



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab)
we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka
(nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy
byli wcześniej leczeni**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-10/2012

Data ukończenia: 08 sierpień 2012 r.

Wykaz skrótów

AEs – (j. ang. - *adverse events*) – zdarzenie niepożądane

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASCO – (j. ang. - *American Society of Clinical Oncology*) Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (j. ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

[REDACTED]

[REDACTED]

CTLA-4 – (j. ang. - *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*) cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T

[REDACTED]

[REDACTED]

DTIC – dakarbazyna

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

ICER -- (j. ang. -- *incremental cost-effectiveness ratio*) - Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność

ICUR -- (j. ang. - *incremental cost-utility ratio*) Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność

IL-2 – interleukina-2

IPI – ipilimumab

irARs – (j. ang. - *immune-related adverse reactions*) działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

LRiG – Liverpool Reviews and Implementation Group

LYG – (j. ang. - *life years gained*) – zyskane lata życia

MDX010-20 – badanie Hodi 2010

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NNT – (j. ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OS – (j. ang. - *overall survival*), - przeżycie całkowite

OUN – Ośrodkowy Układ Nerwowy

[REDACTED]

PSUR – Periodic Safety Update Report

[REDACTED]

QALY – (j. ang. - *quality adjusted life years*) – lata życia skorygowane o jakość

QoI – (j. ang. - *quality of life*) – jakość życia

RCT – (j. ang. - *randomized controlled trial*) – randomizowane badanie kontrolne

REMS – (j. ang. - *Risk Evaluation And Mitigation Strategy*), strategia oceny i minimalizacji ryzyka

RMP – (j. ang. - *Risk Management Plan*), plan zarządzania ryzykiem

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	14
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	14
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	23
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	26
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	37
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	40
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	45
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	45
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	45
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	45
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	47
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	53
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	53
5. Ocena analizy wpływu na budżet	54
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	56
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	57
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	57
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	59
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	60
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	60
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	60
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	61
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	62
9.1. Rekomendacje kliniczne	62
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	63
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	64
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	64
11. Opinie ekspertów.....	65
12. Kluczowe informacje i wnioski	69
13. Źródła.....	74
14. Załączniki	75

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

31.05.2012
MZ-PLA-460-12499-225/LP/12

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: **Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml.**

Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml.

Wnioskowane wskazanie: Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie – program lekowy

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml – ██████████

Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:.....

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

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

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

ABRAXIS BIOSCIENCE LIMITED/ Abraxane
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Carboplatin Accord
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Cisplatinum Accord
ACCORD HEALTHCARE LTD/ Paclitaxelum Accord
ACTAVIS GROUP PTC EHF/ Carboplatin Actavis
ACTAVIS GROUP PTC EHF/ Sindaxel
ASTRAZENECA UK LTD/ Nolvadex
BMM PHARMA AB/ Carboplatin BMM Pharma
DR SCHLICHTIGER GMBH/ Paclitaxel Dr Schlichtiger
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Carboplatin-Ebewe
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Cisplatin –Ebewe
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Paclitaxel –Ebewe
EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG/ Tamoxifen EBEWE 10
EGIS PHARMACEUTICALS LTD./ Tamoxifen
EGIS PHARMACEUTICALS PLC/ Egilitax (Pacline)
FRESENIUS KABI POLSKA SP. Z O.O./ Paclitaxel –Kabi
GEDEON RICHTER LTD./ Vinblastin
GEDEON RICHTER PLC./ Eucol
HEXAL POLSKA SP. Z O.O./ Tamoxifen 30 Hexal
HOSPIRA UK LIMITED/ Paclitaxin
LEFARM LABORATORIUM GALENOWE SP. Z O.O./ Paclitaxel Lefarm
LEIRAS OY/ Tamofen
MAYNE PHARMA PLC./ Paclitaxel Mayne 6 LZ
MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH/ Carbomedac
MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH/ Paclimedac
NORTON HEALTHCARE LTD/ Paxene
NORTON HEALTHCARE LTD/ Tamoxifen
PFIZER EUROPE MA EEIG/ Carboplatin Pfizer
PHARMACIA ITALIA S.P.A./ Platamine
PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO)/ Cycloplatin 150
PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO)/ Platidiam 10
RATIOPHARM GMBH/ Paclitaxel-ratiopharm
SANDOZ GMBH/ Tamoxifen 10 Hexal
SANDOZ GMBH/ Tamoxifen Sandoz (20 Hexal)
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Carboplatin Teva 10mg/ml
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Cisplatin Teva
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Dacarbazin Teva
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Paclitaxelum Pliva
TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O./ Vinblastin Teva
VIPHARM S.A./ Tamoxifen
WARSZAWSKIE ZAKŁ.FARM. POLFA S.A./ Paclitaxel WZF

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31.05.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-225/LP/12 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- ✓Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml,
- ✓Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml,

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego czerniaka” we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Do zlecenia dołączono komplet dokumentacji złożony przez Wnioskodawcę.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. „Ipilimumab (Yervoy) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii - analiza problemu decyzyjnego”, [redacted] styczeń 2012.
2. „Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy) w porównaniu [redacted] w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii”, [redacted] styczeń 2011.
3. „Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”, [redacted], styczeń 2012.
4. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem” [redacted], styczeń 2012.
5. Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na realizację programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka preparatem Yervoy (ipilimumab).

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 26.06.2012 r. pismem znak: AOTM-OT-4351-10(11)/[redacted]/2012 poinformowano Ministra Zdrowia o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 0 poz. 388). W dniu 02.07.2012 r. pismem znak: MZ-PLR-460-15580-4/DD/12 Minister Zdrowia poinformował AOTM o wezwaniu podmiotu odpowiedzialnego do uzupełnienia analiz. W dniu 20.07.2012 otrzymano od Ministra Zdrowia uzupełnienia do ww. analiz.

W złożonym wniosku, jako argumenty za objęciem refundacją, podmiot odpowiedzialny wskazuje:

[redacted]

[REDACTED]

Produkt leczniczy Yervoy w chwili sporządzania powyższej analizy (lipiec 2012) znajdował się w wykazie świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W dniu 28.06.2012 r. oraz w dniu 01.08.2012 r. otrzymano od wnioskodawcy pisma informujące, iż kształt programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka w wyniku konsultacji z Ministerstwem Zdrowia został zmieniony w porównaniu do programu pierwotnego, na podstawie którego zostały przygotowane analizy farmakoekonomiczne. [REDACTED]

W dniu 20.07.2012 r. do wiadomości Prezesa Agencji wpłynęło pismo skierowane do Ministra Zdrowia, którego autorem jest [REDACTED]. W powyższym piśmie, [REDACTED] prosi Ministra Zdrowia o interwencję oraz o jak najszybsze zakończenie prac nad programem lekowym. Przedstawiciele [REDACTED] argumentują swoją prośbę wydaną wcześniej pozytywną rekomendacją Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz udowodnioną skutecznością leku.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

5 grudnia 2011 roku Minister Zdrowia zlecił pismem znak MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 wydanie 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.

Tabela 1 Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Stanowisko RP Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r. ¹	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach

¹ Stanowisko RP Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r (<http://www.aotm.gov.pl>)

<p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2012 z dnia 23 kwietnia² 2012 r.</p>	<p>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”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>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.</p>	<p>programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady 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”.</p> <p>Wyniki analiz klinicznej i efektywności kosztowej, przeprowadzonych dla pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania wskazują, że leczenie ipilimumabem jest terapią droższą, jednakże są dowody o jej wyższej efektywności klinicznej w porównaniu z obecnie stosowanymi schematami leczenia. Stosowanie ipilimumabu związane jest z występowaniem zapalnych działań niepożądanych spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego, jednak korzyści wynikające ze stosowania terapii zdają się przewyższać ryzyka występowania działań niepożądanych. Wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie minimalizują powikłania zagrażające życiu. Docelowo Prezes Agencji widzi zasadność rozważenia utworzenia programu lekowego dedykowanego populacji pacjentów w stadium zaawansowanym czerniaka.</p>
---	---	---

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący 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. Czerniak u kobiet pojawia się częściej na kończynach, a u mężczyzn na tułowie lub głowie i szyi, ale może również powstać w każdym innym miejscu.

Biorąc pod uwagę fakt, iż najczęściej występującą lokalizacją czerniaka jest skóra, w dalszej części opisu problemu zdrowotnego skoncentrowano się w głównej mierze na tej postaci choroby.

Kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry, nie określony.

Objawy podmiotowe i przedmiotowe

We wczesnej postaci choroby 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 surowiczno-krwistym wysiękiem na powierzchni.

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

² Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 16/2012 z dnia 23 kwietnia 2012 r. (<http://www.aotm.gov.pl>)

Epidemiologia

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 (informacje z analizy problemu decyzyjnego podmiotu odpowiedzialnego), w chwili rozpoznania u około 80% pacjentów czerniak skóry znajduje się we wczesnym stadium rozwoju, które charakteryzuje się bardzo niskim ryzykiem nawrotu. U ok. 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 występują od razu 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.

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

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	200 pacjentów rocznie.
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	500 chorych rocznie (oszacowanie własne).
[REDACTED]	około 250 chorych rocznie.

[REDACTED]

Etiologia i patogenez

Za najistotniejsze czynniki ryzyka zachorowania na czerniaka skóry uważa się:

- intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (światło słoneczne) oraz sztucznego (np. solaria);
- stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne;
- mała zawartość barwnika w skórze; fenotyp: jasna skóra, jasne lub rude włosy, niebieskie oczy, piegi;
- zachorowania w przeszłości na czerniaka (8-krotny wzrost ryzyka) lub inny złośliwy nowotwór skóry (3-krotny wzrost ryzyka zachorowania);
- znamiona melanocytowe i plamy barwnikowe;
- 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.

Klasyfikacja

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.

Obraz kliniczny

Można wyróżnić kilka postaci klinicznych 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.

Diagnostyka

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 olejku immersyjnego. Technika mikroskopii epiluminescencyjnej umożliwi 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 i cele leczenia

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.

Leczenie przerzutów odległych

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, i nie wydłużają 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).

Przebieg naturalny i rokowanie

W rozsiałym stadium czerniaka odsetek 2-letnich przeżyć nie przekracza 5%, a mediana przeżycia wynosi 6–8 miesięcy. Wyniki leczenia w momencie wystąpienia nieoperacyjnych przerzutów (IV stopień zaawansowania klinicznego) są niezadowolające – mediana przeżycia wynosi 6–10 miesięcy, a 5-letnie przeżycia dotyczą mniej niż 10% chorych. W przypadku wykrycia przerzutów do mózgu mediana przeżycia wynosi 2-5 miesięcy od chwili rozpoznania.

