

Opinia nr 22/2020

z dnia 5 marca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, uważa finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9) za niezasadne.

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry, u których zastosowano: leczenie operacyjne, monoterapię pembrolizumabem jak i ipilimumabem. Dla tak zdefiniowanej populacji brak jest badań potwierdzających skuteczność wnioskowanej interwencji. Potwierdził to ekspert kliniczny, który wskazał, iż „*Nie ma żadnych dowodów, że zastosowanie skojarzenia niwolumabu z ipilimumabem (anty-PD-1 z anty-CTLA-4) po zastosowaniu łącznie w sekwencji anty-PD 1 i anty CTLA-4 (odpowiednio pembrolizumabu i ipilimumabu) jest uzasadnione z punktu widzenia korzyści klinicznych, jest za to wysoce toksyczne.*”

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 2 retrospektywne badania wielośrodkowe: Parakh 2018, Zimmer 2017. Badania te odnosiły się do zastosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem skóry, u których zastosowano co najmniej jedną linię leczenia z czego wszyscy przeszli terapię lekiem anty PD-1, a część stosowała również ipilimumab. Jednakże na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić ilu pacjentów w zakwalifikowanych

badaniach jest zgodnych z populacją docelową (pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry stosujący terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem po wcześniejszej sekwencyjnej terapii pembrolizumabem i ipilimumabem). W żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem populację docelową stanowią pacjenci po leczeniu operacyjnym, leczeni uprzednio radioterapią, pembrolizumabem bez efektu, a także ipilimumabem z bardzo dobrą odpowiedzią kliniczną i radiologiczną, obecnie w stanie progresji. Należy więc rozumieć, wnioskowaną interwencję jako 3 linię leczenia uogólnionego czerniaka skóry.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Czerniak (kod ICD-10: C43 – czerniak złośliwy skóry; C43.9 – czerniak złośliwy skóry, nieokreślony) to nowotwór złośliwy wywodzący się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych skóry, rzadziej gałki ocznej, błon śluzowych lub bez ustalonego ogniska pierwotnego.

W Polsce w 2015 r. odnotowano 1823 nowych przypadków zachorowań na czerniaka skóry u kobiet oraz 1777 u mężczyzn (współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 i 6/100 000). Współczynniki umieralności wynosiły: 1,44/100 000 u kobiet oraz 3,44/100 000 u mężczyzn (zgony odpowiednio: 764 i 682).

Ryzyko nawrotu miejscowego czerniaka skóry wynosi 3-15%, w zależności od lokalizacji ogniska pierwotnego, grubości nacieku i obecności owrzodzenia. Lepiej rokują czerniaki rozwijające się na kończynach niż na tułowie. Odsetki przeżyć 5-letnich zależą od stopnia zaawansowania klinicznego i w stopniu IV (najbardziej zaawansowane stadium choroby, w którym dochodzi do powstania przerzutów w odległych narządach) wynoszą <10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies.

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi u chorych z pozaregionalnymi przerzutami są: stan sprawności, lokalizacja przerzutów oraz aktywność LDH. Najgorzej w tej grupie rokują chorzy z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie. Tym samym jako technologię alternatywną dla leczenia skojarzonego niwolumabem i ipilimumabem przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Opdivo jest wskazany:

- w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych;
- w monoterapii do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji;
- w monoterapii w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych;
- w monoterapii do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- w skojarzeniu z ipilimumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną;
- w monoterapii w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych;
- w monoterapii w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 retrospektywne badania wieloośrodkowe:

- Parakh 2018 – badanie, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem u pacjentów z przerzutowym czerniakiem leczonych w praktyce klinicznej. Mediana okresu obserwacji wynosiła 8,7 mies. (zakres: 0,33–25,9 mies.). Do badania włączono 45 pacjentów;
- Zimmer 2017 – badanie, którego celem było opisanie charakterystyki populacji pacjentów z zaawansowanym czerniakiem leczonych ipilimumabem w monoterapii lub terapią skojarzoną niwolumabem z ipilimumabem, po wcześniejszym niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anty-PD-1 i skuteczności zastosowanej terapii. Do badania włączono 84 pacjentów. Mediana okresu obserwacji wynosiła:
 - 4 miesiące (zakres: 1-12 mies.) w grupie terapii skojarzonej,
 - 6 miesięcy (zakres: 1-63) w grupie ipilimumabu w monoterapii.

