



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie
programu lekowego: „Leczenie czerniaka skóry lub
błon śluzowych (ICD-10 C43)”**

Opracowanie nr: OT.4320.9.2018

Data ukończenia: 24 lipca 2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa wnioskodawcy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nazwa przedsiębiorców innych niż wnioskodawca) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Polska Sp z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe (nie dotyczy).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AST/ALT	Aminotransferaza asparaginianowa/alaninowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	Brak danych
BRAF	Gen kodujący białko
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DGL	Departament Gospodarki Lekami
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EKG	Elektrokardiogram
ESMO	European Society for medical Oncology
GGN	Górna granica normy
HIV	Wirus niedoboru odporności
HBV/HCV	Wirus zapalenia wątroby typu B/C
irCR/irPR/irSD/irPD	Kryteria immunologicznej odpowiedzi na leczenie
LDH	Dehydrogenaza mleczanowa
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2017 r., poz. 2211.)
MRI	Rezonans magnetyczny
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nd	Nie dotyczy
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NIWO	Niwolumab
NFZ (OW NFZ)	Narodowy Fundusz Zdrowia (Oddział wojewódzki NFZ)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby
PL	Program lekowy
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTCO	Polskie Towarzystwo Chirurgii Onkologicznej
RECIST	Kryteria odpowiedzi na leczenie (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours)
RTG	Badanie rentgena
SMPT	Systemy monitorowania programów terapeutycznych
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
T4	Tyroksyna
TK	Tomografia komputerowa
TSH	Hormon tyreotropowy
USG	Badanie ultrasonograficzne

Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 r., poz. 1938.)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o opracowaniu	6
Problem decyzyjny	7
1.1. Zakres oceny	7
1.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego	7
2. Opinie ekspertów i komentarz Agencji	16
3. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	18
4. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	20
5. Podsumowanie	22
6. Piśmiennictwo	24

1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	15.06.2018
i znak pisma zlecającego	PLA.4604.389.2018.PB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
„Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

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

Oceniane technologie medyczne:

Tabela 1. Technologie medyczne refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Yervoy, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	Ipilimumabum	5909990872442	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania
	1 fiol.po 40 ml		5909990872459	
Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 10 ml	Nivolumabum	5909991220518	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Uxbridge Business Park Sanderson Road Uxbridge UB8 1DH Wielka Brytania
	1 fiol.po 4 ml		5909991220501	
Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	Pembrolizumabum	5901549325126	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2031 BN Haarlem Holandia
	1 fiol.		5901549325003	

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Leczenie zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka skóry lub błon śluzowych zgodnie z zapisami programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

2. 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 C43)”. W załączeniu przekazana została proponowana treść programu lekowego oraz pismo otrzymane przez MZ od Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej i Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej w sprawie przedmiotowych zmian.

W ramach opracowania przedstawiono komentarz analityków do proponowanych zmian w programie lekowym, podsumowano i skomentowano opinie ekspertów dołączone do zlecenia MZ, a także proponowane zmiany skonfrontowano z odnalezionymi rekomendacjami klinicznymi. Dodatkowo, przy użyciu modelu dołączonego do wniosku o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (AWA OT.4331.11.2017) oszacowano wpływ proponowanych zmian na budżet NFZ.

2.1. Zakres oceny

2.1.1. Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego

W tabeli poniżej zestawiono aktualną treść programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” z treścią proponowaną. Program lekowy B.59 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. W poniższej tabeli zaznaczono i skomentowano proponowane zmiany.

Tabela 2. Zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych ipilimumabem		
<p>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację (nie dotyczy chorych, którzy otrzymywali uzupełniające leczenie pooperacyjne – wymienieni chorzy mogą być kwalifikowani do leczenia ipilimumabem po wspomnianym leczeniu uzupełniającym oraz jednej linii leczenia systemowego z powodu uogólnienia nowotworu); 3) rozpoczęcie leczenia ipilimumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia (chemioterapia, immunoterapia, biochemioterapia, radioterapia, chirurgiczne leczenie); 4) nieobecne przerzuty w mózgu lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu; 5) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1; 6) wiek ≥ 18 lat; 7) antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki ipilimumabu; 8) laboratoryjne badania (przed rozpoczęciem leczenia) o wartościach: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba białych krwinek $\geq 2000/\mu\text{l}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{l}$, c) liczba płytek $\geq 75 \times 10^3/\mu\text{l}$, d) stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dl (możliwe przetoczenie krwi/produktów krwiopochodnych), e) stężenie kreatyniny $\leq 2 \times$ GGN (górną granicą normy), f) aktywność aminotransferaz AST/ALT $\leq 2,5 \times$ GGN u pacjentów bez przerzutów do wątroby i $\leq 5 \times$ GGN u pacjentów z przerzutami do wątroby, g) stężenie bilirubiny $\leq 2 \times$ GGN (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta, u których stężenie bilirubiny całkowitej musi być niższe niż 3,0 mg/dl). 		Brak zmian
<p>Określenie czasu leczenia w programie:</p> <p>Leczenie – w przypadku dobrej tolerancji i uzyskania obiektywnych korzyści – może trwać 10 tygodni (zastosowanie leku w tygodniach 1., 4., 7. i 10.). W przypadku wystąpienia objawów nietolerancji lub cech progresji choroby według kryteriów immunologicznej odpowiedzi leczenie powinno być odroczone lub przerywane.</p> <p>Kryteria immunologicznej odpowiedzi:</p> <ul style="list-style-type: none"> - irCR – całkowite ustąpienie wszystkich zmian (mierzalnych i niemierzalnych oraz brak nowych zmian) potwierdzone przez powtórny oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji; - irPR – zmniejszenie się zaawansowania nowotworu $\geq 50\%$ względem stanu wyjściowego potwierdzone kolejną oceną wykonaną przynajmniej 4 tygodnie po pierwszej dokumentacji; - irSD – nieobecność kryteriów irCR lub irPR oraz nieobecność irPD; - irPD – zwiększenie zaawansowania guza o $\geq 25\%$ względem minimalnego zarejestrowanego stopnia zaawansowania potwierdzone powtórny oceną wykonaną nie mniej niż 4 tygodnie od daty pierwszej dokumentacji. <p>Czasowe przerwanie (zawieszenie) leczenia może mieć miejsce w przypadku wystąpienia poważnych działań niepożądanych lub znaczącego pogorszenia stanu sprawności pacjenta.</p> <p>W razie wystąpienia przynajmniej jednego z następujących zdarzeń niepożądanych konieczne może być wstrzymanie dawki ipilimumabu:</p>		Brak zmian