Zał.1 (APD)

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2 Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych (CHPL, Zał.1 APD)

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Yervoy® (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, EAN: 5909990872442 Yervoy® (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459
Substancja czynna	ipilimumab
Droga podania	Podanie dożylnie
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.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (CHPL Yervoy)

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	1. 13 lipca 2011r. 2. Nie podano
Wnioskowane wskazanie	W leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	dawka 3 mg/kg mc. podawana dożylnie w ciągu 90 minut co 3 tygodnie, ogółem podaje się 4 dawki.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	brak
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4 Wnioskowane warunki objęcia refundacją (wniosek refundacyjny)

Cena zbytu netto	Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml – [REDACTED] Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml – [REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	[REDACTED]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	Brak

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5 Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego (projekt programu lekowego)

Nazwa programu	Leczenie zaawansowanego czerniaka
Cel programu	1. wydłużenie czasu przeżycia chorych na czerniaka złośliwego; poprawa jakości życia chorych z czerniakiem złośliwym
Kryteria włączenia do programu	[REDACTED]

Kryteria wyłączenia z programu	[Redacted content]
Dawkowanie i sposób podawania	Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10). Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym.
Monitorowanie leczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia • Pomiar masy ciała. • Pełne badanie przedmiotowe. • Ocena sprawności w skali ECOG. • Badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> - badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek; - parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, ALT/AST, bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, mocznik, kwas moczowy, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu), TSH i wolna T4; • badanie ogólne moczu • ocena zdarzeń niepożądanych <p>Wyniki wszystkich badań (biochemicznych i hematologicznych), muszą być dostępne i przeanalizowane przed każdym podaniem leku. Zaleca się, aby wszystkie próbki do badań laboratoryjnych w fazie indukcji były pobrane w okresie do 7 dni przed podaniem dawki ipilimumabu.</p>
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa 10 tygodni (podania leku w tygodniu 1, 4, 7 i 10). Trwałą stabilizację choroby i/lub obiektywną odpowiedź guza czasem obserwuje się dopiero po wystąpieniu wczesnej progresji przed 12. tygodniem. Dlatego pacjenci powinni otrzymać cały schemat leczenia indukcyjnego (4 dawki), o ile leczenie to będzie dobrze tolerowane, niezależnie od pojawiania się nowych zmian lub powiększania się istniejących zmian lub progresji. Ocenę reakcji guza na leczenie należy przeprowadzić dopiero po zakończeniu leczenia indukcyjnego.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 6 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Stany Zjednoczone	NCCN 2011	Wytyczne w leczeniu czerniaka w IV stadium bez przerzutów do mózgu zalecają leczenie systemowe. Leczenie systemowe według wytycznych zawiera: <ul style="list-style-type: none"> •Udział w badaniach klinicznych (zalecane) •Ipilimumab •Dakarbazyna •Temozolomid •Wysokie dawki interleukiny-2 •Dakarbazyna lub temozolomid – podstawowy schemat chemioterapii/biochemioterapii (zawierającej cisplatinę i winblastynę z lub bez IL-2, interferon alfa) •Paklitaxel •Paklitaxel/cisplatylna •Paklitaxel/karboplatyna
Europa	ESMO 2010	W zaawansowanym stadium choroby z wieloma przerzutami do różnych regionów anatomicznych wytyczne zalecają terapię paliatywną, początkowo dobrze tolerowane cytostatyki, takie jak dakarbazyna, taksany, fotemustyna lub inne, cytokiny (interferony, Interleukina-2) lub ich kombinacje. Według wytycznych nie ma standardowej terapii, jednakże dakarbazyna powinna być lekiem z wyboru w tej sytuacji. Dakarbazyna jak każde leczenie systemowe, nie powoduje wydłużenia czasu przeżycia, lecz służy tylko łagodzeniu objawów. W ciągu ostatnich kilkadziesiąt lat badania kliniczne II fazy wykazały możliwości blokady CTLA4 w monoterapii lub w połączeniu ze szczepionką lub chemioterapią. Radioterapia paliatywna powinna być rozważana zwłaszcza w przypadku przerzutów do mózgu i bolesnych przerzutów do kości. Pacjenci w IV stadium choroby powinni być leczeni przez interdyscyplinarny zespół lekarzy w ośrodku mającym doświadczenie w leczeniu tego schorzenia.
Polska	CMKP 2011	U chorych w IV stopniu zaawansowania postępowanie lecznicze powinno być zindywidualizowane. Dakarbazyna jest standardowym lekiem w leczeniu uogólnionego czerniaka, przy czym jej skuteczność jest ograniczona. Obecnie niezwykle obiecujące są wyniki badań z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych anty-CTLA4 hamujących ogólnoustrojowe mechanizmy immunosupresji w celu indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Ponadto opublikowane w 2010 roku badanie wskazuje, że ipilimumab w monoterapii wydłuża przeżycie całkowite u chorych na przerzutowego czerniaka po wcześniejszej terapii (mediana 10,1 miesiąca).
Polska	Rekomendacja Konsultanta Krajowego 2011	W przypadku izolowanych przerzutów odległych (np. w tkance podskórnej, węzłach chłonnych, tkankach miękkich, narządach jamy brzusznej, płucu, mózgu) należy rozważyć leczenie operacyjne (z założeniem wykonania całkowitego usunięcia zmian przerzutowych). W przypadku nieresekcyjnych przerzutów odległych lub rozsiewie należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego (chemioterapia, ipilimumab) lub kwalifikację chorego do badań klinicznych.
Polska	Grupa ekspercka 2009 (Ruka W. i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”)	Leczenie chirurgiczne u chorych na czerniaka jest postępowaniem z wyboru. Po wykonaniu biopsji wycinającej podejrzaną zmianę barwnikową i rozpoznaniu czerniaka skóry należy podjąć decyzję o ewentualnym „docięciu” blizny z odpowiednimi marginesami oraz wykonaniu biopsji wartowniczego węzła chłonnego. W przypadku stwierdzenia przerzutu w węzle wartowniczym lub potwierdzenia przerzutu w wyczuwalnych klinicznie regionalnych węzłach chłonnych za pomocą biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC) należy wykonać limfadenektomię splotu chłonnego. Obecnie nie zaleca się leczenia uzupełniającego po leczeniu chirurgicznym i powinno się je stosować jedynie w ramach badań klinicznych, zaś u chorych w stadium rozsiewu postępowanie powinno być indywidualizowane.

Polska	PUO 2009	„Korzyści z leczenia cytostatykami u chorych z licznymi przerzutami są ograniczone. Polichemioterapia jest metodą efektywniejszą w porównaniu z monoterapią. Sama dakarbazyna wywołuje 5–20% remisji, podczas gdy agresywna polichemioterapia może wywołać remisję aż w 40–60% przypadków. Do wielolekowej chemioterapii kwalifikuje się wybrane grupy chorych i powinna ona być prowadzona tylko w wysoko wyspecjalizowanych ośrodkach, najlepiej w ramach randomizowanych badań klinicznych. Okres remisji jest na ogół krótki (kilka tygodni), a wydłużenia okresu przeżycia można się spodziewać tylko w grupie chorych, u których remisja wystąpiła wcześniej, była całkowita i trwała stosunkowo długo. Kombinacja wielu cytokin (II–2, II–6, II–10, jak również IFN–alfa–2a/–2) w różnych dawkach i połączeniach jest obecnie przedmiotem badań w ramach licznych metaanaliz międzynarodowych. To samo dotyczy różnych szczepionek immunologicznych. Nadal nie ma dowodów na ich istotny wpływ na poprawę czasu przeżycia”.
--------	-----------------	--

Tabela 7 Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu „Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni” w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[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. Niedostępne są również inhibitory BRAF u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF. W wybranych przypadkach zastosowaniu znajduje zastosowanie radioterapia i chirurgia. W Polsce z powodu rozszanego czerniaka umiera rocznie ponad 1000 chorych – do chemioterapii i leczenia systemowego pierwszej linii może kwalifikować się około 700 chorych, inne formy terapii (włączając w to leczenie jedynie wspomagające) obejmują pozostałą grupę chorych”.	„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 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.”	„Brak najtańszej skutecznej terapii w leczeniu II linii zaawansowanego czerniaka (ewentualnie jak wyżej: chemioterapia wielolekowa oparta na dakarbazynie lub paklitakselu).”	„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 głównie terapii I linii.”	„Brak skutecznej opcji terapeutycznej i brak rekomendacji odnośnie zalecanej terapii dla w/w leczenia.”
[REDACTED]	Obecnie w Polsce druga linia leczenia chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych obejmuje stosowanie chemioterapii – przy założeniu, że większość	Stosowanie ipilimumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych może zastąpić metody postępowania	Obecnie najtańszą technologią stosowaną w Polsce u chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium	Najbardziej właściwą metodą, z którą można porównać wartość ipilimumabu w drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego	Opracowanie Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego (red. Krzakowski i wsp.) z 2011 roku wskazują na

Leczenie zaawansowanego czerniaka

	<p>chorych otrzymuje w pierwszej linii leczenia dakarbazynę (monoterapia lub schematy wielolekowe z udziałem wymienionego leku) najczęściej stosowanymi w drugiej linii są winblastyna, fotemustyna, pochodne platyny (karboplatyna i cisplatyna), a część chorych otrzymuje eksperymentalne leczenie w ramach klinicznych badań nowych metod postępowania. Należy podkreślić, że część chorych na zaawansowanego czerniaka skóry i błon śluzowych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia nie kwalifikuje się – z przyczyn medycznych – do jakiegokolwiek przeciwnowotworowego postępowania drugiej linii i może otrzymać jedynie leczenie objawowe.</p>	wymienione w pierwszej kolumnie.	uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia jest chemioterapia jednym lub kilkoma lekami spośród wymienionych w pierwszej kolumnie.	leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych jest jedna z możliwości chemioterapii wymienionych w kolumnie pierwszej.	możliwość stosowania w ramach drugiej linii leków wymienionych w kolumnie pierwszej oraz ipilimumabu.
	<p>Przez ostatnie 25 lat podstawowym lekiem stosowanym w ogólnoustrojowej (systemowej) terapii chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) po wcześniejszej chirurgii jest dakarbazyna (DTIC). Zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym skuteczność DTIC jest znacznie ograniczona. Pomimo przejściowych odpowiedzi terapia nie wydłuża istotnie przeżyć całkowitych chorych. Często obserwuje się również</p>	Zastosowanie ipilimumabu u chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego lub przerzutowego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego pozwoli na rezygnację z chemioterapii drugiego rzutu (głównie paklitaksel z karboplatyną, paklitaksel w monoterapii, schemat CVD lub schemat Darmouth). U wielu chorych stosuje się jedynie leczenie objawowe. W obu	Nie ma obecnie dostępu do skutecznego leczenia w analizowanej grupie pacjentów. Dla żadnego ze stosowanych i opisanych przeze mnie schematów chemioterapii nie udowodniono wydłużenia przeżycia. Tym nie mniej najczęściej w praktyce klinicznej stosuje się w tej grupie	Dla żadnego schematu chemioterapii czy biochemioterapii nie udowodniono statystycznej skuteczności w tej grupie chorych. U części chorych, u których występuje w tkance guza mutacja w genie BRAF oraz szybki postęp choroby, można rozważyć leczenie wemurafenibem. Jest to innowacyjny lek terapii	Zgodnie z polskimi (Rutkowski i wsp., 2011), europejskimi (Dummer i wsp., 2010) oraz amerykańskimi (NCCN, 2012) wytycznymi postępowania klinicznego rekomendowanym postępowaniem jest włączenie chorych do badań klinicznych nowych leków. Jednak zalecenia

	<p>indukcje progresji choroby po zastosowaniu DTIC. U części chorych stosuje się paklitakse z karboplatiną (lub paklitaksel w monoterapii), ewentualnie schemat CVD lub schemat Darmouth (DCCT). W meta-analizie 42 badań (Korn i wsp., 2009) nie wykazano przewagi żadnego schematu leczenia. Tanim lekiem jest DTIC, jednak inne z powyższej listy są stosunkowo drogie w aspekcie efektywności. U części chorych (20-30%) w szczególności w gorszym stanie ogólnym, stosuje się wyłącznie leczenie objawowe (BSC).</p>	<p>przypadkach zastąpienie tego postępowania podaniem ipilimumabu będzie miało charakter leczenia na ratunek życia.</p>	<p>chorych schematy oparte na paklitakselu (II rzut terapii). Schematy leczenia oparte na paklitakselu w monoterapii lub w skojarzeniu z karboplatiną stanowią wielokrotnie tańsze leczenie w porównaniu z ipilimumabem.</p>	<p>celowanej. Jest on również obecnie niefinansowany przez płatnika. Leczenie wemurafenibem jest ograniczone do chorych z mutacją (ok. 50%). Nie zastąpi więc terapii ipilimumabem, szczególnie u chorych bez mutacji. Oba leki charakteryzują się zupełnie innym mechanizmem działania, co w przyszłości może okazać się przydatne w ewentualnej terapii je kojarzącej.</p>	<p>amerykańskie wskazują na dopuszczone już do obrotu ipilimumab, a u części chorych z mutacją genu BRAF wemurafenib jako leki o najwyższej kategorii wiarygodności danych rejestracyjnych. Również polskie aktualne zalecenia wymieniają ipilimumab u chorych spełniających określone kryteria kliniczne.</p>
--	---	---	--	--	--

[Redacted text block]

3 [Redacted text block]

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy



Tabela 8 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru (Za1.2 AKL)

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przedstawionej przez wnioskodawcę analizie klinicznej opisano nieopublikowany przegląd systematyczny badań oceniających skuteczność terapii w zaawansowanym czerniaku. W analizie wnioskodawcy opisano dwie metaanalizy oceniające skuteczność różnych terapii w zaawansowanym czerniaku. Autorzy analizy odnaleźli również dwa badania oceniające skuteczność schematów [Redacted].
 W poniższej tabeli zamieszczona została krótka charakterystyka ww. publikacji.

