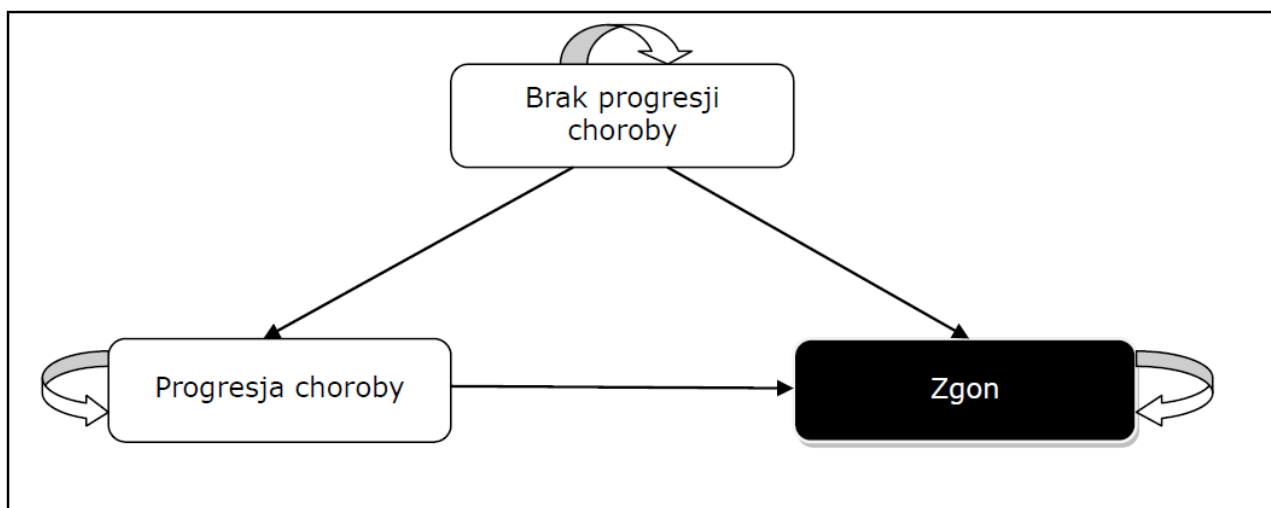
Technika modelowania została wykorzystana w celu ekstrapolacji krótkoterminowych danych o skuteczności klinicznej, co z kolei pozwoliło na uzyskanie wyników dotyczących ostatecznych punktów końcowych (śmiertelność i zyskane lata życia). Zastosowanie modelu, w którym zintegrowano dane pochodzące z różnych źródeł było konieczne, z powodu braku bezpośrednich polskich danych kliniczno-ekonomicznych.

W modelu uwzględniono najistotniejsze z punktu widzenia klinicznego i ekonomicznego stany, w których może znaleźć się pacjent:

- brak progresji choroby,
- progresja choroby,
- zgon – stan terminalny (absorbujący).

Do stanu *brak progresji* choroby pacjenci mogą trafić w wyniku odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby. W zależności od rodzaju odpowiedzi (CR/PR lub stabilizacja choroby) przypisywane są pacjentom w tym stanie różne użyteczności. Zgodnie z definicją, progresja choroby to powiększenie się zmian mierzalnych >25% lub pojawienie się nowych zmian ogniskowych. Moment wystąpienia dalszego rozwoju choroby, pomimo zastosowanego leczenia, w niniejszej analizie przyjęto, jako granicę pomiędzy rozważanymi stanami modelu.

Uproszczony schemat drzewa decyzyjnego oraz dopuszczalne przejścia pomiędzy stanami zdrowotnymi modelu przedstawiono poniżej.



#### Założenia modelu:

Głównym problemem przy konstruowaniu modelu jest oszacowanie prawdopodobieństw wystąpienia zdarzeń istotnych klinicznie dla rozważanego problemu decyzyjnego w okresie długoletnim, na podstawie danych uzyskanych z badań klinicznych obejmujących krótki horyzont czasowy. Podejście takie wymaga dokonania pewnych założeń, które umożliwią wiarygodne przeprowadzenie analizy.

- Długość jednego cyklu modelu określono na 3 tygodnie (czas równy jednemu podaniu ipilimumabu, a także średni czas jednego cyklu obecnie stosowanych schematów leczenia zaawansowanego czerniaka).
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć i wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym *Hodi 2010*, włączonym do analizy efektywności klinicznej.
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające średnią wagę pacjenta oszacowano korzystając z raportu *Waga i nadwaga Polaków*.
- W analizie podstawowej przyjęto 20-letni horyzont czasowy, zarówno dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W sytuacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, jest to równoznaczne z przyjęciem horyzontu dożywotniego. W celu uwzględnienia

faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym cyklu użyto korekty połowy cyklu.

- Dane dotyczące przeżycia całkowitego oraz przeżycia bez progresji choroby pacjentów stosujących terapię ipilimumabem oszacowano na podstawie krzywych Kaplana-Meiera przedstawionych w badaniu *Hodi 2010*. Z uwagi na brak badań klinicznych porównujących w sposób bezpośredni analizowaną terapię ze schematami obecnie stosowanymi, a także posiłkując się wynikami metaanalizy *Korn 2008* oraz założeniami przyjętymi w modelu wykonanym przez firmę *IMS Health*, dla oszacowania OS i PFS pacjentów stosujących standardowe schematy leczenia wykorzystano dane dla szczepionki gp100 przedstawione w badaniu *Hodi 2010*.
- Dane dotyczące przeżywalności (*Przeciętne dalsze trwanie życia*) u pacjentów przeżywających więcej niż 6 lat zostały skalkulowane przy użyciu naturalnej historii choroby czerniaka w stadium IV. Dane te dostępne dla 15 lat obserwacji zostały przedstawione w publikacji *Balch 2001*, dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.
- Podobnie jak w przypadku modelu wykonanego przez *IMS Health*, dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjenta w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie zaczerpnięto z dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny publikacji *Beusterien 2009*. Również na podstawie ww. publikacji przyjęto dane dotyczące obniżenia użyteczności związanej z leczeniem pacjenta z powodu działań niepożądanych terapii.
- Polskie dane kosztowe w modelu obejmują koszty substancji czynnych, podania leków, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych. Uwzględniono również koszty związane z dalszym monitorowaniem stanu zdrowia pacjenta oraz leczeniem po zakończeniu podawania chemioterapii (m.in. opieka paliatywna, opieka terminalna).
- Ze względu na brak danych odnośnie do zakresu stosowania się pacjentów do wskazań i zaleceń lekarza w analizie uwzględniono *compliance* na poziomie 100%.
- W modelu przyjęto stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z obowiązującymi polskimi wytycznymi przeprowadzania analiz farmakoekonomicznych.

Źródło: AW-11

### 6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza nie jest zgodna z wytycznymi AOTM w następującym zakresie:

- Nie uzasadniono przyjętego zakresu zmienności parametrów.

Źródło: AW-29

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.

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących analizy ekonomicznej ipilimumabu.

### 6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu

##### **Koszty jednostkowe i zużycie zasobów**

W analizie kosztów, która została przeprowadzona w marcu 2011 r., uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków stosowanych w leczeniu chorych z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania uwzględnionych w niniejszej analizie;

- koszty ambulatoryjnej opieki specjalistycznej związanej z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów;
- koszty leczenia powikłań zastosowanych metod leczenia, na które składają się:
  - koszty hospitalizacji związanej z diagnostyką i leczeniem powikłania;
  - koszty farmakoterapii stosowanej w leczeniu ambulatoryjnym powikłań;
- koszty monitorowania stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu terapii,
- koszty opieki paliatywnej i terminalnej pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby.

Nie zidentyfikowano kosztów niemedycznych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące dla porównywanych metod leczenia. W analizie pominięto również koszty pośrednie ze względu na brak danych odpowiadających warunkom polskim.

Pomiar zużycia zasobów przeprowadzony został metodą kosztów ogólnych przy użyciu następujących źródeł danych oraz założeń:

- średni wiek pacjentów równy 57 lat przyjęto, jako równy średniemu wiekowi pacjentów włączonych do badania klinicznego III fazy dla ipilimumabu;
- średnią masę ciała pacjenta przyjęto na podstawie raportu z badania ankietowego Polaków przeprowadzonego przez firmę Estymator we wrześniu 2006 roku;
- średnią powierzchnię ciała pacjenta równą 1,79 m<sup>2</sup> przyjęto na podstawie publikacji Sacco 2010;
- sposób dawkowania poszczególnych preparatów oraz rodzaj terapii stosowanych w leczeniu działań niepożądanych związanych z chemioterapią ustalono w oparciu o informacje z literatury medycznej konsultowane drogą mailową z ekspertem medycznym;
- w ramach farmakoterapii stosowanej w leczeniu działań niepożądanych stosowanych terapii wybrano leki o najniższej, z punktu widzenia pacjenta, cenie za dzienną dawkę leku, a następnie (w przypadku równej ceny z punktu widzenia pacjenta) najniższej cenie brutto za dzienną dawkę leku;
- rodzaj badań diagnostycznych oraz odsetek pacjentów, u których są wykonywane, związanych z monitorowaniem stanu zdrowia pacjentów oraz opieką paliatywną, został ustalony na podstawie opinii eksperta oraz założeń przyjętych w modelu wykonanym przez IMS Health.