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 2 niezwiązane ze skórą (włącznie z irAE), z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</p> <p>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego w stopniu ≥ 3;</p> <p>3) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 3 dotyczące skóry, niezależnie od związku przyczynowego.</p> <p>Należy wznowić leczenie ipilimumabem, jeżeli nasilenie zdarzeń niepożądanych zmniejszy się do stopnia ≤ 1 a następnie powrócić do dawkowania do chwili podania wszystkich 4 dawek lub do 16 tygodni po pierwszej dawce, cokolwiek nastąpi wcześniej.</p> <p>Następujące zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wymagają trwałego przerwania leczenia ipilimumabem:</p> <p>1) jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane w stopniu ≥ 3 niezwiązane ze skórą, z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych;</p> <p>2) jakiegokolwiek nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego stopnia ≥ 4 z wyjątkiem AST, ALT lub bilirubiny całkowitej;</p> <p>3) aktywność AST lub ALT >8 GGN;</p> <p>4) stężenie bilirubiny całkowitej > 5 GGN;</p> <p>5) dowolne inne zdarzenie niepożądane stopnia ≥ 4;</p> <p>jakiegokolwiek ból oka lub zmniejszenie ostrości widzenia stopnia ≥ 2, które nie reaguje na leczenie miejscowe i nie ulega poprawie do stopnia ≤ 1 w ciągu 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia, bądź które wymaga leczenia ogólnoustrojowego.</p>		
<p>Kryteria wyłączenia z programu:</p> <p>1) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres badania oraz przez 8 tygodni po jego zakończeniu;</p> <p>2) kobiety w ciąży lub karmiące piersią;</p> <p>3) kobiety z dodatnim wynikiem testu ciążowego przy włączeniu do badania lub przed podaniem ipilimumabu;</p> <p>4) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek inne ogólnoustrojowe leczenie przeciwnowotworowe (w tym – jakiegokolwiek leczenie eksperymentalne);</p> <p>5) chorzy z autoimmunologicznymi chorobami – potwierdzoną chorobą zapalną jelit w wywiadzie (w tym – wrzodziejące zapalenie jelita grubego i choroba Leśniowskiego-Crohna), objawową chorobą układową w wywiadzie (np. reumatoidalne zapalenie stawów, postępująca twardzina uogólniona, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie naczyń), zaburzenia neuropatyczne pochodzenia autoimmunologicznego (zespół Guillaina-Barrégo lub miastenia). Nie dotyczy przypadków występowania bielactwa nabytego;</p> <p>6) chorzy z potwierdzonym zakażeniem HIV, HBV lub HCV (niezależnie od skuteczności stosowanego leczenia przeciwwirusowego);</p> <p>7) chorzy z innym współistniejącym nowotworem złośliwym (wyjątek – odpowiednio leczony rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak powierzchniowy pęcherza lub rak szyjki macicy <i>in situ</i>);</p> <p>8) chorzy przyjmujący jakiegokolwiek nieonkologiczne szczepienia przeciwko chorobom zakaźnym w okresie 4 tygodni przed i 4 tygodni po każdej dawce ipilimumabu (wyjątek – amantadyna i flumadyna);</p> <p>9) chorzy ze stanami zagrażającymi życiu, które wymagają podawania dużych dawek leków immunosupresyjnych oraz długotrwałego stosowania kortykosteroidów chorzy na czerniaka gałki ocznej.</p>		Brak zmian
<p>Dawkowanie:</p> <p>Zalecana dawka ipilimumabu wynosi 3 mg/kg i obejmuje 4 podania w odstępach co 3 tygodnie (leczenie w tygodniach 1, 4, 7 i 10).</p> <p>Lek podawany jest w 90-minutowym wlewie dożylnym. Zaleca się pierwszą pełną ocenę odpowiedzi nowotworu na leczenie po tygodniu 12 lub po podaniu ostatniej dawki całego leczenia.</p> <p>Dawkę całkowitą należy obliczyć następująco:</p> <p>- masa ciała pacjenta w kg x 3 mg = dawka całkowita w mg.</p> <p>Całkowitą objętość wlewu należy obliczyć następująco:</p>		Brak zmian