Tabela 9 Tabela. Charakterystyka przeglądu, metaanaliz oraz wybranych badań opisanych w analizie wnioskodawcy.

Przegląd systematyczny	
[Redacted]	[Redacted]
Metaanalizy	
<i>Korn 2008</i>	Metaanaliza <i>Korn 2008</i> nie uwzględniła badań z użyciem ani ipilimumabu, ani szczepionki gp100. W <i>Korn 2008</i> przeprowadzono statystyczną agregację danych pochodzących z 42 badań II fazy dotyczących różnych schematów leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania przeprowadzonych w latach 1975 – 2005. Artykuł ten nie jest przeglądem systematycznym, a zatem nie analizuje wszystkich dostępnych danych literaturowych dotyczących leczenia czerniaka w IV stopniu zaawansowania.
<i>Wada 2011</i>	Celem metaanalizy było opracowanie metodologii oceniającej skuteczność kliniczną – mierzoną medianą przeżycia całkowitego (OS) - szczepionki gp100 w porównaniu do danych historycznych (wyników pochodzących z <i>Korn 2008</i>). W metaanalizie uwzględniono: <ul style="list-style-type: none"> • rejestracyjne lub ważne badania w I linii leczenia czerniaka zaawansowanego (m.in. fotemustyna, temozolomid, dakarbazyna); • 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 także ipilimumab (badanie Hodi 2010). Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza <i>Wada 2011</i> dostępna jest jedynie w formie posteru konferencyjnego, a zatem nie jest możliwe przeprowadzenie pełnej oceny wiarygodności opracowania.
Badania oceniające skuteczność schematów [Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W Przeglądzie Systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia:

Elektroniczne bazy danych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz),

Strony internetowe:

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence);
- SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering);
- NCCHTA (The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment);
- CADTH (The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health);
- INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment)

Rejestry badań klinicznych

- <http://www.clinicaltrials.gov>.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w lutym 2011 r.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 15 czerwca 2012 r. Nie odnaleziono żadnych dodatkowych doniesień spełniających kryteria włączenia do przeglądu. (Zal.2 AKL)

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10 Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Zal.2 AKL)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z czerniakiem w nieoperacyjnym w III lub IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii	populacja niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Yervoy	brak
Interwencja	ipilimumab w dawce 3 mg/kg masy ciała pacjenta podawany w postaci 90-minutowej infuzji dożylniej w 4 dawkach, co 3 tygodnie	dawka wynosząca 0,3 lub 10 mg/kg masy ciała pacjenta; eskalacja dawki	brak
Komparatory	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	brak aktywnego komparatora w badaniu RCT	brak
Punkty końcowe	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	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki	brak

	odpowiedzi; czas do uzyskania odpowiedzi; bezpieczeństwo		
Typ badań	head-to-head typu RCT z aktywnym komparatorem	brak randomizacji, badania wtórne	brak
Inne kryteria	brak	publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących ipilimumab z [REDAKTOWANE]. Jedynym zidentyfikowanym randomizowanym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem było badanie *Hodi 2010*, w którym porównywano efektywność kliniczną ipilimumabu ze szczepionką gp100. Nie przedstawiono badań dokumentujących skuteczność praktyczną.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Za1.2 AKL)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<i>Hodi 2010</i> <u>Źródło finansowania:</u> Medarex, Bristol-Myers Squibb	wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy, zawierające trzy ramiona (ipilimumab w monoterapii, gp100 w monoterapii oraz ipilimumab w skojarzeniu z gp100), okres obserwacji - 55 miesięcy, badanie obejmowało screening, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz follow-up. 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. 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)	<ul style="list-style-type: none"> •Ipilimumab - w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 – minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie + PL •Szczepionka gp100: 1 mg w prawe udo i 1 mg w lewe udo + PL •Ipilimumab+gp100: IPI w dawce 3 mg/kg mc. podawany w postaci 90 – minutowej infuzji dożylniej w czterech dawkach co 3 tygodnie + gp100: 1 mg w prawe udo i 1 mg w lewe udo 	<p><u>Kryteria włączenia:</u> zdiagnozowany czerniak w III nieoperacyjnym lub IV stopniu zaawansowania; wcześniejsza linia leczenia z użyciem jednego lub kilku z leków: dakarbazyna, temozolomid, fotemustyna, karboplatyna, IL-2; wiek powyżej 18 lat; oczekiwane przeżycie \geq 4 miesiące; stopień sprawności wg ECOG w zakresie: 0-1; pozytywny status HLA-A-0201; prawidłowa funkcja układu krwiotwórczego, wątroby oraz nerek; brak leczenia systemowego w ciągu 28 dni poprzedzających włączenie do badania.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> czas wolny od choroby nowotworowej krótszy niż 5 lat (wyjątek: leczony i wyleczony rak podstawnomórkowy i płaskonabłonkowy skóry, powierzchowny rak pęcherza moczowego lub leczony nowotwór in situ szyjki macicy, piersi lub pęcherza moczowego); pierwotny czerniak oka; wcześniejsza terapia przeciwciałami anti-CTLA-4 lub szczepionkami antynowotworowymi; choroby autoimmunologiczne; aktywne, nieleczone przerzuty do centralnego systemu nerwowego; ciąża lub laktacja; współtowarzyszące leczenie z użyciem leków przeciwnowotworowych lub immunosupresantów; długotrwałe przyjmowanie kortykosteroidów</p> <p><u>Liczebność grup:</u> Ipilimumab – 137 gp100 – 136 Ipilimumab+gp100 – 403</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Przeżycie całkowite</p> <p><u>Drugorzędowe:</u> Odpowiedź na leczenie</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>

Tabela 12 Definicje punktów końcowych podane w badaniu *Hodi 2010* (Protokół *Hodi 2010*)

Punkt końcowy	Definicja
Całkowita odpowiedź	zanik wszystkich zmian w dwóch kolejnych obserwacjach po nie mniej niż 4 tygodniach leczenia z brakiem dowodów na progresję choroby
Częściowa odpowiedź:	50% lub większe sumaryczne zmniejszenie z największej średnicy oraz największej pionowej średnicy we wszystkich celowych zmianach w porównaniu do punktu wyjścia w dwóch obserwacjach (niekoniecznie kolejnych) po nie mniej niż 4 tygodniach. Wymagany jest brak dowodów na współistniejącą progresję choroby pomiędzy pierwszą obserwacją a obserwacją potwierdzającą wskazujący na 50% zmniejszenie
Brak zmiany, stabilna choroba	brak znaczącego zmniejszenia, aby możliwe było zakwalifikowanie chorego do grupy częściowej odpowiedzi lub brak znaczącego wzrostu aby zakwalifikować do grupy choroby progresywnej
Progresja choroby	25% lub większy sumaryczny wzrost z największej średnicy oraz największej pionowej średnicy we wszystkich celowych zmianach w porównaniu do najmniejszej zarejestrowanej podczas badania sumy zmian lub wystąpienie jednej lub więcej nowych zmian. Pojedyncza zmiana w progresji, która nie wpływa na zwiększenie sumy średnic o 25% nie będzie postrzegana jako progresja choroby

Tabela 13 Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (Zal.2 AKL)

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
EORTC-QLQ-C30	<p>Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 obejmuje ocenę ogólną stanu zdrowia oraz skale:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie im wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania) wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu.</p>	brak

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ocenie jakości RCT włączonego do przeglądu systematycznego zastosowano skalę Jadad. Badanie *Hodi 2010* było dobrej (5 pkt.) jakości. Przeprowadzono także ocenę jakości danych według GRADE. (Zal.2 AKL)

W badaniu nie podano informacji w jakiej metodyce zostało zaprojektowane (superiority, non-inferiority czy equivalence).

Analizę skuteczności w badaniu przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia, czyli uwzględniając wszystkich randomizowanych pacjentów. Analiza ITT została niezachowana w ocenie bezpieczeństwa. Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Wiarygodność wewnętrzna jak i zewnętrzna została oceniona w sposób prawidłowy.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy (Zal.2 AKL):

- 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.
- [REDACTED]
- Na uwagę zasługuje fakt stosunkowo niedawnego wprowadzenia leku na rynek i wynikający z tego powodu brak PSUR-u (*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).
- [REDACTED]
- Należy mieć na uwadze, iż metaanaliza *Korn 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.
- [REDACTED]
- W przeglądzie opisane zostały także wyniki metaanalizy *Wada 2011* dostępnej jedynie w postaci posteru konferencyjnego, co uniemożliwia precyzyjną ocenę jej wiarygodności.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy skuteczności pochodzące z badania *Hodi 2010* oraz z metaanaliz przedstawionych w analizie podmiotu odpowiedzialnego.

- Badanie *Hodi 2010***

Tabela 14 Wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy na podstawie 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)**

[Redacted Table]

• **Metaanaliza Korn 2008**

Wynikiem przeprowadzonej przez autorów 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* (25%) mieści się w 95% przedziale ufności (95% CI: 23,6; 27,4) dla wyniku otrzymanego w *Korn 2008*, autorzy analizy podmiotu odpowiedzialnego 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 wynik dla jednorocznego przeżycia pacjentów leczonych z użyciem ipilimumabu w badaniu *Hodi 2010* (N = 137, odsetek pacjentów z jednorocznym przeżyciem = 46% w grupie ipilimumabu) znajduje się poza granicą 95% przedziału ufności *Hodi 2010*.

• **Metaanaliza Wada 2011**

Nielinearny model mixed effect został wykorzystany w *Wada 2011* do przeprowadzenia metaanalizy 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. Uzyskane wyniki 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.

[Redacted Table]

Stopień 3 – działanie niepożądane ciężkie (NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0)

Znamiennie częściej w grupie ipilimumabu w porównaniu z grupą przyjmującą szczepionkę gp100 występowały: biegunka, dermatologiczne działania niepożądane, świąd, wysypka, zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem oraz stopnia 3, biegunka o podłożu immunologicznym oraz endokrynne działania niepożądane.

Ponadto 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 podawanym lekiem ogółem, a także działania niepożądane związane z podawanym lekiem stopnia 3 i działania niepożądane związane z podawanym 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'a) oraz 2 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii (1 przypadek perforacji jelita grubego oraz 1 przypadek niewydolności wątroby). Spośród zgonów, które nie były związane z działaniami niepożądanymi o podłożu immunologicznym, 3 wystąpiły w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu z szczepionką gp100 (sepsa, ostra niewydolność oddechowa, mielofibroza), 2 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii (szok septyczny związany z zapaleniem nerek oraz zespół przesączenia włósniczkowego), i 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii (szok septyczny oraz wyniszczenie).

- Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej.

a) Badania z randomizacją nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono cztery 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*, brak adekwatnej grupy kontrolnej – *Hamid 2011*), jednakże ze względu na istotne informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z ocenianą interwencją zostały ujęte w dodatkowej analizie bezpieczeństwa.