#### Cena jednostkowego opakowania preparatu Yervoy™

Wielkość opakowania	Cena z perspektywy szpitala [PLN]

#### Kalkulacje średniej ceny ipilimumabu na podanie w zależności od masy ciała pacjenta

Przedział wagowy [kg]	Zużycie leku [mg]	Zużycie fiolek zawierających 200 mg leku	Zużycie fiolek zawierających 50 mg leku	Koszt leku na podanie [PLN]	Odsetek Polaków w danym przedziale wagowym
<50	129	0	3		
51 - 55	159	0	4		
56-60	174	0	4		
61-65	189	0	4		
66-70	204	1	1		
71-75	219	1	1		
76-80	234	1	1		
81-85	249	1	1		
86-90	264	1	2		
91-95	279	1	2		
96-100	294	1	2		
≥ 100	375	1	4		
<b>Średnia cena ipilimumabu na jedno podanie</b>					

W analizie podstawowej założono, że średni koszt ipilimumabu na pacjenta na jedną dawkę wynosi [redacted] natomiast [redacted] na pełny cykl leczenia (cztery podania leku).

### Koszty leków wykorzystanych w immuno- i chemioterapii zaawansowanego czerniaka

Parametr	PC	CVD	DCCT
Zużycie leku na cykl [mg]	P: 313,25 (299,25-334,25) C: 805,50 (769,50-859,50)	Cis: 143,20 (136,80 – 152,80) V: 14,32 (13,68 – 15,28) DTIC: 1 432 (1 368 – 1 528)	DTIC: 1 181,40 (1 128,60 – 1 260,60) Cis: 134,25 (128,25 – 143,25) Car: 134,25 (128,25 – 143,25) Tam: 420
Koszt jednostkowy (za 1 mg) leków [PLN]*	P: 1,761 C: 0,513	Cis: 0,991 V: 5,473 DTIC: 0,108	DTIC: 0,108 Cis: 0,991 Car: 2,21** Tam: 0,019
Koszt leku na cykl [PLN]	P: 551,63 (526,98-588,61) C: 413,22 (394,75-440,92)	Cis: 141,91 (135,57 – 151,42) V: 78,37 (74,87 – 83,63) DTIC: 154,66 (147,74 – 165,02)	DTIC: 127,59 (121,89 – 136,14) Cis: 133,04 (127,10 – 141,96) Car: 297,23 (283,95 - 317,16) Tam: 7,98
Koszt całkowity schematu na cykl [PLN]	<b>964,85</b> (921,73-1 029,54)	<b>374,94</b> (358,18 – 400,08)	<b>565,84</b> , (540,91 - 603,24)
Liczba cykli leczenia	4	4	4
Koszt całkowity leków [PLN]	<b>3 859,42</b> (3 686,93 - 4 118,15)	<b>1 499,76</b> (1 432,73 - 1 600,30)	<b>2 263,37</b> (3 299,42 - 3 681,59)

\*stan na 07.03.2011; \*\*cenę jednostkową karmustyny, dostępnej w ramach importu docelowego określono na podstawie „Ogłoszenie o zamówieniu dostawy leków do Apteki Szpitalnej Zamojskiego Szpitala Niepublicznego Sp. z o. o. ul. Peowiaków 1, Zamość”

### Koszty podania leków

#### Koszt podania chemioterapii dla całego schematu leczenia (4 cykle)

Schemat chemioterapii	Koszt średni [PLN]
Ipilimumab*	██████████
Paklitaksel + karboplatyna	3 672,00
Cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna	9 180,00
Dakarbazyna + cisplatyna + karmustyna + tamoksyfen	7 344,00

\* Koszt został przedstawiony dla jednego cyklu leczenia, tj. zalecanych czterech dawek substancji czynnej. W nawiasie podano koszt oszacowany dla średniej liczby dawek z badania klinicznego, tj. 3,4 dawki na pacjenta.

### Koszty monitorowania

#### Koszt całkowity monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Liczba powtórzeń w trakcie terapii	Koszt całkowity świadczenia w trakcie terapii [PLN]
Porada kompleksowa w poradni onkologicznej	1	██████████
Porada specjalistyczna w poradni onkologicznej	3	██████████
Badania ultrasonograficzne-Doppler duplex	1	██████████
Badania tomografii komputerowej (TK)*	1	██████████
<b>Koszt całkowity</b>		██████████

\* koszt średni dla TK głowy i innej okolicy anatomicznej

### Koszty leczenia działań niepożądanych

#### Koszt leczenia działań niepożądanych stopnia 3 i 4 przypadający na jednego pacjenta.

Lp.	Grupy działań niepożądanych	IPI [PLN]	PC [PLN]	CVD [PLN]	DCCT [PLN]
1.	Problemy dotyczące przewodu pokarmowego	██████████	1,39	25,68	10,48
2.	Ból nowotworowy*	██████████	9,24	-	-
3.	Problemy psychiatryczne	██████████	60,66	25,01	17,87
4.	Problemy dotyczące układu oddechowego	██████████	-	-	-



5.	Problemy dotyczące układu nerwowego		205,52	-	43,71
6.	Infekcje		104,66	63,75	36,43
7.	Problemy dotyczące układu krążenia		-	81,09	-
8.	Hematologiczne działania niepożądane		167,84	863,25	173,55
	<b>RAZEM</b>		<b>549,32</b>	<b>1 058,78</b>	<b>282,04</b>

1. biegunka, wymioty, nudności, zaparcia; 2. ból ogólnie, ból brzucha; ból głowy; 3. znużenie, w tym utrata apetytu; 4. duszność; 5. neuropatia czuciowa; 6. infekcje; 7. niedociśnienie; 8. anemia, trombocytopenia, leukopenia, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna, neutropenia;

\* koszt leczenia bólu nowotworowego został oszacowany na jednego pacjenta na miesiąc

### Inne koszty

Parametr	Koszt
Koszt całkowity monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii aktywnej do wystąpienia progresji choroby	
Koszt całkowity badań potwierdzających wystąpienie progresji choroby	
Miesięczny koszt opieki paliatywnej	
Całkowity koszt opieki terminalnej	

### Parametry modelu

#### Użyteczność

Stan zdrowia	Użyteczność / spadek użyteczności
Częściowa odpowiedź na leczenie	0,88 (0,85 – 0,91)
Stabilizacja choroby	0,80 (0,77 - 0,83)
Progresja choroby	0,52 (0,47 – 0,59)
Działania niepożądane wymagające wizyty w poradni lub jednodniowej hospitalizacji	-0,13 (-0,14; -0,11)
Działania niepożądane wymagające 2-5-dniowej hospitalizacji	-0,17 (-0,20; -0,13)

#### Przeżycie całkowite

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów stosujących terapię ipilimumabem oszacowano na podstawie krzywej Kaplana-Meiera przedstawionej w publikacji *Hodi 2010*. Dla początkowych 56 miesięcy horyzontu czasowego wykorzystano dane pochodzące bezpośrednio z publikacji. Dla kolejnego okresu oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia korzystając z funkcji hazardu dla trzech ostatnich lat trwania badania klinicznego *Hodi 2010*, którą wyznaczono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera.

Parametryczne rozkłady prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego oparte na krzywej Kaplana-Meiera w znacznym stopniu opierają się na danych dotyczących wczesnej utraty pacjentów z badania klinicznego (zgonów). Według autorów analizy, którzy opierają się na opinii ekspertów, nie odzwierciedlają one sytuacji pacjentów, u których zanotowano dłuższe przeżycie po terapii ipilimumabem. Z tego powodu, jako najbliższe rzeczywistości, przyjęto przeżycie pacjentów estymowane za pomocą funkcji hazardu.

Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego pacjentów stosujących obecne schematy leczenia oszacowane zostało rozkładem logarytmiczno-normalnym.

#### Przeżycie bez progresji choroby

W analizie podstawowej dla oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia bez progresji choroby posłużono się rozkładem logarytmiczno-logistycznym zarówno dla ipilimumabu jak również dla obecnie stosowanych terapii leczenia.

### Zestawienie kosztów i konsekwencji.

Zestawienie kosztów i konsekwencji obejmuje przedstawienie zużycia zasobów, kosztów jednostkowych oraz konsekwencji zdrowotnych analizowanej metody leczenia, wraz ze wskazaniem źródła danych.