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>- dawka całkowita w mg ÷ 5 mg/ml = objętość wlewu w ml.</p> <p>Szybkość wlewu należy obliczyć następująco:</p> <p>- objętość wlewu w ml ÷ 90 minut = szybkość wlewu w ml/min.</p> <p>Ipilimumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; inhibitorem kinazy MEK. 		
<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej/skórce); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: a buminy, fosfataza a kaliczna, amylaza, aminotransferazy (ALT/AST), bilirubina (związana i całkowita), wapń, kreatynina, glukoza, mocznik, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), białko całkowite, kwas moczowy, elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4, c) badanie ogólne moczu. 		Brak zmian
<p>Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa: RTG, TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach) – po 12 tygodniach leczenia; 2) pomiar masy ciała; 3) pełne badanie przedmiotowe; 4) ocena sprawności w skali ECOG; 5) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) badania hematologiczne: hemoglobina, pełna morfologia z rozmazem (włącznie z bezwzględną liczbą limfocytów) oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: albuminy, fosfataza alkaliczna, amylaza, aminotransferazy (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, c) badanie ogólne moczu; 6) 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>		Brak zmian
<p>Monitorowanie programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem 		Brak zmian

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>programu oraz na zakończenie leczenia; przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>		
Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych niwolumabem lub pembrolizumabem		
<p>Kryteria kwalifikacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka skóry lub błon śluzowych w stadium zaawansowania III (nieoperacyjny) lub IV; 2) zmiany nowotworowe umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według kryteriów aktualnej wersji RECIST; 3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego z powodu czerniaka skóry albo nieskuteczne wcześniejsze jedno leczenie systemowe czerniaka lub brak tolerancji nie pozwalający na jego kontynuację. Za farmakologiczne leczenie systemowe nie uznaje się uzupełniającego leczenia pooperacyjnego; 		Brak zmian
<p>4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1;</p>	<p>4) brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 <u>z powodu choroby w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym</u>;</p>	<p>Wprowadzony zapis jest w opinii Agencji niejasny i wydaje się być sprzeczny z drugą z zaproponowanych zmian (opisaną niżej w tabeli), tj. odnoszącą się do możliwości przerwania leczenia po minimum 6 miesiącach leczenia, jeśli u pacjenta nie doszło do progresji.</p> <p>Wprowadzony zapis może dotyczyć terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej niwolumabem lub pembrolizumabem. Co prawda substancje te nie są na chwilę obecną zarejestrowane przez EMA do stosowania w terapii neoadjuwantowej lub adjuwantowej w czerniaku, jednak od grudnia 2017 roku niwolumab został dopuszczony przez FDA do stosowania jako terapia adjuwantowa. Również na stronie internetowej EMA opublikowano w dniu 28.06.2018 komunikat dotyczący wydania pozytywnej rekomendacji dla rozszerzenia wskazania dla niwolumabu (jako terapia adjuwantowa w czerniaku) przez Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi.</p> <p>W opinii Agencji z obecnego kształtu zapisu 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</p>

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
		śluzowych w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym, czyli wskazania którego dotyczy druga zaproponowana zmiana w tym programie lekowym. Jeżeli zamierzenie autora dotyczyło umożliwienia leczenia pacjentów, u których zastosowano terapię adjuwantową lub neoadjuwantową we wcześniejszych stadiach leczenia, w opinii Agencji bardziej zasadne byłoby dodanie zapisu: „brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 z wyłączeniem wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego”.
<p>5) rozpoczynanie leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem w chwili ustąpienia wszystkich klinicznie istotnych działań niepożądanych wcześniejszego leczenia;</p> <p>6) brak objawowych przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego lub stan bezobjawowy po przebytych leczeniu chirurgicznym lub radioterapii przerzutów w mózgu;</p> <p>7) wiek ≥ 18 lat;</p> <p>8) stan sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1;</p> <p>9) wyniki badania morfologii oraz badań biochemicznych krwi umożliwiające leczenie zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, a w szczególności:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) liczba leukocytów $\geq 2000/\mu\text{L}$, b) liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1000/\mu\text{L}$, c) liczba płytek $\geq 75\ 000/\mu\text{L}$, d) stężenie hemoglobiny ≥ 9 g/dL lub $\geq 5,6$ mmol/L e) stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ x GGN f) aktywność AST/ALT $\leq 2,5$ x GGN stężenie bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ x GGN lub bilirubiny bezpośredniej \leq GGN u pacjentów z poziomem bilirubiny całkowitej $> 1,5$ GGN <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej Charakterystyce Produktu Leczniczego;</p> <p>11) wykluczenie ciąży lub karmienia piersią u pacjentek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>		Brak zmian
<p>Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p>	<p>Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><u>Dopuszcza się możliwość przerwania 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</u></p>	<p>Proponowana zmiana zakłada, że pacjenci, u których przez 6 miesięcy stosowania leczenia utrzymuje się uzyskana korzyść kliniczna mogą przerwać stosowanie NIWO lub PEMBRO. Zmiana zakłada również, że pacjent, u którego po 6 miesiącach zaprzestano leczenia, może po wystąpieniu progresji</p>