Celem przedstawienia skuteczności oceniano następujące punkty końcowe:

- CR – ang. *complete response*, odpowiedź całkowita;
- DCR – ang. *disease control rate*, odsetek kontroli choroby;
- DoDC – ang. *duration of disease control*, długość kontroli choroby;
- ORR – ang. *objective response ratio*, całkowity odsetek odpowiedzi;
- OS – ang. *overall survival*, przeżycie całkowite;
- PFS – ang. *progression free survival*, przeżycie wolne od progresji;

- PR – ang. *partial response*, odpowiedź częściowa;
- SD – ang. *stable disease*, stabilna choroba;

Skuteczność kliniczna

Poniżej przedstawiono wyniki badań Parakh 2018 oraz Zimmer 2017 dot. skuteczności leczenia chorych z przerzutowym czerniakiem terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab w ramach co najmniej II linii terapii. Jeśli było to możliwe wyniki przedstawiono dla populacji zawężonej - najbardziej odpowiadającej populacji docelowej. W badaniu Parakh 2018 przedstawiono wyniki skuteczności terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem u pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-1 i/lub anty-CTLA-4 (N=19), podczas gdy pełna populacja (N=45) obejmowała również chorych leczonych terapią skojarzoną w pierwszej linii. W badaniu Zimmer 2017 część wyników (dotyczących odpowiedzi na terapię) przedstawiono dla populacji pacjentów z czerniakiem skóry lub czerniakiem niewiadomego pochodzenia (wyłączono chorych, u których wystąpił czerniak błon śluzowych lub czerniak gałki ocznej).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami w badaniu Parakh 2018:

- mediana OS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 17,4 mies. (95% CI: 7,1; nie osiągnięto górnej granicy przedziału). Mediana OS u pacjentów leczonych wcześniej terapią anty-PD-1 wynosiła 7,3 mies;
- mediana PFS w całej grupie objętej badaniem (N=45) wyniosła 5,8 mies. (95% CI: 2,9; 14,1 mies.). Mediana PFS u pacjentów, którzy otrzymali terapię skojarzoną po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia wynosiła 4,9 mies;
- odpowiedź na leczenie w populacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab, którzy stosowali wcześniej lek z grupy anty-PD-1 lub anty-CTLA-4 (N=18): CR=0% (n=0), PR=33% (n=6), SD=17% (n=3), niemożliwa do oceny=5% (n=1), ORR=33% (n=6), DCR=50% (n=9).

Zgodnie z przedstawionymi wynikami w badaniu Zimmer 2017:

- współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniósł 55% (95% CI: 26; 76). W tym samym badaniu współczynnik rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii wyniósł 54% (95% CI: 35; 70). Parametry takie jak: najlepsza uzyskana odpowiedź na wcześniejsze leczenie terapią anty-PD-1, zastosowanie badanej terapii sekwencyjnie po niepowodzeniu terapii lekiem z grupy anty-PD-1 oraz liczba linii wcześniejszego leczenia nie miały wpływu na OS w obu opisanych grupach.
- mediana PFS w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) wyniosła 2 mies. (95%CI: 1,9; 3). W grupie pacjentów leczonych ipilimumabem w monoterapii mediana PFS wyniosła 3 mies. (95%CI: 2,8; 3,8).
- mediana długości kontroli choroby w grupie leczonych terapią skojarzoną (niwolumab + ipilimumab) nie została uzyskana. W grupie leczonych ipilimumabem w monoterapii mediana długości kontroli choroby wyniosła 7 mies. (95%CI: 2,8 - 22,8 mies.).
- odpowiedź na leczenie:
 - w grupie pacjentów z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczonych terapią skojarzoną niwolumab + ipilimumab (N=30): CR=3% (n=1), PR=17% (n=5), SD=13% (n=4), PD=54% (n=16), niemożliwa do oceny=13% (n=4), ORR=23% (n=6), DCR=38% (n=10).