W poniższych tabelach zestawiono efekty zdrowotne oraz elementy kosztów stosowania porównywanych technologii zdrowotnych (IPI, PC, CVD, DCCT) w populacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III



oraz IV stopniu zaawansowania, bez podania ich końcowej kalkulacji w postaci kosztu inkrementalnego oraz współczynników ICER i ICUR.

Konsekwencje zdrowotne dla porównania terapii ipilimumabem z obecnie stosowanymi metodami leczenia przedstawiono w przeliczeniu na jednego pacjenta dla 20-letniego horyzontu czasowego przyjętego w analizie efektywności i użyteczności kosztów, przy założeniu utrzymania się jednakowej skuteczności ocenianych metod leczenia w tym okresie obserwacji. Wyniki pochodzą z modelu efektywności i użyteczności kosztów.

#### Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla terapii ipilimumabem oraz terapii: PC, CVD i DCCT dla 20-letniego horyzontu czasowego

Efekty	IPI	PC	CVD	DCCT
Lata życia [LY]	█	0,946	0,946	0,946
Miesiące życia [LM]	█	11,351	11,351	11,351
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]	█	0,587	0,581	0,588
Miesiące życia skorygowane o jakość [QALM]	█	7,039	6,972	7,055

#### Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs paklitaksel+karboplatyna (PC)

Parametr	Ipilimumab	PC	Różnica
Koszt leku [PLN]	█	8 520,92	█
Koszt podania leku [PLN]	█	8 107,13	█
Koszt monitorowania terapii [PLN]	█	1 417,19	█
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]	█	549,32	█
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby [PLN]	█	277,71	█
Koszt badań potwierdzających progresję choroby [PLN]	█	1 299,31	█
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby [PLN]	█	3 522,17	█
Opieka terminalna [PLN]	█	4 078,40	█

Największy udział w koszcie całkowitym dla obydwu porównywanych sposobów leczenia stanowią koszty chemioterapeutyków (94,09% dla IPI, 30,68% dla PC). Zauważalny na tle całkowitych kosztów terapii w schemacie paklitaksel + karboplatyna jest również koszt podania leków (29,19%) oraz opieki terminalnej i paliatywnej nad pacjentami, u których wystąpiła progresja choroby (odpowiednio: 14,49% i 12,68%)

#### Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs CVD

Parametr	Ipilimumab	CVD	Różnica
Koszt leku [PLN]	█	1 818,03	█
Koszt podania leku[PLN]	█	11 128,11	█
Koszt monitorowania terapii[PLN]	█	778,11	█
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]	█	1 058,78	█
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby[PLN]	█	658,34	█
Koszt badań potwierdzających progresję choroby[PLN]	█	1 299,31	█
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby[PLN]	█	3 522,17	█
Opieka terminalna[PLN]	█	4 078,40	█

Dla terapii w schemacie cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna największą część kosztu całkowitego stanowi koszt podania chemioterapeutyków (45,72%). Również koszt opieki paliatywnej i terminalnej nad

pacjentem z progresją choroby stanowi istotny składnik kosztów całkowitych związanych z leczeniem w schemacie cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna (łącznie 31,23%).

### Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs DCCT

Parametr	Ipilimumab	DCCT	Różnica
Koszt leku[PLN]	██████████	3 552,47	██████████
Koszt podania leku[PLN]	██████████	11 526,77	██████████
Koszt monitorowania terapii[PLN]	██████████	1 007,49	██████████
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]	██████████	282,03	██████████
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby[PLN]	██████████	455,25	██████████
Koszt badań potwierdzających progresję choroby[PLN]	██████████	1 299,31	██████████
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby[PLN]	██████████	3 522,17	██████████
Opieka terminalna[PLN]	██████████	4 078,40	██████████

Największą część kosztów całkowitych dla terapii ipilimumabem (preparat Yervoy™) stanowi koszt leku (94,09%), zaś dla terapii w schemacie DCCT koszt podania chemioterapeutyków (44,81%). Zauważalne na tle całkowitych kosztów terapii w schemacie DCCT (dakarbazyna, cisplatyna, karmustyna, tamoksyfen) są również koszty opieki terminalnej (15,85%), paliatywnej (13,69%) oraz koszt substancji czynnej (13,81%).

### Wyniki analizy

#### Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność, gdzie jednostką efektywności były, odpowiednio, zyskane lata życia (LYG) i zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY). Różnice w kosztach, różnice w efektach oraz wartości współczynnika ICER oraz ICUR dla przyjętego horyzontu czasowego (20 lat) obliczono w porównaniu do obecnie stosowanych schematów leczenia (PC, CVD, DCCT).

#### Analiza efektywności kosztów

#### Wyniki analizy koszty-efektywność dla 20-letniego horyzontu czasowego: ipilimumab vs. obecnie stosowane schematy leczenia.

Strategia leczenia	IPI vs PC		IPI vs CVD		IPI vs DCCT	
	IPI	PC	IPI	CVD	IPI	DCCT
Koszt leczenia [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszt inkrementalny [PLN]	██████████		██████████		██████████	
Efekt [LYG]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Efekt inkrementalny [LYG]	██████████		██████████		██████████	
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]	██████████		██████████		██████████	

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem (preparat Yervoy™) jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii skojarzonej paklitaksel + karboplatyna leczeniem za pomocą ipilimumabu w ramach TPZ wynosi ██████████. W porównaniu do terapii skojarzonej cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna, koszt zyskania

dotaddkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia CVD ipilimumabem oszacowano na [REDACTED]. Koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia pacjentów z czerniakiem schematem terapii DCCT przez terapię ipilimumabem oszacowano na [REDACTED]

### Analiza użyteczności kosztów

**Wyniki analizy koszty-użyteczność dla 20-letniego horyzontu czasowego ipilimumab vs. obecnie stosowane schematy leczenia.**

Strategia leczenia	IPI vs PC		IPI vs CVD		IPI vs DCCT	
	IPI	PC	IPI	CVD	IPI	DCCT
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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 [REDACTED]. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii cisplatyna + winblastyna + paklitaksel leczeniem za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™) oszacowano na [REDACTED]. Natomiast zastąpienie terapii DCCT ipilimumabem pociąga za sobą koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie [REDACTED]

### Analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono prostą analizę wrażliwości (jedno- i wieloczynnikową), w ramach której oceniono wpływ zmiany kluczowych, „niepewnych” parametrów i przyjętych założeń na wyniki analizy.

Analizę wrażliwości przeprowadzono przy założeniu następujących zmian dla parametrów analizy:

- oszacowanie prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego na podstawie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego, log-logistycznego oraz krzywej hazardu opracowanej w oparciu o dane z badania *Hodi 2010* dla całego horyzontu czasowego badania oraz trzech ostatnich lat badania,
- oszacowanie prawdopodobieństwa PFS na podstawie rozkładów: wykładniczego, Weibulla, log-normalnego oraz krzywych hazardu opracowanych w oparciu o dane z badania *Hodi 2010* dla całego horyzontu czasowego oraz dla trzech ostatnich lat trwania badania,
- horyzont czasowy: 5 lat (horyzont badania klinicznego) oraz 10 lat,
- użyteczności stanów zdrowia na podstawie odrębnych danych dla Wielkiej Brytanii i Australii,
- koszt ipilimumabu oparty na dokładnej kalkulacji dawki substancji czynnej dla średniej masy ciała pacjenta oraz dla wagi minimalnej i maksymalnej (śr. 72,51 kg, min. 65,12 kg, max. 79,84 kg),
- minimalna/maksymalna powierzchnia ciała pacjenta na podstawie badania *Sacco 2010* (1,71 m<sup>2</sup>, 1,91 m<sup>2</sup>),
- podawanie obecnie stosowanych schematów leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby,
- brak korekty połowy cyklu,
- stopa dyskontowa (0% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),
- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 0% dla efektów zdrowotnych),

- stopa dyskontowa (5% dla kosztów, 5% dla efektów zdrowotnych).

Przedstawiono wyniki analizy wrażliwości przeprowadzonej dla porównania terapii ipilimumabem w ramach TPZ z obecnie stosowanymi schematami leczenia pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania.

## Wyniki analizy wrażliwości

### Ipilimumab vs. PC

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla porównania terapii ipilimumabem ze schematem PC, zarówno dla analizy koszty-efektywność, jak i koszty-użyteczność wykazała, że największy wpływ na wynik analizy ma zmiana długości horyzontu czasowego. Zmiana do 5 lat powodowała wzrost ICER o [REDACTED] a ICUR o [REDACTED] a zmiana do 10 lat powodowała wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED]. Duży wpływ na wyniki analizy ma również sposób szacowania ogólnego przeżycia pacjentów (OS). W przypadku wykorzystania rozkładu wykładniczego nastąpiłby wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED] a rozkładu Weibulla – wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów analizy koszty-efektywność powodowała zmianę wartości współczynnika ICER w zakresie od -26% do +25%, zaś dla analizy koszty-użyteczność zmiana wartości ICUR kształtowała się od -24% do +21%.