Charakterystyka włączonych badań:

Weber 2009 (IIA) - Prospektywne, z randomizacją, 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, 1x 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/m² 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 i dakarbazyną (*cross-over*).

Wolchok 2010 (II A) - Prospektywne, z randomizacją, 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.

Hamid 2011 (II A) – Prospektywne, z randomizacją, podwójnie zaślepienie, faza II, ipilimumab w dawce 3 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=40). Ipilimumab w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (N=42). W 24 tygodniu pacjenci mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące z użyciem ipilimumabu co 12 tygodni lub zostać włączeni do badania na okres *follow-up* i/lub przedłużenie terapii.

W badaniu Weber 2009 działania niepożądane związane z leczeniem dotyczyły ponad 90% pacjentów ogółem. W grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii (N=57) najczęściej występowały poważne działania niepożądane ogółem o podłożu immunologicznym (84%) oraz poważne działania niepożądane żołądkowo-jelitowe (46%) i poważne skórne działania niepożądane (68%).

Tabela 17 Działania niepożądane przedstawione w badaniu Weber 2009

Działania niepożądane		Interwencja					
		IPI+BUD (N=58)			IPI+PL (N=57)		
		Ogółem n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)	Ogółem n (%)	Stopień 3 n (%)	Stopień 4 n (%)
Związane z leczeniem		52 (90)	24 (41)	8 (14)	54 (95)	20 (35)	7 (12)
Poważne	o podłożu immunologicznym	47 (81)	17 (29)	7 (12)	48 (84)	15 (26)	7 (12)
	żołądkowo-jelitowe	28 (48)	10 (17)	4 (7)	26 (46)	11 (19)	2 (4)
	hepatologiczne	9 (16)	4 (6)	2 (3)	8 (14)	3 (5)	4 (7)
	endokrynne	5 (9)	2 (3)	1 (2)	6 (11)	3 (5)	0
	skórne	35 (60)	3 (5)	0	39 (68)	0	0
	inne	2 (3)	1 (2)	0	2 (4)	0	1 (2)

W badaniu *Hersh 2010* w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii (N=39) działania niepożądane 3/4 stopnia wystąpiły ogółem u 5 pacjentów (13%), a wysypka o stopniu 3/4 u jednego pacjenta (2,6%). Pozostałe działania niepożądane (nudności, zmęczenie, dreszcze, świąd, anoreksja, biegunka, gorączka) występowały z nasileniem w stopniu 1/2. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym ogółem wystąpiły u 21 chorych (54%) natomiast skórne i tkanki podskórnej u 19 osób (49%) w grupie pacjentów otrzymujących ipilimumab w monoterapii. W badaniu *Hersh 2010* u 81% włączonych pacjentów (przyjmujących IPI oraz IPI+DTIC) odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane związane z przyjmowanym leczeniem.

Tabela 18 Najczęściej występujące (u ≥ 10% pacjentów) działania niepożądane zarejestrowane w badaniu *Hersh 2010*

Działania niepożądane		Interwencja					
		IPI (N=39)		IPI+DTIC (N=35)		Cross-over (N=13)	
		Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)	Stopień 1/2 n (%)	Stopień 3/4 n (%)
Ogółem		24 (62)	5 (13)	23 (66)	8 (23)	7 (54)	2 (15)
Nudności		11 (28)	0	19 (54)	1 (3)	3 (23)	0
Zmęczenie		10 (26)	0	15 (43)	2 (6)	4 (31)	2 (15)
Wysypka		10 (26)	1 (3)	7 (20)	1 (3)	2 (15)	0
Dreszcze		9 (23)	0	8 (23)	0	1 (8)	0
Świąd		9 (23)	0	7 (20)	0	1 (8)	0
Anoreksja		5 (13)	0	10 (29)	0	1 (8)	0
Biegunka		8 (21)	0	9 (26)	0	0	0
Gorączka		4 (10)	0	6 (17)	1 (3)	0	0
		Stopień 1/4 n (%)		Stopień 1/4 n (%)		Stopień 1/4 n (%)	
O podłożu immunologicznym	ogółem	21 (54)		23 (66)		4 (31)	
	ciężkie	3 (8)		6 (17)		0	
	poważne	4 (10)		5 (14)		0	
	żołądkowo-jelitowe	8 (21)		10 (29)		0	
	biegunka	8 (21)		9 (26)		0	
	zapalenie jelita grubego	3 (8)		1 (3)		0	
	skórne i tkanki podskórnej	19 (49)		15 (43)		4 (31)	
	wysypka	11 (28)		8 (23)		2 (15)	
	świąd	9 (23)		7 (20)		2 (15)	
	wysypka ze świądem	2 (5)		2 (6)		1 (8)	
	bielactwo	2 (5)		2 (6)		0	
	łyśnienie	2 (5)		0		0	

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. Poważne działania niepożądane wystąpiły u 26 pacjentów (36%) otrzymujących ipilimumab w dawce 0,3 mg/kg, 35 pacjentów (49%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg oraz 38 pacjentów (54%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10 mg/kg. Natomiast poważne działania niepożądane związane z podawanym lekiem wystąpiły u 6 pacjentów (8%) otrzymujących ipilimumab w dawce 0,3mg/kg, 13 pacjentów (18%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg oraz 19 pacjentów (27%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10 mg/kg. Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z leczeniem należy zaliczyć: biegunkę, nudności, wymioty, gorączkę, wysypkę i zmęczenie. Działania niepożądane o podłożu immunologicznym wystąpiły u 19 pacjentów (26%) otrzymujących ipilimumab w

dawce 0,3 mg/kg, 46 pacjentów (65%) otrzymujących ipilimumab w dawce 3 mg/kg oraz 50 pacjentów (70%) otrzymujących ipilimumab w dawce 10 mg/kg.

Tabela 19 Działania niepożądane zarejestrowane w badaniu *Wolchok 2010*

Działania niepożądane		Interwencja					
		IPI 0,3 mg/kg (N=72)		IPI 3 mg/kg (N=71)		IPI 10 mg/kg (N=71)	
		ogółem	stopień 5	ogółem	stopień 5	ogółem	stopień 5
Poważne, n (%)*		26 (36)	15 (21)	35 (49)	14 (20)	38 (54)	15 (21)
Poważne związane z podawanym lekiem, n (%)*		6 (8)	0 (0)	13 (18)	0 (0)	19 (27)	0 (0)
		ogółem	stopień 3/4	ogółem	stopień 3/4	ogółem	stopień 3/4
Powodujące przerwania leczenia, n (%)*	ogółem	9 (13)	bd	7 (10)	bd	19 (27)	bd
	związane z podawanym lekiem	2 (23)	2 (3)	5 (7)	4 (10)	11 (16)	9 (13)
Najczęściej występujące, związane z leczeniem [^] n (%)*	biegunka	12 (17)	0 (0)	18 (25)	1 (1)	28 (39)	10 (14)
	nudności	11 (15)	0 (0)	13 (18)	0 (0)	17 (24)	1 (1)
	wymioty	6 (8)	0 (0)	5 (7)	1 (1)	10 (14)	0 (0)
	gorączka	2 (3)	0 (0)	15 (21)	1 (1)	23 (32)	2 (3)
	wysypka	3 (4)	0 (0)	17 (24)	1 (1)	16 (23)	0 (0)
	zmęczenie	16 (22)	1 (1)	12 (17)	1 (1)	16 (23)	2 (3)
zapalenie jelita grubego	0 (0)	0 (0)	4 (10)	1 (1)	4 (10)	2 (3)	
O podłożu immunologicznym, n (%)*	ogółem	19 (26)*	0 (0)	46 (65)	5 (7)	50 (70)	18 (25)
	żołądkowo-jelitowe	12 (17)	0 (0)	23 (32)	2 (3)	28 (39)	11 (16)
	hepatologiczne	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (3)	2 (3)
	endokrynne	0 (0)	0 (0)	4 (6)	2 (3)	3 (4)	1 (1)
	skórne	9 (13)	0 (0)	32 (45)	1 (1)	33 (47)	3 (4)
inne	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	5 (7)	2 (3)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

[^]O podłożu immunologicznym u ≥ 5% pacjentów, pozostałe działania niepożądane u ≥ 10% pacjentów.

W badaniu Hamid 2011 działania niepożądane związane z leczeniem nieznacznie częściej występowały w grupie stosującej ipilimumab w mniejszej dawce (83%) w porównaniu z ramieniem z większą dawką ipilimumabu (76%), jednocześnie warto zauważyć, iż u większego odsetka tych pacjentów w grupie stosującej większą dawkę odnotowano działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3-4 (31% vs 15%, odpowiednio dla IPI 10 mg/kg vs IPI 3 mg/kg). Częstość występowania działań niepożądanych o podłożu immunologicznym była porównywalna pomiędzy ramionami terapeutycznymi stosującymi różne dawki ipilimumabu. Można zauważyć, iż zastosowanie mniejszej dawki analizowanego leku (3 mg/kg) niesie ze sobą występowanie mniej poważnych działań niepożądanych o podłożu immunologicznym.

Tabela 20 Działania niepożądane oraz zgony u pacjentów włączonych do badania *Hamid 2011*

AEs/Zgony		Ipilimumab 3 mg/kg N=40 n (%)	Ipilimumab 10 mg/kg N=42 n (%)
AEs związane z leczeniem	Ogółem	33 (83)	32 (76)
	Stopnia 3-4	6 (15)	13 (31)
	Stopnia 5	1 (3)	1 (2)
Poważne AEs	Ogółem	18 (45)	20 (48)
	Związane z leczeniem	7 (18)	8 (19)
AEs prowadzące do przerwania leczenia		5 (13)	11 (26)
AEs o podłożu immunologicznym	Ogółem	Ogółem	22 (55)
		Stopnia 3-4	3 (8)
		Stopnia 5	1 (3)
	Przewód pokarmowy	Ogółem	11 (28)
		Stopnia 3-4	3 (8)
		Stopnia 5	1 (3)
	Wątroba	Ogółem	0 (0)
		Stopnia 3-4	0 (0)

	Układ wewnętrzny-wydzielniczy	Ogółem	2 (5)	2 (5)
		Stopnia 3-4	0 (0)	2 (5)
	Skóra	Ogółem	16 (40)	21 (50)
		Stopnia 3-4	0 (0)	1 (2)
	Inne	Ogółem	1 (3)	3 (7)
		Stopnia 3-4	0 (0)	1 (2)
Zgony	Ogółem		18 (45)	20 (48)
	Do 70 dni od ostatniej dawki		8 (20)	8 (19)
	Do 30 dni od ostatniej dawki		3 (8)	4 (10)

b) Badania bez randomizacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji odnaleziono również 6 badań bez randomizacji (*Maker 2006*, *Weber 2008*, *Ku 2010*, *O'Day 2010*, *DiGiacomo 2011*, *Margolin 2012*), w których analizowano bezpieczeństwo stosowania ipilimumabu w terapii czerniaka zaawansowanego. Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę tych badań.

Maker 2006 - Prospektywne, faza I/II, ipilimumab w dawce 3 mg/kg (A) lub 5 mg/kg (B); W obu grupach stopniowa dozwolona była eskalacja dawki do 9 mg/kg, N=46.

Weber 2008 - Prospektywne, faza I/II, ipilimumab w postaci pojedynczej dawki: 7,5; 10; 15 lub 20 mg/kg lub wielokrotne dawki leku: 2, 8; 3 lub 5 mg/kg albo wielokrotne dawki 10 mg/kg, N=88.

Ku 2010 - Prospektywne, faza II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie, N=53.

O'Day 2010 - Prospektywne, faza II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg, w 4 cyklach co 3 tygodnie, N=155.