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
	<p>wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.</p>	<p>powrócić do stosowania wcześniej przyjmowanego leku.</p> <p>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 (po 2 latach).</p> <p>Odnalezione wyniki badań klinicznych (Checkmate067 i Checkmate 069 w publikacji Schadendorf 2017) wskazują, że pacjenci, którzy przerwali 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.</p> <p>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.</p>
<p>Kryteria wyłączenia z programu:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) progresja choroby; 2) nadwrażliwość na lek lub na substancję pomocniczą; 3) wystąpienie epizodu ciężkiej toksyczności niezwiązanej z lekiem; 4) brak możliwości zmniejszenia dawek kortykosterydów stosowanych z powodu leczenia działań niepożądanych do dawki ≤ 10 mg prednizonu na dobę lub dawki równoważnej w ciągu 12 tygodni; 5) istotne pogorszenie jakości życia według oceny lekarza lub pacjenta; 6) objawy toksyczności związane z leczeniem nie ulegają poprawie do stopnia 0-1 w ciągu 12 tygodni od podania ostatniej dawki pembrolizumabu lub niwolumabu; 7) wystąpienie toksyczności zagrażającej życiu (w stopniu 4) z wyjątkiem endokrynopatii kontrolowanych suplementacją hormonalną; 		<p>Brak zmian</p>

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>8) wystąpienie toksyczności pochodzenia immunologicznego takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) zapalenie płuc stopnia 3 lub 4 lub nawracające stopnia 2, b) zapalenie jelita grubego stopnia 4, c) zapalenie nerek stopnia 3 lub 4 ze stężeniami kreatyniny 3 razy powyżej GGN, d) zapalenie wątroby stopnia 3 lub 4 związane ze: <ul style="list-style-type: none"> i. wzrostem ALT lub AST 5 razy powyżej GGN lub stężenia bilirubiny całkowitej 3 razy powyżej GGN, ii. u pacjentów z przerzutami do wątroby, którzy rozpoczynają leczenie z umiarkowanym wzrostem (stopień 2) AST lub ALT jeżeli AST lub ALT rośnie 50% powyżej w stosunku do wartości wyjściowych i trwa 1 tydzień lub dłużej; <p>9) wystąpienie po raz drugi epizodu toksyczności stopnia 3 lub 4;</p> <p>10) kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 4 miesiące po jego zakończeniu;</p> <p>kobiety w ciąży lub karmiące piersią.</p>		
<p>Dawkowanie:</p> <p>Dawkowanie oraz kryteria i sposób modyfikacji dawkowania (w tym okresowe wstrzymanie leczenia) prowadzone jest zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego.</p> <p>Niwolumab lub pembrolizumab nie może być stosowany łącznie z:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) innym przeciwciałem monoklonalnym; b) inhibitorem kinazy BRAF; c) inhibitorem kinazy MEK. 		Brak zmian
<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1) histologiczne potwierdzenie czerniaka; 2) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze); 3) pomiar masy ciała; 4) pełne badanie przedmiotowe; 5) ocena sprawności w skali ECOG; 6) ocena obecności mutacji BRAF V600; 7) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym; 8) elektrokardiogram (EKG); 9) badania laboratoryjne: <ul style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4, c) badanie ogólne moczu. 		Brak zmian
<p>Antykoncepcyjne przeciwdziałanie u kobiet w wieku rozrodczym przez cały okres stosowania leczenia oraz 4 miesiące po podaniu ostatniej dawki niwolumabu lub pembrolizumabu.</p>		Brak zmian

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji
<p>Monitorowanie leczenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) diagnostyka obrazowa umożliwiające ocenę odpowiedzi na leczenie według aktualnych kryteriów RECIST: TK lub MRI (USG w wybranych przypadkach – zmiany w tkance podskórnej lub skórze) <ol style="list-style-type: none"> a) dla niwolumabu - po 12 tygodniach leczenia, a następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; b) dla pembrolizumabu - przed upływem 12 tygodnia leczenia, następnie co 3 miesiące lub przy klinicznym podejrzeniu progresji; 2) badania laboratoryjne dla pembrolizumabu co 6 – 12 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4, c) badanie ogólne moczu.. 3) badania laboratoryjne dla niwolumabu co 6 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> a) pełna morfologia z rozmazem oraz liczbą płytek, b) parametry biochemiczne surowicy: aminotransferazy (ALT lub AST), bilirubina całkowita (bezpośrednia w przypadku stężenia bilirubiny całkowitej > 1,5 GGN), kreatynina, glukoza, dehydrogenaza mleczanowa (LDH), elektrolity (w tym stężenie sodu, potasu, wapnia), TSH i wolna T4, c) badanie ogólne moczu.. 4) Ocena działań niepożądanych. 		Brak zmian
<p>Monitorowanie programu</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 2) uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia; <p>przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>		Brak zmian

