



**Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych
realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej
lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki
zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego
czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy
byli wcześniej leczeni”**

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

Uzasadnienie

Jest to pierwsza skuteczna terapia zaawansowanego czerniaka. Rada uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego. Rada uważa za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii o 2/3.

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.

Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów - komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczówce i naczyniach oka.

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90% wszystkich przypadków czerniaka), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej.

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



Opis ocenianego świadczenia

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

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 mediatorami są limfocyty T. Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.

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, może być finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, jednak jak dotąd nie wyrażono żadnej zgody na finansowanie leku ze środków publicznych.

Alternatywne świadczenia

Stosowane obecnie w Polsce schematy chemioterapii w II linii leczenia czerniaka zaawansowanego wskazane przez eksperta medycznego:

- PC: Paklitaksel (PXL) + karboplatyna (CPL)
- CVD: Cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
- DCCT: Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CDDP) + karmustyna* (BCUN) + tamoksifen (TAM)
- BOLD: Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC)

Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny powstała na podstawie badania Hodi 2010 (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem). Badanie obejmowało skringing, 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).

Jednakże szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. 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. Metaanaliza Korn et al. 2008 nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cook'a. Nie uwzględnia wszystkich badań oceniających efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka, a celem metaanalizy nie było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej gp100 z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi.

Przeprowadzono ocenę jakości życia – interpretacja jej wyników jest ograniczona faktem, iż dane dotyczące HRQoL (health-related quality of life) były gromadzone jedynie dla 12-tygodniowego okresu indukcji. Zatem nie ma możliwości określenia wpływu ipilimumabu na jakość życia w długim

okresie obserwacji. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianymi grupami terapeutycznymi w zakresie jakości życia pacjentów.

Dodatkowym dowodem naukowym jest Assessment Report for Yervoy® (ipilimumab), EMA, 19 May 2011:

- Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. 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 3 mg/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 3 mg/kg oraz 10 mg/kg ipilimumabu. Wskazana do stosowania zostaje dawka 3 mg/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.

Bezpieczeństwo stosowania

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 stopnia 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 ze szczepionką gp100, 4 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii oraz 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii).

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.

Firma Bristol-Myers Squibb przygotowała strategię oceny i minimalizacji ryzyka REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), której celem jest informowanie pracowników opieki zdrowotnej o poważnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem preparatu Yervoy®, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia. W REMS uwzględniono ciężkie i śmiertelne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, tj. zapalenia jelit pochodzenia immunologicznego (w tym perforacja 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.

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.

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: analiza koszty-konsekwencje, analiza koszty-efektywność oraz analiza koszty-żyteczność.

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem (preparat Yervoy®) jest strategią [REDAKTOWANE] 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 (PC) leczeniem za pomocą ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ) wynosi [REDAKTOWANE]. W porównaniu do terapii skojarzonej cisplatyna + winblastyna + dakarbazyna (CVD), 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-żyteczność, przeprowadzonej dla pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym w III oraz IV stopniu zaawansowania pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią [REDAKTOWANE] w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia. Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii skojarzonej paklitaksel + karboplatyna ipilimumabem wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu przy zastąpieniu terapii CVD leczeniem za pomocą ipilimumabu oszacowano na [REDAKTOWANE]. Natomiast zastąpienie terapii DCCT ipilimumabem pociąga za sobą koszt zyskania dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu na poziomie [REDAKTOWANE].

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 (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 [REDAKTOWANE] w pierwszym roku oraz [REDAKTOWANE] w drugim roku refundacji.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Rekomendacje kliniczne: PUO 2009, Ruka 2009 - wytyczne nie wymieniają ipilimumabu jako możliwego do stosowania w leczeniu czerniaka skóry; 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 r. 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 14 maja 2012r. Wielka Brytania - Brytyjski NICE jest obecnie w trakcie oceny ipilimumabu. Francja: HAS 2011 - opinia z 14 grudnia 2011; rekomendacja pozytywna (w związku z trwającymi badaniami po wprowadzeniu leku do obrotu, Komisja Przejrzystość przeprowadzi ponowną ocenę za rok); Prescrire 2012 - ipilimumab powinien być stosowany w ramach badań klinicznych w celu lepszej oceny ryzyka i korzyści, a także określenia optymalnej dawki leku.

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%.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie 31h ust. 2 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, z uwzględnieniem raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej: *Podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni*, Raport Nr: AOTM-OT-431-27/2011, kwiecień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: opinia eksperta przedstawiona na posiedzeniu.