



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości  
nr 198/2018 z dnia 30 lipca 2018 roku  
w sprawie oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym  
opisie programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub błon  
śluzowych (ICD-10 C43 )”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wprowadzenie zmian w dotychczasowym programie lekowym: „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD -10 C43 )”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady Przejrzystości.*

### **Uzasadnienie**

#### Problem decyzyjny

*Pismem z dnia 4.06.2018 r., znak PLA.4604.389.2018.PB (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił wydanie opinii Prezesa Agencji poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości, oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 PEMBROC43)”.*

*Zmiany w programie zostały zainicjowane przez Polskie Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej.*

*Program lekowy B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” składa się z części dotyczącej leczenia ipilimumabem oraz części dotyczącej leczenia niwolumabem (NIWO) i pembrolizumabem (PEMBRO). Dwie z zaproponowanych zmian dotyczą leczenia NIWO i PEMBRO, natomiast zapisy dotyczące leczenia ipilimumabem mają pozostać w niezmienionym kształcie.*

*Zaproponowano dwie zmiany zapisów w programie. Pierwsza zmiana zakłada doprecyzowanie kryterium kwalifikacji obejmującego „brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1” o zapis „z powodu choroby w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym”. Druga zmiana polega na umożliwieniu przerwania terapii niwolumabem lub pembrolizumabem po 6 miesiącach leczenia u pacjentów, którzy uzyskali korzyść kliniczną i u których nie stwierdzono progresji choroby, z możliwością powrotu do terapii po jej wystąpieniu.*

*Dodatkowo w uwadze do programu lekowego eksperci PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej) i PTCO (Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej) zwracają uwagę na konieczność zmian w zakresie organizacji*



ośrodków prowadzących programy leczenia czerniaka. Z opinii ekspertów wynika, że obecnie obowiązują osobne zapisy wymogów dla 20 ośrodków dysponujących możliwością realizacji programów z immunoterapią i leczeniem ukierunkowanym, a osobne dla 36 ośrodków zajmujących się wyłącznie leczeniem ukierunkowanym molekularnie. Wg ekspertów zapisy wymogów dla świadczeniodawców powinny być dla wszystkich programów takie jak dla immunoterapii. W ich opinii spowoduje to zwiększenie kosztowej efektywności i bezpieczeństwa terapii w związku z realizacją programów w ośrodkach posiadających doświadczenie w realizacji wszystkich opcji terapeutycznych, a liczba 20 ośrodków, które w skali kraju zapewniają dostęp do nowoczesnego leczenia systemowego zaawansowanego czerniaka, jest wystarczająca.

### Dowody naukowe

Proponowana zmiana zapisu programu lekowego jest zgodna z protokołem badania KEYNOTE-006, w którym pacjenci otrzymywali leczenie pembrolizumabem maksymalnie przez okres 2 lat. Jednocześnie pacjenci ci mogli przerwać tę terapię po minimum 6 miesiącach leczenia i uzyskaniu całkowitej odpowiedzi na leczenie (wymagane było podanie dodatkowych 2 dawek leku). Ponadto, w protokole badania KEYNOTE-006 zaznaczono, że chorzy, u których wystąpił progresja choroby po uprzedniej dyskontynuacji leczenia mają możliwość powrotu do stosowanej terapii. Podobny schemat leczenia opisany został w badaniu I fazy dla monoterapii niwolumabem, gdzie protokół badania zakładał maksymalny czas leczenia tym lekiem do 2 lat, a także możliwość przerwania terapii również w przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. W badaniu tym zaznaczono również, że chorzy, którzy przegrali lub ukończyli leczenie mieli możliwość kontynuacji terapii niwolumabem po wystąpieniu progresji choroby. Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006 dotyczącego skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem wskazują, że u większości chorych aktywność przeciwnowotworowa utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia.