3. Opinie ekspertów i komentarz Agencji

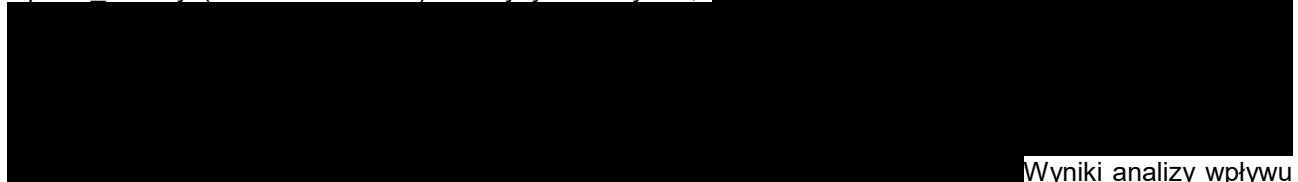
Jako załącznik do pisma MZ znak: PLA.4604.389.2018.PB z dnia 04.06.2018 r. (data wpływu do AOTMiT: 15.06.2018), Agencja otrzymała stanowisko ekspertów z Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej oraz Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Poniżej przedstawiono ogólne uwagi ekspertów odnoszące się do zmian w programie lekowym B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)”.

Eksperci wskazują, że wg zapisów obecnego programu lekowego immunoterapię należy kontynuować aż do progresji choroby, co oznacza dłuższe, i najprawdopodobniej niepotrzebne, leczenie u wielu pacjentów, podczas gdy coraz więcej danych wskazuje na możliwość czasowego lub trwałego odstawienia terapii anty-PD-1 w leczeniu pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (przy braku progresji choroby) bez wpływu na skuteczność tej terapii. Proponują oni wprowadzenie zapisu do istniejącego programu lekowego umożliwiającego przerwanie 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. Wprowadzenie ograniczenia czasu stosowania terapii w zapisach programu lekowego mogłoby w opinii ekspertów spowodować obniżenie kosztów po stronie płatnika publicznego, jak również ograniczyć negatywny wpływ zdarzeń niepożądanych na zdrowie pacjentów biorących udział w programie lekowym.

Jako dowody przytaczane są przez ekspertów wyniki badań Keynote-006 i Keynote-001 dotyczące terapii pembrolizumabem pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006 dotyczącego skuteczności pembrolizumabu (przeciwciała anty-PD-1) w porównaniu z ipilimumabem wskazują, że u większości chorych aktywność przeciwnowotworowa utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Oszacowane ryzyko progresji lub śmierci 10 miesięcy po zaprzestaniu leczenia pembrolizumabem wyniosło w badaniu KEYNOTE-006 9% (Robert 2015). Pomimo długiego okresu obserwacji (mediana 35,7 – 38 miesięcy) w badaniu Checkmate 067 nie jest możliwe wysnuenie podobnych wniosków odnośnie niwolumabu, ponieważ w badaniu tym leczenie stosowano do momentu progresji, wystąpienia toksyczności lub wycofania z badania, a zatem możliwe było leczenie pacjentów dłużej niż 2 lata. Pierwsze, pełne wyniki badania Keynote-001, wg rejestru clinicaltrials.gov, dostępne będą dopiero w październiku 2018 roku, a jedyna odnaleziona publikacja odnosi się do sposobu zaprojektowania badania oraz wstępnych wyników, które nie uwzględniają pacjentów przerywających leczenie.

Jednocześnie odnaleziono publikację Schadendorf 2017, w której analizowano pacjentów z badań Checkmate 069 i Checkmate 067, którzy przerywali leczenie terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem w fazie indukcji z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Wyniki podane w tej publikacji wskazują, że pomiędzy pacjentami, którzy zaprzestali leczenia zaawansowanego czerniaka terapią skojarzoną NIWO+IPI, a pacjentami, którzy kontynuowali to leczenie nie ma istotnych statystycznie różnic odnośnie przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby, a odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie jest większy (58,3% vs 50,2%) w grupie pacjentów, którzy przerywali leczenie.

Powołując się na wyniki badań KEYNOTE-006, w komentarzu do zapisów programu lekowego w AWA Opdivo Yervoy (OT.4331.11.2017) analitycy wskazywali,



Wyniki analizy wpływu na budżet, przeprowadzonej i opisanej w rozdziale 4 niniejszego raportu, wskazują na oszczędności w wydatkach płatnika publicznego w przypadku uwzględnienia proponowanej zmiany w programie lekowym.

W drugiej uwadze do programu lekowego eksperci PTOK i PTCO zwracają uwagę na problem reorganizacji 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, podczas gdy te ostatnie często nie wykorzystują środków zakontraktowanych na te programy. 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 doświadczeniem ośrodków realizujących wszystkie opcje terapeutyczne, a liczba około 20 ośrodków, które w skali kraju zapewniają dostęp do nowoczesnego

leczenia systemowego zaawansowanego czerniaka, jest wystarczająca. Ponieważ ta zmiana w programie lekowym nie jest związana z HTA, nie została poddana ocenie w niniejszym raporcie.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej stosowanej w leczeniu czerniaka skóry lub błon śluzowych:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18 lipca 2018. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych odnośnie proponowanych zmian w programie lekowym „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)” przedstawiono w tabeli poniżej.

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. 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.