### Ipilimumab vs CVD

Analogicznie jak w przypadku porównania ipilimumab vs terapia skojarzona paklitaxel + karboplatyna, największy wpływ na wartość współczynników ICER oraz ICUR ma zmiana długości horyzontu czasowego analizy. Przyjęcie 5-letniego horyzontu czasowego powoduje wzrost wartości współczynnika ICER o [REDACTED] a współczynnika ICUR [REDACTED] w stosunku do wyniku analizy podstawowej. Dla horyzontu 10-letniego zmiany te są mniejsze i wynoszą [REDACTED] dla ICER i [REDACTED] dla ICUR. Duży wpływ na wyniki analizy ma również sposób szacowania ogólnego przeżycia pacjentów (OS). W przypadku wykorzystania rozkładu wykładniczego nastąpiłby wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED] a rozkładu Weibulla – wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów modelu powoduje zmiany wyników analizy koszty-efektywność w zakresie od -26% do +25%, zaś analizy koszty-użyteczność w przedziale od -24% do +21%.

### Ipilimumab vs DCCT

Podobnie jak w przypadku pozostałych schematów terapii, największy wpływ na wartość inkrementalnych współczynników koszt-efektywność oraz koszt-użyteczność miała zmiana długości horyzontu czasowego analizy. Przyjęcie 5-letniego horyzontu powoduje wzrost wartości ICER o [REDACTED] zaś wartości ICUR o [REDACTED] w stosunku do wyników analizy podstawowej. Dla horyzontu 10-letniego zmiany te są mniejsze i wynoszą [REDACTED] dla ICER i [REDACTED] dla ICUR. Duży wpływ na wyniki analizy ma również sposób szacowania ogólnego przeżycia pacjentów (OS). W przypadku wykorzystania rozkładu wykładniczego nastąpiłby wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED], a rozkładu Weibulla – wzrost ICER o [REDACTED] i ICUR o [REDACTED]. Zmiana pozostałych parametrów modelu nie wpłynęła zasadniczo na wynik końcowy analizy. Obserwowane zmiany kształtują się w przedziale od -26% do +25% dla współczynnika ICER oraz od -24% do +21% dla ICUR.

Źródło: AW-11

### Uwagi analityków AOTM:

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości w przypadku, gdy przeżycie całkowite dla ipilimumabu w horyzoncie 20 letnim zostanie oszacowane przy pomocy rozkładu logarymiczno-normalnego, który według wyliczeń przeprowadzonych przez analityków Agencji będzie rozkładem najbardziej odpowiednim.

Analiza efektywności i użyteczności kosztów stosowania ipilimumabu w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia w horyzoncie 20 letnim przy zastosowaniu rozkładu logarytmiczno-normalnego dla ipilimumabu..

### Analiza efektywności kosztów

Strategia leczenia	IPI vs PC		IPI vs CVD		IPI vs DCCT	
	IPI	PC	IPI	CVD	IPI	DCCT
Koszt leczenia [PLN]						
Koszt inkrementalny [PLN]						
Efekt [LYG]						
Efekt inkrementalny [LYG]						
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]						

### Analiza użyteczności kosztów

Strategia leczenia	IPI vs PC		IPI vs CVD		IPI vs DCCT	
	IPI	PC	IPI	CVD	IPI	DCCT
Koszt leczenia [PLN]						
Koszt inkrementalny [PLN]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]						

### Analiza scenariuszy skrajnych

Dla porównania terapii ipilimumabem (preparat Yervoy™) w ramach TPZ vs obecnie stosowane schematy leczenia, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę scenariuszy skrajnych. Rozważono wpływ jednoczesnej zmiany krytycznych wartości parametrów modelu, przy których następuje zmniejszenie („scenariusz optymistyczny”) oraz zwiększenie („scenariusz pesymistyczny”) wartości inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność (ICER) oraz inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność (ICUR). Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania ipilimumab vs obecnie stosowane schematy leczenia były:

W scenariuszu optymistycznym:

- kalkulacja kosztu ipilimumabu oparta na dokładnym zużyciu substancji czynnej skalkulowanej na podstawie minimalnej masy ciała pacjenta (65,12 kg),
- maksymalna powierzchnia ciała pacjenta (1,91 m<sup>2</sup>),
- użyteczności rozważanych stanów zdrowia przyjęte na podstawie danych z Wielkiej Brytanii,
- brak dyskontowania efektów zdrowotnych (stopa dyskontowa równa 0%).

W scenariuszu pesymistycznym:

- prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego oszacowane za pomocą rozkładu wykładniczego,
- podawanie obecnie stosowanych schematów leczenia do momentu wystąpienia progresji choroby,
- minimalna powierzchnia ciała pacjenta (1,71 m<sup>2</sup>),
- użyteczności rozważanych stanów zdrowia przyjęte na podstawie danych z Australii,
- dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 5%,
- brak korekty połowy cyklu.

Wyniki analizy scenariuszy skrajnych przeprowadzonej dla porównania terapii ipilimumabem z obecnie stosowanymi schematami leczenia dla populacji pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania zestawiono w poniższej tabeli.

#### Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Parametr	Różnica kosztów [PLN]	Różnica efektów [LYG]	ICER [PLN/LYG]	Spadek (-) /wzrost (+) ICER w stosunku do stanu podstawowego	Różnica efektów [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Spadek (-) /wzrost (+) ICUR w stosunku do stanu podstawowego
<b>Ipilimumab vs PC</b>							
Stan podstawowy							
Scenariusz optymistyczny							
Scenariusz pesymistyczny							
<b>Ipilimumab vs CVD</b>							
Stan podstawowy							
Scenariusz optymistyczny							
Scenariusz pesymistyczny							
<b>Ipilimumab vs DCCT</b>							
Stan podstawowy							
Scenariusz optymistyczny							
Scenariusz pesymistyczny							

Przyjmując założenia scenariusza optymistycznego dla wszystkich rozważanych porównań (IPI vs PC, IPI vs CVD, IPI vs DCCT) obserwuje się spadek wartości inkrementalnych współczynników ICER oraz ICUR w stosunku do wyników analiz podstawowych. Zmiana wartości inkrementalnego współczynnika koszty-efektywność kształtuje się na poziomie -40 - -41% dla wszystkich rozważanych porównań, zaś inkrementalnego współczynnika koszty-użyteczność na poziomie - 44%.

Przyjęcie założeń scenariusza pesymistycznego powoduje wzrost inkrementalnych współczynników koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność w stosunku do wyników analiz podstawowych dla wszystkich rozpatrywanych porównań (ipilimumab vs obecnie stosowane schematy leczenia). W zależności od schematu, z którym porównano terapię ipilimumabem, wartość współczynnika ICER wzrasta o 72-76% w porównaniu do wyniku analizy podstawowej. Wzrost wartości współczynnika ICUR w scenariuszu pesymistycznym kształtuje się na poziomie od 65% do 70% w porównaniu do wyniku podstawowego, w zależności od wybranego standardowego schematu leczenia, z którym porównano leczenie ipilimumabem (preparat Yervoy™).

Źródło: AW-11



### 6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono poniższy raport HTA przedłożony przez podmiot odpowiedzialny:

- „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Bristol-Myers Squibb Services Sp. z o. o.

Źródło: AW-12

#### 6.3.1. Metodologia oceny

##### **Cel analizy**

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonano w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™).

##### **Założenia analizy**

###### Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z nieoperacyjnym czerniakiem w stadium zaawansowania III i IV po zakończonej niepowodzeniem wcześniejszej farmakoterapii, którzy kwalifikowani są do kolejnego rzutu leczenia aktywnego. Tworzą ją zarówno nowozdiagnozowani pacjenci w zaawansowanych stadiach choroby, jak również ci, u których nastąpiła progresja choroby z niższych stanów.

Oszacowanie populacji kwalifikującej się do leczenia ipilimumabem oparto na danych Centrum Onkologii w Warszawie dotyczących zapadalności na czerniaka skóry [ICD-10: C43] w latach 1999-2008, u pacjentów powyżej 19 roku życia. Autorzy analizy uznali, że z powodu niewielkiej mediany średniego czasu przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, wahającej się 6 do 10 miesięcy, pacjenci rozpoczynający terapię w jednym roku nie będą jej kontynuować w roku kolejnym.

Szacunkowa populacja docelowa dla ipilimumabu wynosi

###### Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) w leczeniu II rzutu zaawansowanego czerniaka przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia).

