

Errata do Opracowania OT.4320.9.2018

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

1. Errata w zakresie rozdziału 2.1.1. „Proponowane zmiany w zapisach programu lekowego”, tabela 2. str. 11-14 (zestawienie aktualnej oraz proponowanej treści programu lekowego „Leczenie czerniak skóry lub błon śluzowych (ICD-10 C43)). Zmiany zaznaczono czerwoną czcionką.

Zapis aktualny	Zapis proponowany	Komentarz Agencji	
		Jest	Powinno być
<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>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 wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.</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>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 wystąpieniu progresji choroby, o ile pacjent nie spełnia kryteriów wyłączenia z programu oraz nie zachodzą inne przeciwwskazania do leczenia niwolumabem lub pembrolizumabem.</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 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 Schandendorf 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 Schandendorf 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>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 powrócić do stosowania wcześniej przyjmowanego leku.</p> <p>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 wystąpi progresja choroby po uprzedniej dyskontynuacji leczenia mają możliwość powrotu do stosowanej terapii.</p> <p>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.</p> <p>Kolejne fazy badań klinicznych dla niwolumabu nie zakładały jednak możliwości przerwania leczenia tym lekiem wcześniej. Pacjenci kontynuowali leczenie niwolumabem lub niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.</p>

			<p>W proponowanym zapisie programu lekowego kryteria przerwania immunoterapii są jednak bardziej liberalne i dopuszczają możliwość przerwania leczenia także po uzyskaniu częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby.</p> <p>Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006 dotyczące skuteczności pembrolizumabu w porównaniu z ipilimumabem wskazują, że u większości chorych aktywność przeciwnowotworowa utrzymuje się po zaprzestaniu aktywnego leczenia.</p> <p>Odnalezione 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.</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 miesięcy nie wystąpi progresja.</p>
--	--	--	---

2. Errata w zakresie rozdziału 3. „Opinie ekspertów i komentarz Agencji”, str 7, akapit nr 5.

Jest:

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

[REDACTED] 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.

Powinno być:

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

[REDACTED] 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.

3. Errata w zakresie rozdziału 6. „Podsumowanie” str. 24, akapit 8. Zmiany zaznaczono czerwoną czcionką.

Jest:

Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006, dotyczącego skuteczności pembrolizumabu (przeciwciała anti-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.

Powinno być:

Długoterminowe wyniki badania KEYNOTE-006, dotyczącego skuteczności pembrolizumabu (przeciwciała anti-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. **Dodatkowo w opisie badania Keynote-006 odnaleziono informację, że pacjenci, którzy stosowali PEMBRO przez co najmniej 6 miesięcy i zaobserwowano u nich całkowitą odpowiedź na leczenie, mogli przerwać terapię (pacjenci musieli jednak otrzymać dwie dodatkowe dawki PEMBRO po stwierdzeniu całkowitej odpowiedzi). Podobny zapis odnaleziono w protokole badania klinicznego I fazy dla monoterapii niwolumabem. Autorzy tej publikacji zaznaczyli, że skuteczność leczenia była długotrwała i utrzymywała się również po przerwaniu terapii. Kolejne fazy badań klinicznych dla niwolumabu nie zakładały jednak możliwości przerwania leczenia tym lekiem wcześniej. Pacjenci kontynuowali leczenie niwolumabem lub niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnych działań niepożądanych.**

Powyższe dowody wskazują, że wprowadzenie zaproponowanych zmian wydaje się być zasadne zarówno z klinicznego jak i ekonomicznego punktu widzenia. **Jednak w proponowanym zapisie programu lekowego kryteria przerwania immunoterapii są bardziej liberalne niż w odnalezionych dowodach naukowych i dopuszczają możliwość przerwania leczenia nie tylko w przypadku całkowitej odpowiedzi, ale także po uzyskaniu częściowej odpowiedzi lub stabilizacji choroby.**