W rekomendacjach polskich PTOK 2013 odnaleziono jedynie odniesienie do ipilimumabu, którego skuteczność, ze względu na swoją charakterystykę kinetyczną, zaleca się oceniać po ok. 3-4 miesiącach leczenia, jednak oceniane zmiany w programie lekowym nie dotyczą części związanej z leczeniem ipilimumabem.

Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się do możliwości leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem po zastosowaniu ich jako terapii adjuwantowej/neoadjuwantowej we wcześniejszym leczeniu czerniaka.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Rekomendacje polskie	
PTOK 2013 (Polska) konflikt interesów: brak danych	W rekomendacjach nie odnoszono się do długości leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem. Natomiast w przypadku ipilimumabu zalecana jest ocena skuteczności terapii po minimum 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W związku z odmienną, niż w przypadku klasycznej chemioterapii, kinetyką tego immunoterapeutyku, chorzy odnoszą korzyść ze stosowania ipilimumabu dopiero po 3-4 miesiącach.
Rekomendacje zagraniczne	
NCI 2018 (USA) konflikt interesów: brak danych	W rekomendacjach nie ma odniesień do zmian proponowanych w nowym programie lekowym.
NCCN 2017 (USA) konflikt interesów: brak	Rekomendowane jest kontynuowanie immunoterapii (NIWO, PEMBRO, NIWO+IPI) do momentu wystąpienia progresji choroby/poważnych działań niepożądanych, aczkolwiek optymalna długość leczenia jest obecnie nieustalona. Autorzy rekomendacji dopuszczają możliwość kontynuacji leczenia niwolumabem

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
danych	i pembrolizumabem nawet w przypadku wystąpienia progresji choroby, pod warunkiem braku poważnych działań niepożądanych. Dopuszczona jest również możliwość skrócenia leczenia w szczególnych przypadkach, ale nie podano jakie mogłyby to być przypadki.
European Consensus 2016 (Europa) konflikt interesów: stwierdzono	W rekomendacjach nie ma odniesień do zmian proponowanych w nowym programie lekowym.
NICE 2015 (Wlk. Brytania) konflikt interesów: stwierdzono	W nawrotowym, zaawansowanym czerniaku immunoterapia może przynieść efekty w postaci dłuższego przeżycia bez progresji choroby, ale wymaga wielu miesięcy do osiągnięcia rezultatów. Wczesne wykrycie nawrotu choroby jest ważne, aby możliwe było zastosowanie długotrwałego leczenia.
ESMO 2015 (Europa) konflikt interesów: stwierdzono	W rekomendacjach nie ma odniesień do długości trwania leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.

5. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

W analizie wpływu na wydatki płatnika publicznego posłużono się modelem farmakoekonomicznym wykorzystanym w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet (AWB), dołączonym do wniosku o objęcie refundacją leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych (AWA OT.4331.11.2017). Jeśli nie zaznaczono inaczej, w niniejszej analizie przyjęto takie same dane wejściowe jak w AWB dla Opdivo+Yervoy.

W analizie wpływu na budżet dla leków Opdivo (niwolumab) i Yervoy (ipilimumab) wnioskodawca uwzględnił populację pacjentów z ekspersją PD-L1<5%. Z kolei w niniejszych obliczeniach uwzględniono wielkość populacji pacjentów zgodną z obowiązującym programem B.59, tj. z zaawansowanym czerniakiem (nieoperacyjnym lub przerzutowym), bez ograniczenia co do ekspresji PD-L1. W modelu uwzględniono zarówno pacjentów z mutacją w obrębie genu BRAF oraz bez mutacji. W populacji pacjentów z mutacją w genie BRAF udziały w rynku zarówno PEMBRO jak i NIWO założono, że wynoszą po [REDACTED] a w populacji bez mutacji w obrębie tego genu udziały PEMBRO wynoszą [REDACTED], a NIWO [REDACTED]. Ze względu na brak większych zastrzeżeń Agencji do sposobu szacowania wielkości populacji i udziałów w rynku (na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych) ówczesnego wnioskodawcy, w obliczeniach uwzględniono oszacowane przez wnioskodawcę dane. W obliczeniach założono, że wielkość populacji nie ulegnie zmianie po wprowadzeniu proponowanych zmian w programie lekowym, a wzrost populacji w kolejnych lata wynika ze wzrostu zachorowalności na czerniaka.

Tabela 4. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci stosujący PEMBRO lub NIWO w scenariuszu nowym i istniejącym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wykorzystanym modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: koszty niwolumabu i pembrolizumabu, koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych. Dla uproszczenia obliczeń uwzględniono wyłącznie koszty leczenia NIWO lub PEMBRO w pierwszej linii leczenia, co może skutkować niedoszacowaniem populacji i zaniżać uzyskane oszczędności.

Zużycie zasobów (tj. dawki i częstotliwość podawania leków, częstotliwość hospitalizacji/wizyt ambulatoryjnych związanych z monitorowaniem przebiegu leczenia) wyznaczono w oparciu o badania kliniczne, zapisy programów lekowych i charakterystyki produktów leczniczych.

Koszty substancji leczniczych przyjęto na podstawie komunikatów DGL NFZ za okres styczeń-marzec 2018 o wielkości refundacji i ilości zrefundowanych opakowań zawierających substancje czynne wykorzystywane w programach lekowych.