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, N=27

Margolin 2012 – Badanie nierandomizowane typu open-label fazy II, ipilimumab w dawce 10 mg/kg co 3 tygodnie przez 4 cykle (1, 4, 7 i 10 tygodni). W 24 tygodniu pacjenci stabilni klinicznie mogli otrzymywać leczenie podtrzymujące z użyciem ipilimumabu co 12 tygodni, N=72

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-śródmiąższowe zapalenie nerek). 19 z nich było w stopniu nasilenia 3 lub 4 (16 pacjentów), natomiast 22 wykazywało 1 lub 2 stopień nasilenia (16 pacjentów).

W badaniu *Weber 2008* u 86% pacjentów wystąpiły działania niepożądane związane z przyjmowanym lekiem. Najczęściej rejestrowano wysypkę oraz zmęczenie w stopniu nasilenia 1 lub 2. Działania niepożądane w stopniu 3 lub 4 raportowano 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.

W badaniu *Margolin 2012* najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, nudności, ból głowy, wysypka oraz świąd. Spośród działań niepożądanych stopnia 3 najczęściej występowały biegunka, zmęczenie, odwodnienie, hiperglikemia oraz podwyższony poziom aminotransferazy asparaginianowej.

c) Opisy przypadków klinicznych

Analiza 12 przypadków klinicznych wykazała, iż poza przedstawionymi w badaniach klinicznych działaniami niepożądanymi podczas stosowania ipilimumabu mogą wystąpić: neuropatia jelit, sarkoidoza, zapalenie wielomięśniowe autoimmunologiczne zespół Schwartz-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.

- Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Yervoy (ipilimumab)

Poniżej przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Yervoy.(CHPL)

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.

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).

Hepatotoksyczność pochodzenia immunologicznego

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

tygodni.

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).

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.

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.

Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego

U pacjentów leczonych produktem Yervoy w dawce 3 mg/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.

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 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.

Dodatkowe działania niepożądane, 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, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, łuszczyca, hematuria, zmniejszenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH) we krwi, białkomocz, zmniejszenie stężenia gonadotropiny we krwi, zmniejszenie stężenia tyroksyny, leukopenia i policytomia.”

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

U chorych na czerniaka z przerzutami, którzy byli wcześniej leczeni, w badaniach porównawczych wykazano wzrost o kilka miesięcy mediany całkowitego czasu przeżycia u pacjentów leczonych ipilimumabem, ale związane z jego stosowaniem odnotowane 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.

“European Medicines Agency (EMA) – Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Maj 2011” (EMA 2011)

Warunki lub ograniczenia dotyczące bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego Yervoy.

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 Wytocznymi 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

FINAL REMS REVIEW (FDA_2011)

Center for Drug Evaluation and Research;

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

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 częstotliwości występowania, nasileniu i ciężkości działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia (*A Dear Healthcare Provider Letter*)
- b. Wytuczne 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.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Analiza skuteczności klinicznej

Do analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono badanie *Hodi 2010* (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem). Badanie obejmowało następujące fazy: 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).

W badaniu *Hodi 2010* wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego: HR=0,66 (95% CI: 0,51;0,87), przeżycia bez progresji: HR=0,64, 12-miesięcznego przeżycia: OR=2,46 (95% CI: 1,43; 4,24) oraz 18-miesięcznego przeżycia: OR=2,62 (95% CI: 1,42; 4,91), częściowej odpowiedzi na leczenie: OR=7,02 (95% CI: 1,53; 64,98) oraz progresji choroby: OR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,92). Wykazano także wydłużenie średniego przeżycia całkowitego o 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących ipilimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących szczepionkę gp100. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ipilimumabu i szczepionki gp100 (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).

Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa ipilimumabu przedstawiono w oparciu o badanie *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 odniesieniu do częstości występowania pozostałych ocenianych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ipilimumabu i szczepionki gp100.

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).

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej (cztery badania randomizowane II fazy: Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010; 6 badań bez randomizacji: Maker 2006, Weber 2008, Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011, Margolin 2012; oraz opisy 12 przypadków klinicznych).

Na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż we włączonych badaniach najczęściej występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, żołądkowo-jelitowe i skórne.

Na podstawie informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego leku Yervoy, można stwierdzić, iż stosowanie ipilimumabu jest związane z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu 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. Podanie produktu Yervoy jest związane z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, z poważnymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry, poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz oceniających opłacalność stosowania ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii.

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego. Przeszukania źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia opublikowanych analiz ekonomicznych dokonano w lipcu 2012 roku.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„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™).”

Uwagi analityków AOTM:

Od 1 stycznia 2012 r. zgodnie z *Ustawą o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696) terapeutyczne programy zdrowotne zastąpione zostały programami lekowymi.

Technika analityczna

W celu oszacowania opłacalności stosowania ipilimumabu [REDAKTOWANE] w leczeniu pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania, wcześniej leczonych zastosowano następujące techniki analityczne:

- Analiza koszty-konsekwencje
- Analiza koszty-efektywność
- Analiza koszty-użyteczność

Jako główną miarę efektu zdrowotnego przyjęto zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY).

Porównywane interwencje

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ). Z uwagi na znikomą wartość całkowitych kosztów z perspektywy pacjenta w stosunku do całkowitych kosztów ponoszonych przez budżet płatnika publicznego, w analizie nie uwzględniono perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Analiza efektywności została przeprowadzona w horyzoncie [REDAKTOWANE]. W ramach analizy wrażliwości wykonano analizę [REDAKTOWANE] horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. W ramach analizy wrażliwości rozważano dyskontowanie na poziomie:

- 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla wyników zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 5% dla wyników zdrowotnych

Koszty

W analizie kosztów, uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków;
- 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 niemedyycznych, które potencjalnie mogłyby stanowić koszty różniące dla porównywanych metod leczenia. W analizie pominięto również koszty pośrednie ze względu na brak danych odpowiadających warunkom polskim.

Model

Autorzy analizy posłużyli się modelem Markowa dostarczonym przez wnioskodawcę, skonstruowanym w programie Microsoft Excel.

W modelu uwzględniono poniższe 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 przypisywane są pacjentom w tym stanie różne użyteczności.

Założenia modelu:

- Długość jednego cyklu modelu określono na 3 tygodnie (czas równy jednemu podaniu ipilimumabu, a także średni czas jednego cyklu [REDAKTOWANE]).
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające płeć i wiek pacjenta zostały zaczerpnięte z charakterystyki wyjściowej populacji chorych biorących udział w badaniu klinicznym *Hodi 2010*.
- Zmienne „wejściowe” do modelu określające średnią wagę pacjenta oszacowano korzystając z raportu *Waga i nadwaga Polaków*.
- W celu uwzględnienia faktu, że dane zdarzenie wystąpić może w każdym punkcie czasowym cyklu użyto korekty połowy cyklu.

- Dane dotyczące przeżywalności u pacjentów przeżywających więcej niż 6 lat zostały skalkulowane przy użyciu naturalnej historii choroby czerniaka w stadium IV, na podstawie publikacji *Balch 2001*.
- Dane dotyczące użyteczności stanu zdrowia pacjenta w zależności od odpowiedzi na zastosowane leczenie oraz obniżenia użyteczności związanej z leczeniem pacjenta z powodu działań niepożądanych terapii zaczerpnięto z publikacji [redacted].
- 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%.
- Dane dotyczące skuteczności klinicznej zaczerpnięto z analizy klinicznej (ipilimumab), oraz z odnalezionych publikacji ([redacted]).

Tabela 21 Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy (Zal.3 AE)

Parametr	Wartość	Źródło
HR dla ipilimumabu vs gp100 (95% CI)		
Przeżycie całkowite (OS)	0,66 (0,51; 0,87)	Hodi 2010
Przeżycie bez progresji	0,64	
Prawdopodobieństwa zdarzeń w modelu efektywności kosztów – parametry rozkładów		
	Ipilimumab	[redacted]
Przeżycie całkowite	[redacted]	[redacted]
Przeżycie bez progresji choroby	[redacted]	[redacted]
Użyteczność stanów zdrowia		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cena jednostkowego opakowania preparatu Yervoy		
50 mg/10 ml (1 fiolka 10 ml)	[redacted]	Dane przedstawione przez wnioskodawcę
200 mg/40 ml (1 fiolka 40 ml)	[redacted]	

Tabela 22 Parametry kosztowe w modelu – dane dla całej terapii

Parametry	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt podania leków [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt monitorowania terapii [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt leczenia działań niepożądanych [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 23 Parametry kosztowe w modelu – dane dotyczące okresu po zakończeniu terapii aktywnej

Parametry	Koszt [PLN]
Miesięczny koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta po zakończeniu terapii przed wystąpieniem progresji choroby	██████████
Jednorazowy koszt potwierdzenia wystąpienia progresji choroby	██████████
Miesięczny koszt leczenia progresji choroby – opieka paliatywna	██████████
Opieka terminalna	██████████

Autorzy analizy przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych badań klinicznych oceniających skuteczność ██████████ w porównaniu z ipilimumabem.

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

Źródło: (Zal.3 AE)

Ograniczenia analizy ekonomicznej według wnioskodawcy (Zal.3 AE)

- Brak badań klinicznych porównujących terapię ipilimumabem z ██████████
- ██████████
- 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.
- 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).

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 ██████████, którą wyznaczono w oparciu o krzywą Kaplana-Meiera.

██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████
 ██████████

Stwierdzenie to potwierdza również zastosowanie metody sumy najmniejszych kwadratów. Należy mieć jednak na uwadze, że obie metody obarczone są pewną dozą niepewności. ██████████
 ██████████ w analizie wrażliwości.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24 Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?***	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model przygotowany został w programie Excel a następnie przystosowany do warunków polskich przez autorów analizy. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy z perspektywy NFZ.

Tabela 25 Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla terapii ipilimumabem oraz ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta (Zal.3 AE)

Efekty	██████████	██████████	██████████	██████████
Lata życia [LY]				
Miesiące życia [LM]				
Lata życia skorygowane o jakość [QALY]				
Miesiące życia skorygowane o jakość [QALM]				

Tabela 26 Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs ██████████ w przeliczeniu na jednego pacjenta (Zal.3 AE)

Parametr	██████████	██████████	Różnica
Koszt leku [PLN]			
Koszt podania leku [PLN]			
Koszt monitorowania terapii [PLN]			
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]			
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby [PLN]			
Koszt badań potwierdzających progresję choroby [PLN]			
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby [PLN]			
Opieka terminalna [PLN]			

Tabela 27 Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs ██████████ (Zal.3 AE)

Parametr	██████████	██████████	██████████
Koszt leku [PLN]			
Koszt podania leku[PLN]			
Koszt monitorowania terapii[PLN]			
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]			
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby[PLN]			
Koszt badań potwierdzających progresję choroby[PLN]			
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby[PLN]			
Opieka terminalna[PLN]			

Tabela 28 Zestawienie kosztów terapii ipilimumabem vs ██████████ (Zal.3 AE)

Parametr	██████████	██████████	██████████
Koszt leku[PLN]			
Koszt podania leku[PLN]			
Koszt monitorowania terapii[PLN]			
Koszty leczenia działań niepożądanych[PLN]			
Koszt monitorowania stanu zdrowia pacjenta od momentu zakończenia terapii do progresji choroby[PLN]			
Koszt badań potwierdzających progresję choroby[PLN]			
Koszt opieki paliatywnej u pacjentów z progresją choroby[PLN]			
Opieka terminalna[PLN]			

Wyniki analizy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy koszty-efektywność oraz koszty-użyteczność z perspektywy NFZ.

Analiza efektywności kosztów

Tabela 29 Wyniki analizy koszty-efektywność [Zal.3 AE]: ipilimumab vs. [REDACTED]

Strategia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/efektywność ICER [PLN/LYG]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza użyteczności kosztów

Tabela 30 Wyniki analizy koszty-użyteczność [Zal.3 AE]: ipilimumab vs. [REDACTED]

Strategia leczenia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Efekt inkrementalny [QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Inkrementalny współczynnik koszty/użyteczność ICUR [PLN/QALY]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: (Zal.3 AE)

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym **99 543 PLN**, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy w zależności od komparatora została przedstawiona w tabeli poniżej.