###### Horyzont czasowy

Analizę wpływu refundacji ipilimumabu na system ochrony zdrowia przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

###### Koszty

W analizie uwzględniono koszty ipilimumabu oraz leków podawanych w obecnie stosowanych schematach leczenia, koszty hospitalizacji związanej z podaniem leków.

Źródło: AW-12

#### 6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza jest zgodna z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Źródło: AW-29



Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie określili ograniczeń analizy.

### **Ograniczenia analizy wg AOTM**

- Przeprowadzone w analizie kalkulacje docelowej części (stopień zaawansowania III i IV) populacji pacjentów chorych na czerniaka zostały oparte jedynie na opinii eksperta [REDAKTOWANE]
- Wybór terapii stosowanych obecnie w Polsce, czyli PC, CVD oraz DCCT, ich udziały w rynku, a także dawkowanie przyjęte w schematach, czas hospitalizacji oraz liczba cykli chemioterapii zostały oparte na opinii jednego eksperta, [REDAKTOWANE]
- Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni terapię ipilimumabem ze schematami PC, CVD oraz DCCT, dane o częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zestawiono z odrębnych badań klinicznych. Wyboru badań klinicznych dokonano w oparciu o opinię eksperta medycznego.
- Według autorów analizy dane na temat średniej masy ciała zostały przyjęte na podstawie badania ankietowego (Wyniki badań ankietowych na temat: Waga i nadwaga Polaków; Estymator; wrzesień 2006). Jednakże w badaniu tym wskazano jedynie odsetek populacji, mieszczący się w konkretnym przedziale wagowym. Nie wyjaśniono w jaki sposób wyznaczono konkretne wartości średniej wagi w danym zakresie.
- W analizie przyjęto założenie, iż nie wszyscy pacjenci leczeni ipilimumabem przyjmą pełen cykl terapii tj. 4 dawki (1 cykl). Na podstawie badania klinicznego autorzy analizy założyli, że średnia liczba dawek leku przyjęta przez pacjenta wynosi 3,4. Natomiast dla rozważanych schematów stosowanych obecnie w Polsce (PC, CVD oraz DCCT) nie uwzględniono wartości rzeczywistych dotyczących dawkowania.
- W analizie nie uwzględniono potencjalnych kosztów społecznych, które może powodować czerniak w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania. Według autorów analizy spowodowane jest to brakiem wiarygodnych danych odpowiadających warunkom polskim, na podstawie których byłoby możliwe przeprowadzenie takiej analizy.
- Pomimo, że analiza została przygotowana w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu NFZ wprowadzenia programu terapeutycznego, a zlecenie MZ dotyczyło usunięcia danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych oraz o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego, nie było możliwe oszacowanie skutków finansowych zgodnie ze zleceniem, ze względu na brak rzeczywistych danych z NFZ;

### **6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia**

#### **6.3.3.1. Informacje z raportu**

##### **Porównywane scenariusze**

W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu (leku Yervoy™);  
Autorzy analizy założyli na podstawie opinii [REDAKTOWANE] iż obecnie w Polsce w leczeniu chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania III i IV, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, najczęściej stosuje się jeden z trzech schematów chemioterapii: paklitaxel + karboplatyna (PC), cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna (CVD) lub dakarbazyna + cisplatyna + karmustyna + tamoksyfen (DCCT).

#### Udział poszczególnych schematów w leczeniu czerniaka

Schemat leczenia	Odsetek populacji	
	Rzeczywisty**	Założony w analizie
PC	50%	52,63%
CVD	25%	26,32%
CDDT	20%	21,05%
Badania kliniczne	5%	0,00%*

\* Z powodu trudności oszacowania kosztów badań klinicznych i ich zróżnicowania, autorzy analizy założyli, że również Ci pacjenci poddawani leczeniu za pomocą schematów PC, CVD oraz CDDT. Przydzielono ich do poszczególnych schematów proporcjonalnie do udziałów w rynku tych metod leczenia.

\*\*Udziały w rynku wskazane przez eksperta [REDAKTOWANE]

- scenariusza „nowego”, w którym założono, że po wprowadzeniu refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu czerniaka w nieresekcyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zostaną do niego włączeni. Oznacza to, że preparat Yervoy™ w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

#### Koszty

##### Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem

Element kosztu	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]
Koszt leku na cykl [PLN]	[REDAKTOWANE]
Koszt podania leku na cykl [PLN]	[REDAKTOWANE]
Razem [PLN]	[REDAKTOWANE]

\* Zgodnie z ChPL na jeden cykl leczenia zalecane są 4 dawki substancji czynnej, w nawiasach podano wartości dla średniej liczby dawek wynoszącej 3,4 (wartość przyjęta przez autorów analizy, na podstawie badania klinicznego).

Koszt terapii ipilimumabem przypadający na jednego pacjenta oszacowano na [REDAKTOWANE]

##### Zestawienie kosztów terapii dla schematów PC, CVD, DCCT

Element kosztu	Koszt z perspektywy NFZ [PLN]		
	PC	CVD	DCCT**
Koszt substancji czynnych/ cykl [PLN]	964,85	374,94	565,84
Koszt podania chemioterapii/ cykl [PLN]	918,00	2 295,00	1 836,00
Koszt całkowity/cykl [PLN]	1 882,85	2 669,94	2 401,84
Liczba cykli*	4		
Razem [PLN]	<b>7 531,42</b>	<b>10 679,76</b>	<b>9 607,37</b>

\* autorzy analizy przyjęli liczbę cykli leczenia na podstawie opinii eksperta; \*\*karmustyna dostępna jest jedynie w ramach importu docelowego

Całkowity koszt chemioterapii w schematach PC, CVD oraz DCCT w przeliczeniu na jednego pacjenta oszacowano na odpowiednio 7 531,42 PLN, 10 679,76 PLN oraz 9 607,37 PLN.

##### Zestawienie kosztów uwzględnionych w scenariuszu istniejącym i nowym

Całkowite koszty uwzględnione w scenariuszach rozpatrywanych w analizie obejmują 4 cykle leczenia schematami PC, CVD, DCCT oraz jeden cykl leczenia ipilimumabem.

Schemat leczenia	Leki [PLN]	Podanie leków [PLN]	Monitorowanie [PLN]	Działania niepożądane [PLN]	Łącznie [PLN]

<b>PC</b>	3 859,42	3 672,00	641,90	549,32	<b>8 722,64</b>
<b>CVD</b>	1 499,76	9 180,00		1 058,78	<b>12 380,44</b>
<b>DCCT</b>	2 263,37	7 344,00		282,03	<b>10 531,30</b>
<b>Ipilimumab*</b>					

\*W nawiasie podano koszt skalkulowany przez autorów analizy, przy założeniu podawania średnio 3,4 dawki ipilimumabu na pacjenta.

Całkowite koszty monitorowania przebiegu leczenia oszacowano na 641,90 PLN i uwzględniają one następujące świadczenia:

- porada kompleksowa w poradni onkologicznej;
- porada specjalistyczna w poradni onkologicznej;
- badania ultrasonograficzne-Doppler duplex;
- badania tomografii komputerowej.

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych oszacowano na 549,32 PLN dla schematu PC, 1 058,78 dla schematu CVD, 282,03 PLN dla schematu DCCT oraz [REDACTED] dla ipilimumabu. Uwzględniały one następujące grupy działań niepożądanych:

- problemy dotyczące przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty, nudności, zaparcia);
- ból nowotworowy (ból ogólnie, ból brzucha; ból głowy);
- problemy psychiatryczne (znużenie, w tym utrata apetytu);
- problemy dotyczące układu oddechowego (duszność);
- problemy dotyczące układu nerwowego (neuropatia czuciowa);
- infekcje
- problemy dotyczące układu krążenia (niedociśnienie);
- hematologiczne działania niepożądane (anemia, trombocytopenia, leukopenia, neutropenia, granulocytopenia, gorączka neutropeniczna)

## Wyniki

### ➤ Analiza podstawowa

#### Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ

Wydatki NFZ [PLN]	2012	2013
scenariusz istniejący	[REDACTED]	[REDACTED]
scenariusz nowy	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>wydatki inkrementalne</b>	[REDACTED]	[REDACTED]
dodatkowe koszty w stosunku do roku poprzedniego	I	[REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy™ w ramach TPZ, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka zwiększyłyby się o [REDACTED] w pierwszym roku, [REDACTED] w drugim roku refundacji.