Wyniki badań klinicznych (Checkmate 067 i Checkmate 069 w publikacji Schadendorf 2017) wskazują, że pacjenci, którzy przegrali immunoterapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem z powodu działań niepożądanych nie odnotowali istotnej statystycznie różnicy w medianie OS i PFS w porównaniu do pacjentów, którzy kontynuowali tę terapię. W publikacji Schadendorf 2017 nie przedstawiono jednak podobnych dowodów dotyczących monoterapii NIWO, jednakże w badaniu jednoramiennym I fazy dla niwolumabu (Topalian 2014) autorzy publikacji zaznaczyli, że skuteczność leczenia była długotrwała i utrzymywała się również po przerwaniu terapii. Należy mieć na uwadze, że w proponowanej zmianie wspomniane jest dopuszczenie możliwości przerwania terapii NIWO lub PEMBRO po 6 miesiącach. Tak sformułowany zapis

nie oznacza, że z leczenia zostaną wyłączeni wszyscy pacjenci, u których do 6 miesiąca nie wystąpi progresja.

W opinii Rady, z proponowanego kształtu zapisów wynika, że pacjent nie będzie mógł zostać po progresji ponownie włączony do programu, ponieważ był wcześniej leczony anty-PD-1 z powodu czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym, czyli wskazaniu, którego dotyczy druga zaproponowana zmiana w tym programie lekowym. W związku z tym właściwe wydaje się dodanie w punkcie programu określającym czas leczenia w programie zapisu: „Dopuszcza się możliwość **zawieszenia** terapii niwolumabem lub pembrolizumabem zgodnie z decyzją lekarza i pacjenta po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg RECIST) i nie stwierdza się progresji choroby, z możliwością powrotu do tego leczenia po wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem”.

W większości odnalezionych rekomendacji nie ma odniesień do długości okresu leczenia niwolumabem i pembrolizumabem. W rekomendacji NCCN 2017 zaleca się kontynuowanie terapii do wystąpienia progresji lub do wystąpienia poważnych działań niepożądanych, aczkolwiek podkreślono, że dopuszczalne jest skracanie leczenia w szczególnych przypadkach, ale nie określono w jakich. W wytycznych NICE 2015 zawarto uwagę, że immunoterapia przynosi rezultaty po dłuższym, niż w przypadku klasycznej chemioterapii, okresie leczenia, ale nie określono minimalnej długości tego okresu.

#### Problem ekonomiczny

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu ograniczenia stosowania NIWO lub PEMBRO do 6 miesięcy wykazują, że inkrementalne oszczędności NFZ wyniosą ok. 37,50 mln zł w pierwszym roku, ok. 87,65 mln zł w drugim roku i ok. 125,67 mln zł w roku trzecim. Ograniczenie analizy stanowi nieuwzględnienie w obliczeniach możliwości powrotu do stosowania NIWO lub PEMBRO po wystąpieniu progresji choroby. Ponadto, należy mieć na uwadze, że w proponowanej zmianie wspomniane jest dopuszczenie możliwości przerwania terapii NIWO lub PEMBRO po 6 miesiącach. Zapis ten oznacza, że nie wszyscy pacjenci, u których po 6 miesiącach leczenia nie wystąpi progresja zostaną wyłączeni z programu lekowego, co również może zmniejszyć uzyskiwane oszczędności.

#### Główne argumenty decyzji

Proponowana przez wnioskodawcę zmiana programu lekowego jest zgodna z wynikami badań i uzasadniona ekonomicznie. Zaproponowany zapis w opisie programu, nie oddaje dobrze intencji opisanej przez Autorów, w związku

z tym właściwe wydaje się zmodyfikowanie zgłoszonej propozycji, poprzez dodanie w punkcie programu określającym czas leczenia w programie zapisu: „Dopuszcza się możliwość zawieszenia terapii niwolumabem lub pembrolizumabem zgodnie z decyzją lekarza i pacjenta po okresie minimum 6 miesięcy trwania terapii u chorych, u których uzyskano korzyść kliniczną (stabilizacja choroby, częściowa lub całkowita odpowiedź wg. RECIST) i nie stwierdza się progresji choroby, z możliwością powrotu do tego leczenia po wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.