Yervoy Rodzaj opakowania	Komparator		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: (Zal.3 AE)

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W tabelach poniżej znajdują się wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Przeprowadzona analiza wrażliwości dla porównania terapii ipilimumabem ze wszystkimi zastosowanymi komparatorami zarówno dla analizy koszty-efektywność, jak i koszty-użyteczność wykazała, że największy wpływ na wynik analizy ma [REDACTED]

- [REDACTED]

Zmiana z żadnego parametrów w analizie wrażliwości nie powoduje zmiany kierunku wnioskowania.

Autorzy analizy przeprowadzili również wielokierunkowa analizę wrażliwości.

Rozważanymi parametrami w analizie scenariuszy skrajnych dla porównania ipilimumab vs [REDACTED] 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 m²),
- 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,
- [REDACTED]
- minimalna powierzchnia ciała pacjenta (1,71 m²),
- użyteczności rozważanych stanów zdrowia przyjęte na podstawie danych z Australii,
- dyskontowanie efektów zdrowotnych na poziomie 5%,
- brak korekty połowy cyklu.

Tabela 34 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowa nie 50 mg]	Cena progowa zbytu netto [zł/opakowa nie 200 mg]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej była ocena 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 z perspektywy NFZ [REDACTED]. Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. W analizie porównano ipilimumab z [REDACTED]

- [REDACTED]

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z [REDACTED]

[REDACTED]

Z kolei wyniki analizy koszty-użyteczność, pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDACTED].

Z [REDACTED]

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki analizy podstawowej ma [REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTED]

Oszacowana cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła:

■ za opakowanie 50 mg: [REDAKTED]

● za opakowanie 200 mg: [REDAKTED]

W wyniku prac analitycznych uznano, że najbardziej odpowiadającą krzywą wykorzystaną do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem powinien być rozkład logarytmiczno-normalny. [REDAKTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

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™).

Populacja i wielkość sprzedaży

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.

Perspektywa

Analizę 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).

Kluczowe założenia

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 eksperta, iż obecnie w Polsce w leczeniu chorych na czerniaka w stopniu zaawansowania III i IV, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, najczęściej stosuje się [REDAKTED]

Tabela 35

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

Koszty

W analizie uwzględniono koszty ipilimumabu oraz leków podawanych w [REDACTED] koszty podania leków, koszty monitorowania, leczenia działań niepożądanych.

Całkowite koszty monitorowania przebiegu leczenia uwzględniają następujące świadczenia:

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

Całkowite koszty leczenia działań niepożądanych uwzględniały 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)

Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny nie określili ograniczeń analizy.

Ograniczenia analizy wg analityków AOTM

- Przeprowadzone w analizie kalkulacje docelowej części (stopień zaawansowania III i IV) populacji pacjentów chorych na czerniaka oraz [REDACTED] zostały oparte na opinii jednego eksperta [REDACTED].
- Z uwagi na brak badań porównujących w sposób bezpośredni terapię ipilimumabem ze [REDACTED], dane o częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych zestawiono z odrębnych badań klinicznych. Wyboru badań klinicznych dokonano w oparciu o opinię jednego 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 leczenia [REDAKTOWANE]
- 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.

ZAŁ. 4 AWB

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 36 Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Przyjęto konserwatywne założenia o 100% przejęciu udziału w rynku przez ipilimumab.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Brak danych	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

Analiza podstawowa

Tabela 37 Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████ ██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	█
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	██████████ ██████████

W poniższych tabelach przedstawiono koszty oszacowane w scenariuszu istniejącym i nowym, z wyszczególnieniem kosztów refundacji preparatu Yervoy.

Tabela 38 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Parametr	Scenariusz „istniejący”	
	2012	2013
Całkowite wydatki NFZ [PLN]		
Koszty terapii ipilimumabem:		
składowa wydatków stanowiąca refundację ceny leku Yervoy		
składowa wydatków stanowiąca koszty podania leku Yervoy		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████		
Koszty monitorowania		
Koszty leczenia działań niepożądanych		
Całkowite wydatki	██████████	██████████

Tabela 39 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

Parametr	Scenariusz „nowy”	
	2012	2013
Całkowite wydatki NFZ [PLN]		
Koszty terapii ipilimumabem:		
składowa wydatków stanowiąca refundację ceny leku Yervoy		
składowa wydatków stanowiąca koszty podania leku Yervoy		
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████		
Koszty monitorowania	██████████	██████████
Koszty leczenia działań niepożądanych	██████████	██████████
Całkowite wydatki	██████████	██████████

Tabela 40 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		

W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka zwiększyłyby [REDACTED].

Analiza scenariuszy skrajnych

W ramach analizy scenariuszy skrajnych oceniono wpływ kluczowych zmiennych powodujących znaczny wzrost (scenariusz maksymalny) lub spadek (scenariusz minimalny) wydatków z perspektywy budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Rozważono zmianę następujących parametrów:

- wielkość populacji docelowej: minimalna oraz maksymalna liczba pacjentów w 2012 r. ([REDACTED]) oraz w 2013 r. ([REDACTED])
- średnia powierzchnia oraz masa ciała pacjentów: odpowiednio 1,71 m² i 79,84 kg w scenariuszu minimalnym oraz 1,91 m² i 65,12 kg w scenariuszu maksymalnym).

Tabela 41 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
WARIANT MINIMALNY	[REDACTED]		
WARIANT MAKSYMALNY	[REDACTED]		

Źródło: ZAL. 4 AWB.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Dnia 28.06.2012 r. oraz 01.08.2012 r. otrzymano od wnioskodawcy pisma informujące, iż kształt programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka w wyniku konsultacji z Ministerstwem Zdrowia, został zmieniony w porównaniu do programu pierwotnego, na podstawie którego zostały przeprowadzone analizy farmakoekonomiczne. [REDACTED]

Wykonano obliczenia własne wykorzystując model dostarczony przez wnioskodawcę oraz dane przedstawione w ww. piśmie.

Tabela 42 Populacja ograniczona poprzez zmianę w programie lekowym.

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

W poniższych tabelach przedstawiono koszty oszacowane w scenariuszu istniejącym i nowym, z wyszczególnieniem kosztów refundacji preparatu Yervoy.

Tabela 43 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący.

Parametr	Scenariusz „istniejący”	
	2012	2013
Całkowite wydatki NFZ [PLN]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 44 Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy.

Parametr	Scenariusz „nowy”	
	2012	2013
Całkowite wydatki NFZ [PLN]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 45 Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

WARIANT PODSTAWOWY	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania, za pomocą ipilimumabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

[REDACTED]

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu i [REDACTED]
- 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 i preparat Yervoy w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

[REDACTED]

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, uwzględniające zmianę programu lekowego w zakresie mniejszej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Yervoy [REDACTED] wykazały, iż w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka [REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono tabelę prezentującą kryteria włączenia do programu zaprezentowane w opisie uzgodnionego projektu programu oraz kryteria zaproponowane przez [REDACTED].

Kryteria włączenia opisane w uzgodnionej propozycji programu lekowego (Projekt programu lekowego)	[REDACTED]
[REDACTED]	potwierdzono histologicznie rozpoznanie; stwierdzono zaawansowanie nowotworu w stopniach III (brak możliwości chirurgicznego leczenia) lub IV;

Polska	CMKP 2011	Według wytycznych opublikowane w 2010 roku badanie wskazuje, że ipilimumab w monoterapii przedłuża przeżycia całkowite chorych na przerzutowe czerniaki po wcześniejszej terapii do mediany 10,1 miesiąca.
Polska	Rekomendacja konsultanta krajowego 2011	W przypadku izolowanych przerzutów odległych (np. w tkance podskórnej, węzłach chłonnych, tkankach miękkich, narządach jamy brzusznej, płucu, mózgu) należy rozważyć leczenie operacyjne (z założeniem wykonania całkowitego usunięcia zmian przerzutowych). W przypadku nieresekcyjnych przerzutów odległych lub rozsiewie należy rozważyć zastosowanie leczenia systemowego (chemioterapia, ipilimumab) lub kwalifikację chorego do badań klinicznych.
Polska	Grupa ekspercka 2009 (Ruka W. i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”)	Leczenie chirurgiczne u chorych na czerniaki jest postępowaniem z wyboru. 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. Wytyczne nie wymieniają ipilimumabu.
Polska	PUO 2009	Wytyczne wskazują, że korzyści z leczenia cytostatykami u chorych z licznymi przerzutami są ograniczone. Poli- chemioterapia jest metodą efektywniejszą w porównaniu z monoterapią. Wytyczne nie wymieniają ipilimumabu.

Wytyczne polskie jak i zagraniczne zalecają włączenie pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni do badań klinicznych. Zwrócono również uwagę na możliwość stosowania ipilimumabu jako leczenie systemowe.

Na uwagę zasługuje fakt, iż rekomendacje wydane w roku 2009-2010 zostały opublikowane przed dopuszczeniem leku do obrotu.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 47 Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC Australia Marzec 2012	Finansowanie ipilimumabu w ramach leczenia szpitalnego u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> PBAC odrzucił wniosek o finansowanie ipilimumabu ze względu na niepewny stopień korzyści klinicznej, niepewne miejsce ipilimumabu w algorytmie leczenia oraz ze względu na wysoki i niepewny współczynnik efektywności kosztowej.
SMC Szkocja Maj 2012	Finansowanie ipilimumabu w ramach NHS Scotland u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja negatywna <u>Uzasadnienie:</u> SMC stwierdza wyższe przeżycie całkowite u pacjentów leczonych ipilimumabem w stosunku do szczepionki gp100. SMC uznaje jednak, że koszt uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego jest nieakceptowalny.
HAS Francja 2011	Finansowanie ipilimumabu u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni	<u>Zalecenia:</u> Rekomendacja pozytywna Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność ipilimumabu w stosunku do gp100, cząsteczki która nie posiada dopuszczenia do obrotu, a także częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących ipilimumab, trwające badania porejestacyjne mające na celu uzasadnienie wyboru dawki (3 w porównaniu do 10 mg/kg) oraz dalszy rozwój strategii leczenia, włącznie z pojawieniem się substancji czynnej wemurafenib (akceptacja FDA w sierpniu 2011 r., oraz pozytywna opinia CHMP 15 grudnia 2011 r.), Komisja Przejrzystości przeprowadzi ponowną ocenę za rok;
NICE 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

w trakcie oceny		Implementation Group (LRiG). Autorzy raportu zwracają uwagę, że ipilimumab wpływa na wydłużenie przeżycia całkowitego u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem wcześniej leczonych. Podkreślono również nietypowy profil działań niepożądanych występujących 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 3 mg/kg z dawką 10 mg/kg w celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ipilimumabu u chorych z zaawansowanym czerniakiem.
-----------------	--	---

Odnaleziono 3 pełne rekomendacje finansowe: jedną pozytywną, wydaną przez francuski HAS, jednakże w rekomendacji zaznaczono, iż lek będzie poddany powtórnej ocenie po roku. W uzasadnieniu 2 pozostałych, negatywnych rekomendacji wydanych przez australijski PBAC i szkockie SMC, najpoważniejszym argumentem przeciwko finansowaniu ipilimumabu był nieakceptowalny wskaźnik efektywności kosztów.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48 Rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Yervoy u chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytyw na	Pozytyw na z ograniczaniem	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2012			+	
	Szkocja	SMC, 2012			+	
	Francja	HAS	+			Lek będzie powtórnie oceniany po roku

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 49 Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■
Grecja	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■

Leczenie zaawansowanego czerniaka

Liechtenstein	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■
Niemcy	■	■	■	■
Norwegia	■	■	■	■
Portugalia	■	■	■	■
Rumunia	■	■	■	■
Słowacja	■	■	■	■
Słowenia	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■
Węgry	■	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■	■
Włochy	■	■	■	■