### ➤ Analiza scenariuszy skrajnych

W analizie scenariuszy skrajnych rozważono zmianę takich parametrów jak:

- wielkość populacji docelowej [REDACTED]

- średnia powierzchnia oraz masa ciała pacjentów (zakładana masa: scenariusz maksymalny 79,84 kg oraz scenariusz minimalny 65,12 kg; średnia powierzchnia ciała: minimalna 1,71 m<sup>2</sup> oraz maksymalna 1,91 m<sup>2</sup>)

Wydatki inkrementalne NFZ [PLN]	2012	2013	zmiany w stosunku do analizy podstawowej

			2012	2013
analiza podstawowa	██████████	██████████	█	█
scenariusz minimalny	██████████	██████████	██████████	██████████
scenariusz maksymalny	██████████	██████████	██████████	██████████

W scenariuszu minimalnym, w latach 2012-2013 wydatki NFZ wzrosną o ██████████ w pierwszym i ██████████ w drugim roku rozpatrywanego horyzontu czasowego, natomiast w scenariuszu maksymalnym wzrosną o ██████████ w pierwszym i ██████████ w drugim roku.

Źródło: AW-12

### 6.3.3.2. Informacje z innych źródeł

Nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat wpływu finansowania ipilimumabu na system ochrony zdrowia.

### 6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

#### Według autorów analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny

Czerniak, mimo że nie należy do najczęstszych chorób naszego społeczeństwa, jest poważnym problemem społecznym. Jest chorobą o wysokiej zapadalności i śmiertelności. W Polsce w 2004 roku odnotowano 1 926 zachorowań, a ogólna liczba zgonów wyniosła 945, co stanowi 49% wszystkich zachorowań na czerniaka. Dla porównania, w 2006 roku w Stanach Zjednoczonych zachorowało 62 190 osób, a odnotowano 7 910 zgonów, co stanowi nieco powyżej 10%. Liczba zachorowań w latach 1982-2002 w Polsce zwiększyła się niemal trzykrotnie.

Czerniak jest schorzeniem, które w dużym stopniu dotyka ludzi młodych. Jest najczęstszym nowotworem złośliwym u kobiet w wieku 25-30 lat. Mediana wieku zachorowania jest stosunkowo niska, podobna dla obu płci i wynosi 51 lat.

Leczenie chirurgiczne czerniaka zdiagnozowanego we wczesnym stadium rozwoju zazwyczaj kończy się powodzeniem – wskaźnik 5-letniego przeżycia waha się w granicach 60-90%. Jednakże, zarówno w Polsce jak i w innych krajach, nie istnieje standardowa terapia w leczeniu zaawansowanego czerniaka, której wyniki byłyby satysfakcjonujące. Wszystkie stosowane schematy leczenia czerniaka w wyższych stopniach zaawansowania charakteryzują się niskim stopniem odpowiedzi klinicznej oraz krótką medianą przeżycia. W momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) mediana przeżyć waha się od 6 do 10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych.

Leczenie zaawansowanego czerniaka ipilimumabem stanowi odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie żadnej skutecznej metody leczenia. Co więcej, często na zaawansowanego czerniaka cierpią osoby młode, które nie posiadają równolegle innych ciężkich chorób, które są charakterystyczne dla osób starszych.

Refundacja ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego nie faworyzowałaby żadnej z grup pacjentów, a dostęp do tej technologii medycznej byłby równy dla wszystkich pacjentów. Nie ma powodów by przypuszczać, że rozważana technologia byłaby stosowana niezgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. Nie powoduje ona problemów społecznych takich jak: wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej, groźba braku akceptacji postępowania przez poszczególnych chorych, powodowanie lub zmiana stygmatyzacji, wywołanie lęku, dylematów moralnych, problemów rodzinnych lub problemów dotyczących płci. Stosowanie leku Yervoy™ nie wiąże się z potrzebą zapewnienia pacjentowi

dotatkowej poufności postępowania ani z koniecznością szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody.

Decyzja o refundacji ipilimumabu w ramach TPZ nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie stwarzałyby konieczności dokonania zmian w prawie. Wiązałyby się jedynie z utworzeniem nowego programu zdrowotnego i włączenie go do *Wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych*. Decyzja o refundacji ipilimumabu nie wpłynęłaby negatywnie na prawa człowieka ani prawa pacjenta.

Pomimo istotnych konsekwencji społecznych, nie przedstawiono finansowego wpływu refundacji ipilimumabu na społeczeństwo. Powodem tego była duża różnorodność skutków społecznych (utracona z powodu choroby i przedwczesnej śmierci produktywność, zasiłek z powodu choroby, opieka socjalna przysługująca rodzinie chorego w przypadku jego śmierci, zmiana stylu życia spowodowana zaawansowaną postacią czerniaka itp.) i wynikająca z tego trudność w precyzyjnym określeniu rzeczywistego wpływu na społeczeństwo.

Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca ipilimumabu, poza korzyściami dla samych chorych, może - poprzez poprawę jakości ich życia i wydłużenie czasu jego trwania - przynieść korzyści społeczeństwu. Dotyczy to nie tylko korzyści finansowych, związanych z produktywnością, ale również z wykorzystaniem ich potencjału osobowego: intelektualnego, artystycznego itd. Korzyści dla społeczeństwa są tu bardzo widoczne, gdyż czerniak często dotyka ludzi młodych i aktywnych zawodowo, którzy stanowią wyjątkową wartość dla społeczeństwa.

*Źródło:* AW-12

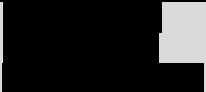
## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

nie dotyczy

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

#### Przesłanki finansowe podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Wnioskowana technologia <b>powinna</b> być finansowana ze środków publicznych
	<p>1. Z opublikowanych wyników badania III fazy z ipilimumabem u chorych z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wynika, że zastosowane <u>leczenie znamienne statystycznie wydłuża przeżycie u chorych w porównaniu z grupą kontrolną</u>. Wydłużenie przeżycia wyniosło ponad 6 miesięcy 17.6% vs 11.5% (średnia, mediana z uwagi na nieparametryczny rozkład była niższa i wyniosła 4 miesiące). Co szczególnie istotne, u około 20-30% chorych można oczekiwać długotrwałych odpowiedzi i wieloletnich przeżyć, na chwilę obecną odnotowuje się nawet ponad 4-letnie przeżycia (analiza przeżyć 5-letnich przy długim okresie obserwacji wskazuje na odsetek wahający się od 13% do 25%). Należy podkreślić, że jest to w tej chwili pierwszy lek w zaawansowanym czerniaku, dla którego potwierdzono w badaniu III fazy wydłużenie przeżycia (<i>overall survival</i>). Ipilimumab jest przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA4 o unikalnym mechanizmie działania (stymulacja limfocytów T). Ipilimumab zastosowany w dawce 3 mg/kg (monoterapia) w badaniu klinicznym z losowym doбором chorych spowodował w porównaniu do stosowania szczepionki gp100 wydłużenie przeżycia w zaawansowanym czerniaku po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (odpowiednio uzyskano: mediana czasu przeżycia całkowitego – 10,1 miesiąca wobec 6,4 miesiąca (<math>p=0,003</math>) i odsetek 12-miesięcznych przeżyć – 45,6% wobec 25,3%). Ponadto, u około 25% leczonych ipilimumabem obserwowano wieloletnie przeżycia. Leczenie reindukcyjne ipilimumabem w przypadku progresji choroby po uzyskaniu wcześniejszej odpowiedzi pozwala na ponowne osiągnięcie odpowiedzi lub stabilizacji choroby u około 60% chorych. Charakterystyka chorych odpowiadała rzeczywistej grupie chorych na czerniaki w IV stopniu zaawansowania (M1c ok. 70%, podwyższona aktywność LDH około 37% chorych).</p> <p>2. Odsetek pacjentów leczonych ipilimumabem z jednorocznym przeżyciem wyniósł około 40%. Należy podkreślić, iż około 24% pacjentów wykazuje 24-miesięczne przeżycie. Biorąc pod uwagę medianę przeżycia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem wynoszącą 6-7 miesięcy, osiągnięcie 24-miesięcznego przeżycia przez 25% wszystkich pacjentów włączonych do ww. badań klinicznych można uznać za znaczące przedłużenie przeżycia u chorych z zaawansowanym czerniakiem. Zastosowanie ipilimumabu w skojarzeniu lub bez gp100 pozwoliło na <u>zmniejszenie w okresie 55-miesiący obserwacji w badaniu ryzyka zgonu o 32% i 34% w porównaniu z monoterapią gp100</u> (<math>HR=0,68</math> <math>p&lt;0,001</math>; <math>HR=0,66</math> <math>p=0,003</math>). Lek ipilimumab w dawce 3 mg/kg 4 razy co 3 tygodnie został <u>zaaprobowany w 2011 roku do stosowania przez EMA</u> na podstawie badania III fazy do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego lub przerzutowego) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, stwierdzając pozytywny wynik bilansu ryzyka/korzyści z terapii. Wyniki 3 badań II fazy i 2 badań III fazy (w tym jednego w 1 linii) są spójne w odniesieniu do niewielkiego odsetka odpowiedzi (ale długotrwałych) przy jednoczesnym znaczącym wydłużeniu przeżyć chorych oraz długotrwałych przeżyć u części chorych (około 25%). Ipilimumab jest <u>obecnie rekomendowany do leczenia zaawansowanych czerniaków</u> przez zalecenia międzynarodowe.</p>