Z uwagi na trudności wynikające z prowadzenia tego typu programów lekowych zasadne wydaje się wprowadzenie ujednolicenia wymogów organizacyjnych dla ośrodków prowadzących programy leczenia czerniaka, tak aby programy te były prowadzone w najbardziej doświadczonych ok. 20 jednostkach w Polsce. Zasadne wydaje się również uzupełnienie programu o szczegółowe zalecenia dotyczące prowadzenia kontroli pacjentów, u których przerwano stosowanie leczenia. Powinni oni być kontrolowani w tej samej jednostce, zgodnie z rekomendacjami opartymi na dostępnym piśmiennictwie. Rada, w oparciu o dostępne dowody naukowe, proponuje zapisać w programie lekowy rekomendowany schemat kontroli pacjentów.

Propozycje schematu kontroli (follow-up) z uzasadnieniem:

1) do 3 lat kontrola co 3 m-ce (po przerwaniu PEMBRO/ NIVO):

(uzasadnienie: w badaniu KEYNOTE 006 mediana obserwacji była 33,9 m-ca, 33-miesięczne odsetki przeżyć wolnych od progresji choroby-PFS- po zaprzestaniu Pembrolizumabu były 50%)

a) ocena miejscowa + usg węzłów chłonnych regionalnych

(w zaawansowaniach IIIA, IIIB, IIIC : 20-28% to wznowa miejscowa lub przerzuty In-transit, ponad 25% przerzuty do regionalnych w.chłonnych (1-6)- największą czułość i swoistość ma badanie usg, 15-50% przerzuty odległe) (7-8);

b) badania obrazowe w zależności od pierwotnej lokalizacji przerzutów (TK, MR, RTG kl.piers.), poza tym według wskazań klinicznych

(badania kontrolne obrazowe mają małą czułość w wykrywaniu nowych przerzutów, np. rtg kl.piers. 6% (9), bez objawów TK, MR mózgu, PET są nieuzasadnione) (10-11);

c) dermatoskopia nowych zmian

(po leczeniu czerniaka jest 10% ryzyko rozwoju 2-go pierwotnego czerniaka przez całe życie) (12);

d) enzymy wątrobowe + LDH

*(ich podwyższony poziom może być 1-szym, bezobjawowym sygnałem nawrotu, aczkolwiek przy prawidłowym poziomie nie można wykluczyć nawrotu, gdy są objawy) (12);*

- e) scyntygrafia kości w przypadku bólu kości, wskazań klinicznych, ale nie częściej niż co 6 m-cy;*
  - f) MR CUN w grupie IIIc co 6-m-cy  
(w grupie IIIc ryzyko przerzutów do mózgu w ciągu 1-szych 13 miesięcy od leczenia 5%) (4);*
  - g) zachęcanie pacjentów do samokontroli okolicy operowanej i regionu splotu chłonnego  
(ok. 60% nawrotów miejscowych-regionalnych mogą wykryć sami chorzy)(13).*
- 2) Następne 3 lata – badania co 6 m-cy – według schematu jak wyżej  
(w badaniu KEYNOTE 006 : po leczeniu Pembrolizumambem, 33-miesięczne odsetki przeżyć całkowitych-OS- były 50%, a 9 m-czny PFS był 91%)*
- 3) Następnie 1 x w roku - do końca życia*
- a) ocena miejscowa, regionalna w badaniu przedmiotowym;*
  - b) dermatoskopia nowych zmian (stałe ryzyko powtórznego czerniaka 10% przez całe życie);*
  - c) enzymy wątrobowe, LDH.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLA.4604.389.2018.PB z dnia 04 czerwca 2018 r.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.9.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego: »Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)«, data ukończenia: 24 lipca 2018 r oraz erraty do Opracowania OT.4320.9.2018.