11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Przesłanki finansowe podane w stanowiskach eksperckich

Ekspert	Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych
■	<p>„Z opublikowanych wyników badania III fazy z ipilimumabem u chorych z zaawansowanym czerniakiem po niepowodzeniu wcześniejszej terapii wynika, że zastosowane leczenie znamienne statystycznie wydłuża przeżycie u chorych w porównaniu z grupą kontrolną. 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 (overall survival). 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 (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 zmniejszenie w okresie 55-miesiący obserwacji w badaniu ryzyka zgonu o 32% i 34% w porównaniu z monoterapią gp100 (HR=0,68 p<0,001; HR=0,66 p=0,003). Lek ipilimumab w dawce 3 mg/kg 4 razy co 3 tygodnie został zaaprobowany w 2011 roku do stosowania przez EMA na podstawie badania III fazy do leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka (nieresekcyjnego lub przerzutowego) po niepowodzeniu wcześniejszej terapii, stwierdzając pozytywny wynik bilansu</p>

Leczenie zaawansowanego czerniaka

	<p>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 wskazujące na skuteczność ipilimumabu przy przerzutach czerniaka do ośrodkowego układu nerwowego, jednak w świetle dostępnych danych należy przyjąć, że stosowanie ipilimumabu należy ograniczyć do chorych bez objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przy stabilizacji po wcześniejszym leczeniu (radioterapia, chirurgia).”</p>
	<p>„Objęcie refundacją w ramach lekowego programu zdrowotnego ipilimumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka, którzy wcześniej byli poddawani farmakologicznemu leczeniu (chemioterapia lub/i immunoterapia) jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy (Hodi i wsp 2010) - w porównaniu do peptydowej szczepionki gp100 - wykazano po zastosowaniu ipilimumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,1 miesiąca wobec mediany 6,4 miesiąca - zmniejszenie ryzyka zgonu o 44%, $p = 0,003$); • znamienne zwiększenie wskaźnika odpowiedzi ogółem (10,9% wobec 3,5%-$p < 0,001$); • znamienne zwiększenie wskaźnika kontroli choroby (28,5% wobec 11,0% — $p < 0,001$).”
	<p>„W chwili obecnej nie ma w Polsce dostępu do leczenia (o udowodnionej skuteczności) chorych na zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka. Rokowanie u tych chorych jest bardzo niepomyślne, a mediana przeżycia w przerzutowym czerniaku wynosi około 6 miesięcy. 5-Setnie całkowite przeżycia obserwuje się u mniej niż 10% chorych. Yervoy (Ipilimumab) jest pierwszym lekiem, który w randomizowanym badaniu rejestracyjnym III fazy wykazał wydłużenie o prawie 4 miesiące przeżycia chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (Hodi i wsp., 2010). Co istotne, u około 20-25% chorych można oczekiwać długotrwałych odpowiedzi na leczenie i wieloletnich przeżyć. Obecnie odnotowuje się ponad 4-letnie przeżycia od chwili rozpoczęcia terapii (chorzy ci są w dalszej obserwacji). Odsetek rocznych przeżyć chorych leczonych wynosi 46%, natomiast 25% w grupie kontrolnej. Z uwagi na wysoce specjalistyczny charakter leczenia powinno się prowadzić jedynie w referencyjnych ośrodkach pod kontrolą doświadczonego personelu medycznego.”</p>

Ekspert	Wnioskowana technologia nie powinna być finansowana ze środków publicznych
	<p>„Efektywność kosztowa w/w terapii jest kwestionowana, chociaż należy uwzględnić ze 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 występowania obiektywnych odpowiedzi z występowaniem objawów ubocznych związanych z aktywacją limfocytów autoreaktywnych. Na potrzeby programu lekowego konieczne było wyselekcjonowanie 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. Zostało to uwzględnione w propozycji programu.</p> <p>3. Główne badanie ograniczone było do chorych z HLA-A*0201 – ze względu na komparator (szczepionkę gp100) – jednak nie miało to istotnego wpływu na wyniki w populacji ogólnej.</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 programie lekowym leczenia ipilimumabem.</p>

	<p>5. Blokowanie przez ipilimumab białka CTLA-4 może prowadzić do wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z nadmierną aktywacją odpowiedzi komórkowej – zależnej od limfocytów T (immune-related adverse events, irAEs). Do najczęściej występujących działań niepożądanych o podłożu immunologicznym należą zmiany skórne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, zapalenie błony śluzowej jelita grubego - colitis). 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]	<p>„Objęcie refundacją w ramach lekowego programu zdrowotnego ipilimumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka, którzy wcześniej byli poddawani farmakologicznemu leczeniu (chemioterapia lub/i immunoterapia) nie jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy (Hodi i wsp 2010) - w porównaniu do peptydowej szczepionki gp100 - nie wykazano po zastosowaniu ipilimumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 2,86 miesiąca wobec mediany 2,76 miesiąca); • znamiennego wydłużenia czasu trwania odpowiedzi (brak danych). <p>Objęcie refundacją w ramach lekowego programu zdrowotnego ipilimumabu stosowanego u chorych, na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka, którzy wcześniej byli poddawani farmakologicznemu leczeniu (chemioterapia lub/i immunoterapia) nie jest uzasadnione, ponieważ w badaniu III fazy (Hodi i wsp 2010) - w porównaniu do peptydowej szczepionki gp100 - stwierdzono po zastosowaniu ipilimumabu częstsze występowanie niepożądanych działań, które wynikały głównie z nadmiernej aktywności immunologicznej (niepożądane działania ogółem - 60% wobec 32%, niepożądane działania w stopniach nasilenia 3. i 4. - 10-15% wobec 3%). W związku z częstszym - w porównaniu do szczepionki gp100 - występowaniem niepożądanych działań ipilimumabu wskazana jest formalna ocena porównawcza jakości życia chorych, której wyników nie przedstawiono.”</p>
[REDACTED]	-

Stanowiska własne ekspertów

Ekspert	Stanowiska własne
[REDACTED]	<p>„Ipilimumab (Yervoy) zarejestrowany w ubiegłym 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 choroby odnosi się dopiero po 3-4 miesiącach, ale pozwala on na uzyskanie u około 20% chorych długotrwałej wieloletniej remisji. Wskazuje to na konieczność finansowania leczenia ipilimumabem zaawansowanych czerniaków po niepowodzeniu wcześniejszej terapii w ramach programu lekowego, gdyż dotychczasowe wyniki leczenia w tej grupie chorych były złe i brak było skutecznej, standardowej terapii.</p> <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.</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>
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	<p>„Objęcie refundacją w ramach lekowego programu zdrowotnego ipilimumabu stosowanego u chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych, którzy wcześniej byli poddawani farmakologicznemu leczeniu (chemioterapia lub/i immunoterapia) należy rozważyć u dorosłych (wiek powyżej 18. roku życia) chorych, u których:</p> <ul style="list-style-type: none"> •potwierdzono histologicznie rozpoznanie; •stwierdzono zaawansowanie nowotworu w stopniach III (brak możliwości chirurgicznego leczenia) lub IV; •stwierdzono niepowodzenie (nieskuteczność lub nietolerancja) dwóch wcześniejszych linii leczenia, które może obejmować chemioterapię (dakarbazyne w monoterapii lub skojarzona z innymi lekami) lub/i immunoterapię (interleukina-2 lub interferon-α2b); •nie stwierdzono przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub stwierdzono nieobecność objawów po przebytych leczeniu chirurgicznym lub/i radioterapii przerzutów o wymienionym umiejscowieniu; •stwierdzono bardzo dobry stan sprawności (stopień 0 według klasyfikacji WHO); •stwierdzono prawidłowe wartości wskaźników czynności szpiku oraz nerek i wątroby; •nie stwierdzono współwystępowania chorób autoimmunologicznych (np. reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne zapalenie naczyń, twardzina uogólniona, układowy toczeń rumieniowaty, neuropatia autoimmunologiczna, miastenia, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna i inne); •nie stwierdzono współwystępowania lub przebiecia leczenia z powodu innych nowotworów złośliwych; •nie stwierdzono konieczności jednoczesnego stosowania długotrwałego kortykosteroidów oraz innych leków immunosupresyjnych; •nie stwierdzono współwystępowania poważnych zakażeń (np, HIV, HBV lub HCV). <p>Bezwzględny warunkiem podjęcia ostatecznej decyzji na temat finansowania ze środków publicznych ipilimumabu w leczeniu chorych na zaawansowanego (brak możliwości chirurgicznego leczenia lub stadium uogólnienia) czerniaka skóry lub błon śluzowych w klinicznej sytuacji zgodnej z wymienionych wyżej kryteriami jest przeprowadzenie formalnej oceny opłacalności, co jest konieczne wobec bardzo znacznego kosztu leku. Wydaje się konieczne wprowadzenie mechanizmów zmniejszenia rzeczywistych kosztów leczenia ipilimumabem.”</p>
[REDACTED]	<p>„Z uwagi na obecny brak możliwości skutecznego leczenia ogólnoustrojowego należy zapewnić dostęp do terapii Yervoy(em) (ipilimumabem) chorym na zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka spełniających opisane kryteria kliniczne. Należy pilnie umożliwić finansowanie terapii Yervoyem (ipilimumabem) w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę nie tylko brak skuteczności obecnie dostępnych terapii, ale również bardzo poważne rokowanie u tej grupy chorych.”</p>

Czworo [REDACTED]

[REDACTED] wyraża potrzebę finansowania leczenia ipilimumabem zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Eksperti wskazują na konieczność wprowadzenia mechanizmów zmniejszenia rzeczywistych kosztów leczenia ipilimumabem i poprawiających współczynniki farmakoekonomiczne (np. zasady *risk sharing*).

Jedynie [REDAKTOWANE]

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W dniu 20.07.2012 r. do wiadomości Prezesa Agencji wpłynęło pismo skierowane do Ministra Zdrowia, którego autorem jest [REDAKTOWANE] reprezentujący [REDAKTOWANE]

W powyższym piśmie, [REDAKTOWANE] prosi Ministra Zdrowia o interwencję oraz o jak najszybsze zakończenie prac nad programem lekowym. Przedstawiciele [REDAKTOWANE] argumentują swoją prośbę wydaną pozytywną rekomendacją Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz udowodnioną skutecznością leku.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 31.05.2012 r. znak: MZ-PLA-460-12499-225/LP/12 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- ✓Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml,
- ✓Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml,

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego czerniaka” we wskazaniu: Leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni. Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) był już przedmiotem oceny AOTM. W dniu 23.05.2012 r. na podstawie stanowiska RP została wydana rekomendacja, w której Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”

Problem zdrowotny

Czerniak to nowotwór złośliwy wywodzący się z melanocytów — komórek wytwarzających melanicę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka. 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 [REDAKTOWANE]

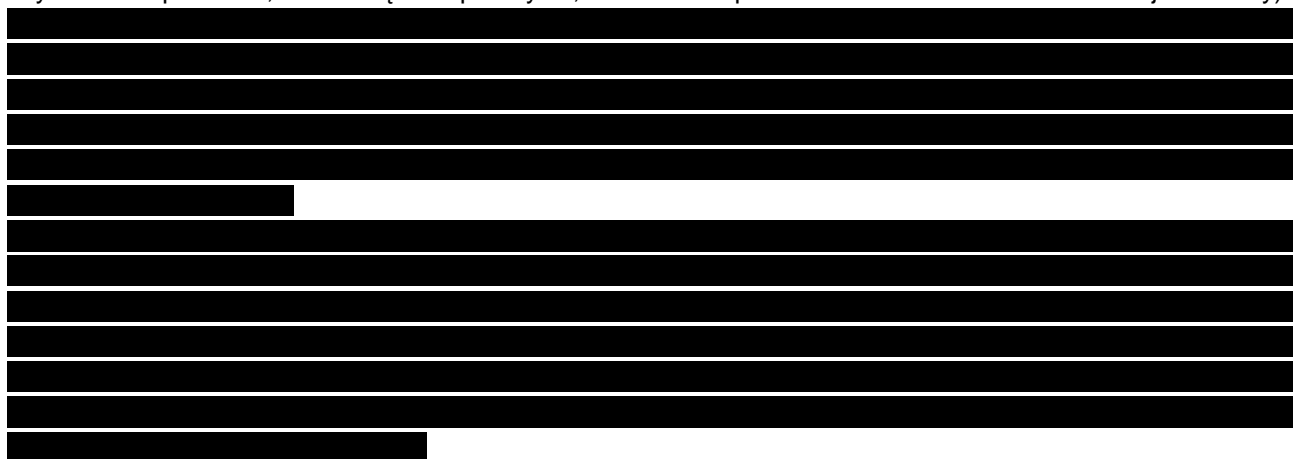
Alternatywne technologie medyczne

Obecnie nie ma jednej skutecznej terapii leczenia zaawansowanego czerniaka. Eksperci medyczni wskazują, iż najczęściej stosowanymi schematami leczenia są schematy z dakarbazyną i paklitakselem. Autorzy analizy jako komparator w ocenie skuteczności wskazują niezarejestrowaną szczepionkę gp100 [REDAKTOWANE].