Dane na temat skuteczności PEMBRO przyjęto na podstawie badania Keynote 006, w którym mediana PFS wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI = 2,9; 6,9). Z kolei dla monoterapii NIWO uwzględnione dane pochodziły z badania Checkmate-067, w którym mediana PFS wyniosła 6,9 miesiąca (95% CI = 5,1; 9,7).

W scenariuszu istniejącym, zgodnie z zapisami programu lekowego B.59 „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)” pacjenci stosują NIWO i PEMBRO do czasu wystąpienia progresji choroby. Z kolei w scenariuszu nowym w obliczeniach założono, że czas stosowania NIWO i PEMBRO wyniesie 6 miesięcy lub leki te będą stosowane do momentu progresji, jeśli wystąpi ona wcześniej niż po 6 miesiącach. Na podstawie publikacji Schachter 2017 (dot. badania KEYNOTE-006) nie jest możliwe precyzyjne określenie odsetka pacjentów, u których nie doszło do progresji przed 6 miesiącem leczenia, jednak z krzywej przeżycia wynika, że było to niewiele ponad 50% pacjentów. W przypadku niwolumabu proponowane skrócenie czasu leczenia może dotyczyć ponad 50% pacjentów (ponieważ mediana PFS była dłuższa niż 6 miesięcy).

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.

Tabela 5. Wyniki analizy wpływu na budżet

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Koszty NIWO i PEMBRO	104 574 543	154 597 216	193 023 838
Koszty pozostałe*	5 151 394	7 502 005	9 320 286
Koszty sumaryczne	109 725 937	162 099 221	202 344 124
Scenariusz nowy			
Koszty NIWO i PEMBRO	68 743 463	70 854 734	72 972 916
Koszty pozostałe*	3 485 713	3 593 128	3 700 544
Koszty sumaryczne	72 229 176	74 447 863	76 673 460
Koszty inkrementalne			
Koszty NIWO i PEMBRO	35 831 080	83 742 482	120 050 922
Koszty pozostałe*	1 665 681	3 908 876	5 619 742
Koszty sumaryczne	37 496 761	87 651 358	125 670 664

*koszt podania leków, koszt badań diagnostycznych i monitorowania leczenia oraz koszty działań niepożądanych.

Ograniczenie analizy stanowi nieuwzględnienie w obliczeniach możliwości powrotu do stosowania NIWO lub PEMBRO po wystąpieniu progresji choroby. Nie zostało ono zastosowane ze względu na brak możliwości implementacji tego parametru w modelu oraz brak danych o odsetku pacjentów powracających do stosowania wcześniej otrzymywanego leku. Należy mieć na uwadze, że w przypadku uwzględnienia pacjentów powracających do stosowania NIWO lub PEMBRO po wystąpieniu progresji uzyskane oszczędności będą mniejsze. 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.

6. Podsumowanie

W poniższej tabeli zestawiono w formie graficznej podsumowanie rekomendacji klinicznych oraz opinii ekspertów odnoszących się bezpośrednio do zmian w projekcie programu lekowego. W kolumnach dotyczących rekomendacji i opinii ekspertów „+” zaznaczono sytuacje, kiedy wytyczne kliniczne i opinia eksperta pozytywnie odnosiła się do całości proponowanych zmian w programie lekowym, natomiast „?” oznaczono sytuację, w której, ani wytyczne kliniczne, ani opinia eksperta nie odnosiły się do propozycji zmian.

W kolumnie „Przypuszczalny wpływ na budżet i liczbę pacjentów” „+” oznaczono te propozycje, które mogą wiązać się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego, „-” oznaczono zmiany których wprowadzenie powinno spowodować zmniejszenie wydatków płatnika publicznego, natomiast „?” oznaczono zmiany co do których trudno przewidzieć konsekwencje wprowadzenia.

Ministerstwo Zdrowia proponuje wprowadzenie dwóch zmian do programu lekowego „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10: C43)”. Pierwsza zmiana zakłada doprecyzowanie kryterium kwalifikacji obejmującego brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 z powodu choroby w stadium nieoperacyjnym lub uogólnionym. Jak wspomniano w rozdziale 2.1.1. zapis ten jest w opinii Agencji niejasny. Dotyczyć on może stosowania niwolumabu i pembrolizumabu jako terapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej. Istnieje jednak zagrożenie, że będzie uniemożliwił ponowne włączenie pacjentów, u których przerwano leczenie po 6 miesiącach, a u których nastąpiła progresja choroby. Zarówno NIWO jak i PEMBRO nie są jeszcze dopuszczone jako leczenie (neo)adjuwantowe na terenie UE, ale od grudnia 2017 roku w USA dopuszczono już stosowanie niwolumabu w ramach terapii adjuwantowej. Planowane jest również rozszerzenie wskazania dla niwolumabu (jako terapii adjuwantowej w czerniaku) przez EMA. W opinii Agencji bardziej zasadne byłoby dodanie zapisu: „brak wcześniejszego leczenia za pomocą przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1 z wyłączeniem wcześniejszego leczenia adjuwantowego lub neoadjuwantowego”. 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 wystąpieniu ponownej progresji choroby.