	3. Istnieją również dane <u>wskazujące na skuteczność wemurafenibu przy przerzutach czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, jednak w świetle dostępnych danych należy przyjąć, że stosowanie wemurafenibu należy ograniczyć do chorych bez objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przy stabilizacji po wcześniejszym leczeniu (radioterapia, chirurgia).</u>
	-
	W chwili obecnej nie ma w Polsce dostępu do żadnej terapii o udowodnionej skuteczności dla chorych na zaawansowanego nieoperacyjnego czerniaka. Rokowanie u tych chorych jest bardzo złe, mediana przeżycia w przerzutowym czerniaku wynosi około 6 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych. Ipilimumab stanowi pierwszy lek, który wykazał w badaniu rejestracyjnym III fazy wydłużenie przeżycia o prawie 4 miesiące w porównaniu do grupy kontrolnej u chorych po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (Hodi i wsp., 2010). Co istotne, u około 20-30% chorych można oczekiwać długotrwałych odpowiedzi i wieloletnich przeżyć, obecnie odnotowuje się ponad 4-letnie przeżycia (chorzy dalej w obserwacji). Odsetek rocznych przeżyć wynosi 46%, podczas gdy w grupie kontrolnej wynosi tylko 25%. Z uwagi na specjalistyczny charakter leczenia powinno być one dostępne jedynie w referencyjnych ośrodkach pod opieką doświadczonego personelu medycznego.
	Na obecną chwilę nie posiadamy innych leków na czerniaka złośliwego.

<b>Ekspert</b>	Wnioskowana technologia <b>nie powinna</b> być finansowana ze środków publicznych
	<p>1. Efektywność kosztowa w/w terapii jest kwestionowana, chociaż należy uwzględnić że w przeciwieństwie do wielu innych terapii unikalność tego sposobu leczenia, co wiąże się jedynie z 4 dawkami (a nie dawkowaniem ciągłym do progresji choroby).</p> <p>2. Nie określono żadnych czynników predykcyjnych (np. wiek, płeć, aktywność LDH, lokalizacja przerzutów, wcześniejsza immunoterapia) dla przeżycia w przebiegu leczenia ipilimumabem. Nie są również znane niestety czynniki predykcyjne odpowiedzi na leczenie, natomiast obserwuje się korelację</p>

	<p>występowania obiektywnych odpowiedzi z występowaniem objawów ubocznych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych. Na potrzeby ewentualnego programu lekowego konieczne jest wyselekcjonowanie – w oparciu o dane piśmiennictwa oraz doświadczenia własne autora - grupy chorych odnoszących największe korzyści z terapii ipilimumabem: brak przerzutów do OUN lub bezobjawowe przerzuty do OUN (niewymagających również steroidoterapii) , chorzy w stanie sprawności 0, maksymalnie 2 wcześniejsze linie leczenia.</p> <p>3. Główne badanie ograniczone było do chorych z HLA-A*0201 – ze względu na komparator (szczepionkę gp100).</p> <p>4. Z badań wykluczeni byli chorzy na czerniaka gałki ocznej, doświadczenia w tym podtypie czerniaka są nieliczne i generalnie niepomyślne – należy nie uwzględniać czerniaka gałki ocznej w ewentualnym programie lekowym leczenia ipilimumabem.</p> <p>5. Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia <u>poważnych działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej – zależnej od limfocytów T (<i>immune-related adverse events</i>, irAEs)</u>. Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego - <i>colitis</i>). Rzadziej obserwowano hepatotoksyczność, zaburzenia endokrynologiczne (niedoczynność tarczycy i/lub niedoczynność przysadki), neuropatie i zapalenie tęczówki/ciała rzęskowego. Większość irAEs występuje w okresie leczenia indukcyjnego ipilimumabem W przypadku dawki 3 mg/kg ipilimumabu odsetek chorych z irAEs w stopniu 3-5 wynosił 7% w badaniu II fazy (CA184-022) oraz 10-13% w badaniu III fazy (CA-184-020). Działania niepożądane są więc stosunkowo częste, wymagają doświadczenia w ich leczeniu.</p> <p>6. Być może dawka 10 mg/kg ipilimumabu może być skuteczniejsza, przy jednocześnie większej toksyczności – niezbędne jest dalsze badanie w tym zakresie.</p>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

	-

### Stanowiska własne ekspertów

Ekspert	Stanowiska własne
	<p>Ipilimumab (Yervoy) zarejestrowany w bieżącym roku w Europie do leczenia chorych na przerzutowe czerniaki po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wykazał po raz pierwszy w dwóch badaniach znamienne wydłużenie przeżyć całkowitych. Kinetyka i czas trwania odpowiedzi dla tego leku jest odmienny niż w klasycznej chemioterapii – korzyść z leczenia chorzy odnoszą dopiero po 3-4 miesiącach, ale pozwala on na uzyskanie u około 20% chorych długotrwałej wieloletniej remisji. Wskazuje to na <u>konieczność finansowania leczenia ipilimumabem zaawansowanych czerniaków po niepowodzeniu wcześniejszej terapii</u>, gdyż dotychczasowe wyniki leczenia w tej grupie chorych były złe i brak było skutecznej, standardowej terapii. Należy uwzględnić w ewentualnym programie lekowym jego ograniczenie do grupy chorych potencjalnie odnoszących największe korzyści z leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wprowadzić zapis ograniczający kwalifikację do chorych, którzy otrzymywali wcześniej farmakologiczne leczenie przeciwnowotworowe z powodu czerniaka – maksymalnie 2 linie terapii;</li> <li>2. zapis odnoszący się do stanu sprawności przez ograniczenie kwalifikacji do chorych w stopniu 0;</li> <li>3. należy wyłączyć z ewentualnego programu przerzutowe czerniaki gałki ocznej – brak danych o skuteczności ipilimumabu w tej grupie chorych</li> <li>4. chorzy kwalifikujący się do leczenia nie powinni mieć stwierdzanych w badaniach obrazowych przerzutów do OUN lub przerzuty te powinny być bezobjawowe i stabilne po wcześniejszym leczeniu (radioterapia; chirurgia).</li> </ol> <p>Możliwość pojawienia się nowych ognisk czerniaka przed uzyskaniem odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazuje na celowość wykonania pierwszej oceny skuteczności terapii najwcześniej w 12 tygodniu oraz przy wykorzystaniu immunologicznych kryteriów oceny odpowiedzi na leczenie (irRC).</p> <p>Problemem przy terapii ipilimumabem są działania niepożądane związane z autoimmunizacją. Konieczne jest uwzględnienie w ewentualnym programie lekowym kwestii dostępności konsultacji endokrynologa i gastroenterologa. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku należały działania o podłożu immunologicznym występujące u ok. 60% pacjentów. Najczęściej rejestrowano działania niepożądane o podłożu immunologicznym w stopniu 1-2 dotyczące skóry i układu pokarmowego. Należy podkreślić, iż jedynie u ok. 10%-15% wystąpiły działania niepożądane w 3 lub 4 stopniu nasilenia. Wśród zidentyfikowanych działań niepożądanych większość była łatwa do opanowania za pomocą zalecanego postępowania medycznego. Nasze własne doświadczenia również wskazują, że przestrzeganie algorytmu badań kontrolnych i postępowania w przypadkach zdarzeń niepożądanych</p>



### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### 1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 5 grudnia 2011 roku znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31e ust.2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: ipilimumab w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

#### 2. Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów - komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce 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.

Wskazanie zawarte w zleceniu Ministra Zdrowia jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu Yervoy (ipilimumab).

#### Epidemiologia

według ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	200 pacjentów rocznie.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	około 250 chorych rocznie.

według podmiotu odpowiedzialnego (dane na temat liczebności populacji pochodzące z analizy wpływu na system ochrony zdrowia)

Schemat	Rok 2012	Rok 2013
ipilimumab	[REDACTED]	[REDACTED]

#### 3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne;

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.

Nie otrzymano danych z Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczących finansowania ze środków publicznych ipilimumabu w ww. wskazaniu. Nie można zatem określić ile wniosków zostało złożonych w kwestii finansowania ocenianej technologii, ani ile zgód zostało wydanych.

#### 4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Stosowane obecnie w Polsce schematy chemioterapii w II linii leczenia czerniaka zaawansowanego wskazane przez eksperta medycznego [REDAKTOWANE]

Schemat chemioterapii
<b>PC:</b> Paklitaksel (PXL) + karboplatyna (CPL)
<b>CVD:</b> Cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
<b>DCCT:</b> Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CDDP) + karmustyna* (BCUN) + tamoksyfen (TAM)
<b>BOLD:</b> Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC)

\*karmustyna dostępna jest jedynie w ramach importu docelowego

#### 5. Ocena analizy klinicznej

##### 5.1. Skuteczność kliniczna

###### **Analiza podmiotu odpowiedzialnego**

Do analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono badanie Hodi 2010 (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaslepieniem). Badanie obejmowało screening, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz follow-up. Do badania 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, przeżycia do progresji, 12- oraz 18-miesięcznego przeżycia, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz progresji choroby. Dla pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).