Skuteczność kliniczna

Do analizy efektywności klinicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny włączono badanie *Hodi 2010* (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem). 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).

W badaniu *Hodi 2010* wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego: HR=0,66 (95% CI: 0,51;0,87), przeżycia bez progresji: HR=0,64, 12-miesięcznego przeżycia: OR=2,46 (95% CI: 1,43; 4,24) oraz 18-miesięcznego przeżycia: OR=2,62 (95% CI: 1,42; 4,91), częściowej odpowiedzi na leczenie: OR=7,02 (95% CI: 1,53; 64,98) oraz progresji choroby: OR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,92). Wykazano także wydłużenie średniego przeżycia całkowitego o 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących ipilimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących szczepionkę gp100. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ipilimumabu i szczepionki gp100 (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).



Skuteczność praktyczna

Nie oceniano skuteczności praktycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Analizę bezpieczeństwa ipilimumabu przedstawiono w oparciu o badanie *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 odniesieniu do częstości występowania pozostałych ocenianych działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ipilimumabu i szczepionki gp100.

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).



Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny przeprowadzili również dodatkową analizę bezpieczeństwa, uwzględniając badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej (cztery badania randomizowane II fazy: Weber 2009, Hersh 2010, Wolchok 2010; 6 badań bez randomizacji: Maker 2006, Weber 2008, Ku 2010, O'Day 2010, DiGiacomo 2011, Margolin 2012; oraz opisy 12 przypadków klinicznych).

Na podstawie dodatkowej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż we włączonych badaniach najczęściej występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, żołądkowo-jelitowe i skórne.

Na podstawie informacji przedstawionych w charakterystyce produktu leczniczego leku Yervoy, można stwierdzić, iż stosowanie ipilimumabu jest związane z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu 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. Podanie produktu Yervoy jest związane z hepatotoksycznością pochodzenia immunologicznego, z poważnymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego dotyczącymi skóry, poważnymi neurologicznymi działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej była ocena 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 z perspektywy NFZ [REDACTED]. Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. W analizie porównano ipilimumab z [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Z kolei wyniki analizy koszty-użyteczność, pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDACTED].

Z [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Oszacowana cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła:

za opakowanie 50 mg: [REDACTED]

- za opakowanie 200 mg: [REDACTED]

W wyniku prac analitycznych uznano, że najbardziej odpowiadającą krzywą wykorzystaną do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem powinien być rozkład logarytmiczno-normalny. [REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia wprowadzenia programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania, za pomocą ipilimumabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

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

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu [REDACTED]
- 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 i preparat Yervoy w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

W analizie oszacowano, iż w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach TPZ, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka [REDACTED].

W scenariuszu minimalnym, oszacowano, iż wydatki NFZ [REDACTED]

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, uwzględniające zmianę programu lekowego w zakresie mniejszej populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem [REDACTED] wykazały, iż w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu lekowego, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia [REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Kryteria włączenia do programu lekowego zaproponowane przez wnioskodawcę jak również zaproponowane przez [REDACTED] zostały przedstawione w rozdziale 7 na stronie 61.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wytyczne kliniczne polskie jak i zagraniczne zalecają włączenie pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni, do badań klinicznych. Zwrócono również uwagę na możliwość stosowania ipilimumabu jako leczenie systemowe.

Odnaleziono 3 pełne rekomendacje finansowe: jedną pozytywną, wydaną przez francuski HAS. Biorąc pod uwagę niewielką skuteczność ipilimumabu w stosunku do gp100, cząsteczki która nie posiada dopuszczenia do obrotu, a także częstotliwość i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących ipilimumab, trwające badania porejestacyjne mające na celu uzasadnienie wyboru dawki (3 w porównaniu do 10 mg/kg) oraz dalszy rozwój strategii leczenia, włącznie z pojawieniem się substancji czynnej wemurafenib (akceptacja FDA w sierpniu 2011 r., oraz pozytywna opinia CHMP 15 grudnia 2011 r.), Komisja Przejrzystości przeprowadzi ponowną ocenę za rok. W uzasadnieniu 2 pozostałych, negatywnych rekomendacji wydanych przez australijski PBAC i szkockie SMC, najpoważniejszym argumentem przeciwko finansowaniu ipilimumabu był nieakceptowalny wskaźnik efektywności kosztów.

Uwagi dodatkowe

Czworo ekspertów [REDACTED]

[REDACTED] wyraża konieczność finansowania leczenia ipilimumabem zaawansowanego czerniaka po niepowodzeniu wcześniejszej terapii. Eksperti wskazują na konieczność wprowadzenia mechanizmów zmniejszenia rzeczywistych kosztów leczenia ipilimumabem i poprawiających współczynniki farmakoekonomiczne (np. zasady risk sharing).

Jedynie [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

13. Źródła

Piśmiennictwo

CHPL	Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (10 ml i 40 ml)
CMKP 2011	Rutkowki P. Nowotwory skóry oraz mięsaki tkanek miękkich i kości W: red. nauk. dr n. med. Janusz Meder Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii Warszawa 2011
DiGiacomo 2011	DiGiacomo A. et al. Ipilimumab experience in heavily pretreated patients with melanoma in an expanded access program at the University Hospital of Siena (Italy) <i>Cancer Immunol Immunother.</i> 2011 Apr;60(4):467-77
EMA 2011	European Medicines Agency (EMA) – Assessment Report For Yervoy (ipilimumab). Maj 2011
ESMO 2010	R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim, L. Jost, G. Pentheroudakis Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up <i>Annals of Oncology</i> 21 (Supplement 5): v194–v197, 2010
FDA 2011	Food and Drug Administration – Yervoy – Risk Assessment and Risk Mitigation Review, Final Rems Review, 2011
Grupa ekspercka 2009	Ruka W. i wsp., „Czerniaki skóry — zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego”; <i>Onkol. Prak. Klin.</i> 2009; 5, 1: 20–32
Hamid 2011	Hamid O, Schmidt H, Nissan A, Ridolfi L, Aamdal S, Hansson J, Guida M, Hyams DM, Gómez H, Bastholt L, Chasalow SD, Berman D. A prospective phase ii trial exploring the association between tumor microenvironment biomarkers and clinical activity of ipilimumab in advanced melanoma. <i>J Transl Med.</i> 2011 Nov 28;9:204.
HAS 2011	Rekomendacja finansowa Haute Autorité de Santé-HAS, 2011
[Redacted]	[Redacted]
Hersh 2010	Hersh E. et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with or without dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with advanced melanoma <i>Invest New Drugs.</i> 2010 Epub 16 Jan 2010
Hodi 2010	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. <i>New Engl J Med</i> 363: 711-723, 2010
[Redacted]	[Redacted]
Korn 2008	Korn, E.L., et al., Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. <i>J Clin Oncol</i> , 2008. 26(4): p. 527-34
Ku 2010	Ku G. et al. Single-institution experience with ipilimumab in advanced melanoma patients in the compassionate use setting <i>Cancer.</i> 2010 Apr 1;116(7):1767-75
Maker 2006	Maker A. et al. Inpatient dose escalation of anti-CTLA-4 antibody in patients with metastatic melanoma <i>J Immunother.</i> 2006;29(4):455-63
[Redacted]	[Redacted]
Margolin 2012	Margolin K, Ernstoff MS, Hamid O, Lawrence D, McDermott D, Puzanov I, Wolchok JD, Clark JI, Sznol M, Logan TF, Richards J, Michener T, Balogh A, Heller KN, Hodi FS. Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases: an open-label, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2012 May;13(5):459-65
NCCN 2011	Wytyczne NCCN – National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology – Melanoma, 2011
NICE rok 2011	Informacja NICE odnośnie oceny ipilimumabu
O'Day 2010	O'Day et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study <i>Ann Oncol.</i> 2010 Aug;21(8):1712-7
PBAC 2012	Yervoy, BMS, Public summary document, March 2012
Prescrire 2012	Ipilimumab (YERVOY); Immunostimulant à mieux évaluer dans le mélanome" <i>Rev Prescrire</i> 2012 ; 32 (340) : 98-100

Projekt programu lekowego	Projekt opisu programu lekowego przekazany w dniu 31.05.2012 r.
Protokół Hodi 2010	A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - Clinical Study Protocol
PUO 2009	Paweł Murawa, Krzysztof Herman, Jan Bręborowicz, Dawid Murawa „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” Polska Unia Onkologii 2009
Rekomendacja konsultanta krajowego 2011	Rekomendacje konsultanta krajowego w chirurgii onkologicznej – czerniak; stan na 1.11.2011
SMC 2012	The Scottish Medicines Consortium Yervoy assessment, BMS, May 2012
Wada 2011	Wada, R., et al., Meta-analysis of Kaplan-Meier overall survival curves from selected randomized controlled Phase II/III trials in advanced melanoma, in American Conference on Pharmacometrics 2011
Weber 2008	Weber J. et al. Phase I/II study of ipilimumab for patients with metastatic melanoma <i>J Clin Oncol.</i> 2008 Dec 20;26(36):5950-6
Weber 2009	Weber J. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma <i>Clin Cancer Res.</i> 2009 Sep 1;15(17):5591-8
[REDACTED]	[REDACTED]
Wolchok 2010	Wolchok JD, Neyns B, Linette G, Negrier S, Lutzky J, Thomas L, Waterfield W, Schadendorf D, Smylie M, Guthrie TJ, Grob JJ, Chesney J, Chin K, Chen K, Hoos A, O'Day SJ and Lebbe C. Ipilimumab monotherapy in patients with pretreated advanced melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 2, dose-ranging study. <i>Lancet Oncol</i> 11: 155-164, 2010.
[REDACTED]	[REDACTED]

14. Załączniki

- Zal. 1. „Ipilimumab (Yervoy) w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii - analiza problemu decyzyjnego”, [REDACTED] styczeń 2012.
- Zal. 2. Analiza efektywności klinicznej ipilimumabu (Yervoy) w porównaniu [REDACTED] w Polsce w leczeniu dorosłych pacjentów z czerniakiem w nieoperacyjnym III oraz IV stopniu zaawansowania po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii”, [REDACTED] styczeń 2011.
- Zal. 3. Analiza efektywności-kosztów oraz użyteczności-kosztów refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia pacjentów z zaawansowanym czerniakiem”, [REDACTED] styczeń 2012.
- Zal. 4. „Analiza wpływu na system ochrony zdrowia refundacji ipilimumabu (preparat Yervoy) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem” [REDACTED], styczeń 2012.
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna wydatków płatnika publicznego na realizację programu lekowego leczenia zaawansowanego czerniaka preparatem Yervoy (ipilimumab).