Tabela 6. Podsumowanie oceny proponowanych zmian w programie lekowym

Numer zmiany w programie lekowym	Eksperti PTOK/PTCO	Wytyczne PTOK 2013	NCI 2018	NCCN 2017	EC 2016	NICE 2015	ESMO 2015	Przypuszczalny wpływ na budżet
1	?	?	?	?	?	?	?	?
2	+	?	?	?	?	?	?	-

Eksperti podkreślają możliwość obniżenia kosztów jakie są ponoszone ze środków publicznych, zwiększenie bezpieczeństwa stosowania niwolumabu i pembrolizumabu oraz zapewnienie dostępu wszystkim pacjentom do kosztowo efektywnej terapii realizowanej przez doświadczone ośrodki wielospecjalistyczne w całym kraju w przypadku wprowadzenia proponowanych zmian.

Wyniki analizy wpływu na budżet przy założeniu ograniczenia stosowania NIWO lub PEMBRO do 6 miesięcy (lub do wystąpienia progresji, jeśli nastąpi ona wcześniej niż po 6 miesiącach leczenia) 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. Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach nie uwzględniono kosztów związanych z ponownym stosowaniem przez pacjentów NIWO lub PEMBRO po wystąpieniu nawrotu choroby, a także nie uwzględniono, że nie wszyscy pacjenci w rzeczywistości przerwą terapię po 6 miesiącach leczenia, co może zawyżać uzyskane oszczędności. Dla uproszczenia obliczeń uwzględniono wyłącznie koszty leczenia NIWO lub PEMBRO w pierwszej linii leczenia, co z kolei może zaniżyć uzyskane oszczędności.

W rekomendacjach klinicznych nie znaleziono bezpośrednich odniesień do proponowanych zmian. Rekomendacja NICE 2015 podkreśla, że skuteczność immunoterapii powinna być oceniana po dłuższym niż w przypadku chemioterapii, okresie leczenia, ale nie określa minimalnej jego długości. Natomiast wytyczne NCCN 2017 dopuszczają możliwość skrócenia leczenia niwolumabem i pembrolizumabem w szczególnych przypadkach, ale ich nie precyzują.

Oprócz wytycznych klinicznych odnaleziono również publikację Schadendorf 2017, w której przedstawiono porównanie długoterminowej skuteczności klinicznej wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, z badań Checkmate 067 i Checkmate 069, którzy kontynuowali leczenie terapią skojarzoną niwolumabu z ipilimumabem w porównaniu do pacjentów, którzy przegrali leczenie tą terapią z powodu wystąpienia działań niepożądanych. W wynikach przeżycia całkowitego i przeżycia bez progresji choroby nie osiągnięto istotnej statystycznie różnicy pomiędzy obiema grupami, natomiast odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie był większy w grupie pacjentów, którzy przegrali leczenie.

Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006, dotyczące skuteczności pembrolizumabu (przeciwciała anty-PD-1) w porównaniu z ipilimumabem wskazują, że w grupie 104 chorych, którzy zakończyli terapię pembrolizumabem po 2 latach, aż 102 chorych (98%) żyje po 9-ciu miesiącach od zakończenia terapii, zaś 9-miesięczny odsetek PFS po zakończeniu terapii pembrolizumabem wyniósł 91%. Oznacza to, że u większości chorych aktywność przeciwnowotworowa utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia. Powyższe dowody wskazują, że wprowadzenie zaproponowanych zmian wydaje się być zasadne zarówno z klinicznego jak i ekonomicznego punktu widzenia, jednak warto pamiętać, że nie odnaleziono dowodów naukowych, które wskazywałyby na zaprzestanie terapii po 6 miesiącach leczenia.

7. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2015	R. Dummer, A. Hauschild, N. Lindenblatt, G. Pentheroudakis & U. Keilholz. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015
NCCN 2017	NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines), Melanoma, version 1.2018-October 11, 2017. National Comprehensive Cancer Network
NCI 2018	Melanoma Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. National Cancer Institute. 2018
NICE 2015	Melanoma: assessment and management, National Institute for Health and Care Excellence, 2015
PTOK 2013	P. Rutkowski, P. Wysocki, Czerniaki Skóry, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. 2013
Rutkowski 2016	Rutkowski P, Wysocki PJ, Nasierowska-Guttmejer A et al. Cutaneous melanoma — diagnostic and therapeutic guidelines in 2016. <i>Oncol Clin Pract</i> 2015; 11: 216–231.
Pozostałe publikacje	
AWA Opdivo Yervoy	Wniosek o objęcie refundacją leków Opdivo (nivolumab) i Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych Analiza weryfikacyjna OT.4331.11.2017
Schadendorf 2017	Dirk Schadendorf, Jedd D. Wolchok, F. Stephen Hodi, Vanna Chiarion-Sileni, Rene Gonzalez, Piotr Rutkowski, Jean-Jacques Grob, C. Lance Cowey, Christopher D. Lao, Jason Chesney, Caroline Robert, Kenneth Grossmann, David McDermott, Dana Walker, Rafia Bhore, James Larkin, and Michael A. Postow. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials.
Robert 2015	Robert C. i wsp. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. <i>The New England Journal of Medicine</i> . <i>N engl j med</i> 372;26 nejm.org june 25, 2015