- Ocena jakości życia - interpretacja wyników dotyczących 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.

###### **Dodatkowe dowody naukowe**

EMA, Assessment Report for Yervoy (ipilimumab), 19 May 2011

- Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznanym. Nie opublikowano dotychczas badań kontrolowanych placebo dla zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Dostępne badania, w których szczepionka gp100 stosowana była w



połączeniu z innymi terapiami (interleukina 2) dostarczają niewiele informacji na temat skuteczności zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii.

▪ 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. Wskazana do stosowania zostaje dawka 3mg/kg, jednakże jednym z warunków rejestracji jest zebranie przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch ww. dawek ipilimumabu pochodzących z randomizowanego badania klinicznego.

▪ Zarówno pacjenci z przerzutami do mózgu, jak i pacjenci z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej byli wykluczeni z badania Hodi 2010. Wyniki badania CA184024 wskazują, że ipilimumab może być skuteczny u pacjentów z przerzutami do mózgu, natomiast nie są dostępne dane na temat skuteczności ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej.

## 5.2. Bezpieczeństwo stosowania

### **Analiza podmiotu odpowiedzialnego**

Bezpieczeństwo ipilimumabu analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 643 pacjentów) z badania Hodi 2010.

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki gp100 w porównaniu do ipilimumabu w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- Biegunka - ogółem;
- Działania niepożądane dermatologiczne - ogółem;
- Świąd - ogółem;
- Wysypka - ogółem;
- Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe - ogółem, a także stopień 3;
- Biegunka o podłożu immunologicznym - ogółem;
- Działania niepożądane endokrynne - ogółem;

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).

### **Charakterystyka produktu leczniczego**

YERVOY jest związany 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 - strategia oceny i minimalizacji ryzyka związanego z preparatem Yervoy**

Firma Bristol-Myers Squibb przygotowała 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.

## 6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ dla horyzontu 20-letniego. Zastosowane techniki analityczne takie jak: analiza koszty-konsekwencje, analiza koszty-efektywność oraz analiza koszty-użyteczność.

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem (preparat Yervoy jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia (PC, CVD oraz DCCT).

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu terapii skojarzonej paklitaksel + karboplatyna leczeniem za pomocą ipilimumabu w ramach TPZ wynosi [REDAKTOWANE]. W porównaniu do terapii skojarzonej cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna, koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia CVD ipilimumabem oszacowano na [REDAKTOWANE]. Koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastąpieniu leczenia pacjentów z czerniakiem schematem terapii DCCT przez terapię ipilimumabem oszacowano na [REDAKTOWANE].

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 [REDAKTOWANE]. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii cisplatyna + winblastyna + paklitaksel leczeniem za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy™) oszacowano na [REDAKTOWANE]. Natomiast zastąpienie terapii DCCT ipilimumabem pociąga za sobą koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie [REDAKTOWANE].

## 7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) w leczeniu II rzutu zaawansowanego czerniaka przeprowadzono z perspektywy NFZ, dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

Porównywane scenariusze

- scenariusz „istniejący”, zakładający brak refundacji ipilimumabu (leku Yervoy); pacjenci leczeni są jednym ze schematów chemioterapii: paklitaksel + karboplatyna (PC), cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna (CVD) lub dakarbazyna + cisplatyna + karmustyna + tamoksyfen (DCCT)
- scenariusz „nowy”, w którym założono, że po wprowadzeniu refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, preparat Yervoy w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

W wyniku przeprowadzonej analizy, stwierdzono, że w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach TPZ, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka zwiększyłyby się o ██████████ w pierwszym roku, ██████████ w drugim roku refundacji.

## 8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania ocenianej technologii

### Rekomendacje kliniczne:

Polska: PUO 2009, Ruka 2009 - wytyczne nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry;

Inne kraje: NCCN 2011 - ipilimumab wymieniono jako jeden z leków zalecanych w leczeniu systemowym czerniaka w IV stadium bez przerzutów do mózgu.

ESMO 2009 - wytyczne nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry;

W odnalezionych wytycznych z 2009 nie wymieniano ipilimumabu, co może wynikać z faktu, iż preparat Yervoy uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w całej Unii Europejskiej w lipcu 2011.

### Rekomendacje finansowe:

**Szkocja** - obecnie prowadzona jest ocena ipilimumabu. Rekomendacja zostanie opublikowana w dniu 14 maja 2012r.

**Wielka Brytania** - Brytyjski NICE jest obecnie w trakcie oceny ipilimumabu.

### **Francja**

**HAS 2011** - opinia z dnia 14 grudnia 2011; rekomendacja pozytywna (w związku z trwającymi badaniami po wprowadzeniu leku do obrotu, Komisja Przejrzystość przeprowadzi ponowną ocenę za rok);

**Prescrire 2012** - zastosowanie ipilimumabu powinno być rozpatrywane w kontekście badań klinicznych w celu lepszej oceny ryzyka i korzyści, a także określenia optymalnej dawki leku.

## 9. Status i warunki finansowania poza Polską

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%.

## 8. Załączniki

- AW-1. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 05.12.2011 r., znak pisma MZ-PLA-460-12509-64/GB/11
- AW-2. Prośba do NFZ o dane dotyczące finansowania chemioterapii niestandardowej, znak AOTM-OT-431-17(3)/JC/2011 z dnia 12.01.2012r
- AW-3. Ponowna prośba do NFZ o dane dotyczące finansowania chemioterapii niestandardowej, znak AOTM-OT-431-17(5)/JC/2011 z dnia 20.02.2012 r.
- AW-4. Kolejna prośba do NFZ o dane dotyczące finansowania chemioterapii niestandardowej, znak AOTM-OT-431-17(10)/KSE/2011 z dnia 30.03.2012 r.
- AW-5. Odmowa NFZ udostępnienia danych liczbowych, znak pisma NFZ/CF/DGL/2012/073/0131/W/09215/TC z dnia 11.04.2012 r.
- AW-6. Prośba o analizy do podmiotu odpowiedzialnego, znak pisma AOTM-OT-431-27(5)/SZ/2011 z dnia 12.01.2012 r.
- AW-7. Informacja z dnia 01.02.2012 r. o planowanym złożeniu wniosku na program lekowy.
- AW-8. prośba o pilne przekazanie zlecenia do AOTM o ocenę programu leku pod kątem finansowania w ramach programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka
- AW-9. [REDAKTOWANE] „Ipilimumab (Yervoy®) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii- analiza problemu decyzyjnego”, [REDAKTOWANE].
- AW-10. [REDAKTOWANE] „Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy®) w porównaniu ze stosowanymi schematami terapeutycznymi w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii”, [REDAKTOWANE]
- AW-11. [REDAKTOWANE] „Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”, [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE] „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy™) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem” [REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]
- AW-19. Charakterystyka Produktu Leczniczego – ipilimumab (Yervoy®)
- AW-20. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii: Paweł Murawa, Krzysztof Herman, Jan Bręborowicz, Dawid Murawa „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2009
- AW-21. Włodzimierz Ruka i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”; Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 1: 20–32
- AW-22. Wytyczne NCCN – National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, 2011

- AW-23. Wytyczne ESMO - European Society for Medical Oncology, Cutaneous malignant melanoma: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, 2009
- AW-24. Informacja Scottish Medicines Consortium odnośnie oceny ipilimumabu.
- AW-25. Informacja NICE odnośnie oceny ipilimumabu.
- AW-26. Rekomendacja finansowa Haute Autorité de Santé-HAS, 2011
- AW-27. Rekomendacja Prescrire, „ipilimumab (YERVOY); Immunostimulant à mieux évaluer dans le mélanome” Rev Prescrire 2012 ; 32 (340) : 98-100
- AW-28. Pismo firmy BMS z dnia 11.04.2012 informujące o refundacji preparatu Yervoy® (ipilimumab) w krajach Unii Europejskiej.
- AW-29. Formularz zgodności z wytycznymi
- AW-30. European Medicines Agency (EMA) – Assessment Report For Yervoy (ipilimumab).
- AW-31. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, Van Den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbe C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A and Urba WJ. *Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. New Engl J Med 363: 711-723, 2010
- AW-32. Food and Drug Administration – Risk Assessment and Risk Mitigation Review, Final Rems Review, 2011
- AW-33. „Ipilimumab for previously treated unresectable malignant melanoma” – Liverpool Reviews and Implementation Group (LRiG), 2011