- o w grupie pacjentów z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia leczonych ipilimumabem w monoterapii (N=40): CR=0% (n=0), PR=15% (n=6), SD=23% (n=9), PD=52% (n=21), niemożliwa do oceny=10% (n=4), ORR=17% (n=6), DCR=42% (n=15).

Bezpieczeństwo

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla całej populacji pacjentów biorących udział w terapii (bez wyodrębnienia subpopulacji najbardziej odpowiadających populacji docelowej).

W badaniu Parakh 2018 nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. U 40 (88%) pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, z czego u ponad połowy chorych były to zdarzenia o stopniu nasilenia 3 lub 4. Terapię niwolumabem i ipilimumabem z powodu zdarzeń niepożądanych przerwało 44% leczonych. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym o jakimkolwiek stopniu nasilenia było zmęczenie, które wystąpiło u 56% pacjentów. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi stopnia 3/4 były: biegunka lub zapalenie jelita grubego (27%), zapalenie wątroby, zapalenie płuc i powikłania dermatologiczne.

W badaniu Zimmer 2017, w grupie pacjentów leczonych terapią skojarzoną, 15 (40%) pacjentów otrzymało mniej niż 4 dawki niwolumabu i ipilimumabu i zakończyło terapię wcześniej. Spośród nich, u 10 (66%) pacjentów powodem dyskontynuacji terapii była progresja choroby, a u 5 (33%) toksyczność terapii. W grupie chorych stosujących ipilimumab w monoterapii 21 pacjentów (45%) zakończyło terapię wcześniej z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia. W badaniu Zimmer 2017 nie podano najczęściej występujących działań niepożądanych.

Według ChPL Opdivo oraz ChPL Yervoy, działania niepożądane skojarzenia niwolumabu (1 mg/kg mc) z ipilimumabem (3 mg/kg mc) występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, duszność, zapalenie jelita grubego, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, uczucie zmęczenia, gorączka, zwiększenie aktywności AspAT, zwiększenie aktywności AlAT, zwiększenie stężenia bilirubiny całkowitej, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie stężenia kreatyniny, hiperglikemia, hipoglikemia, limfocytopenia, leukopenia, neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, hipokalcemia, hiperkaliemia, hipokaliemia, hipomagnezemia, hiponatremia.

ChPL Opdivo i ChPL Yervoy zgodnie podają, iż stosowanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem jest związane z działaniami niepożądanymi pochodzenia immunologicznego (jak opisano w punkcie 4.4. ChPL Opdivo, występowały one częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii). Po zastosowaniu odpowiedniego leczenia działania niepożądane pochodzenia immunologicznego ustąpiły w większości przypadków. Trwałe zaprzestanie leczenia było konieczne u większego odsetka pacjentów otrzymujących niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem niż u tych, którzy otrzymywali niwolumab w monoterapii. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego prowadzące do trwałego zaprzestania leczenia to głównie: zapalenie jelita grubego, zapalenie wątroby, endokrynopatie.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zarejestrowanym leku Opdivo i leku Yervoy przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA). Zdaniem Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (*Committee on Medicinal Products for Human Use - CHMP*) korzyści płynące ze stosowania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem pod względem wpływu na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) u pacjentów z czerniakiem z przerzutami przeważają nad ryzykiem. Dlatego CHMP uważa, że stosunek korzyści do ryzyka jest dodatni. Jednakże CHMP zaleca, aby korzyści z zastosowania leczenia skojarzonego były rozważane mając na uwadze potencjalny wzrost toksyczności w poszczególnych przypadkach pacjentów leczonych w praktyce klinicznej oraz przy dokładnej ocenie stanu pacjenta i charakterystyki choroby.

Ponadto CHMP wskazał, że korzyści obserwowane względem wpływu na PFS i OS po zastosowaniu terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem w porównaniu zarówno do niwolumabu w monoterapii jak i ipilimumabu w monoterapii w ocenianej populacji uznaje się za klinicznie istotne. Profil bezpieczeństwa terapii skojarzonej był zgodny z tym co zaobserwowano podczas monoterapii. Nie zidentyfikowano żadnych nowych działań niepożądanych. Niemniej jednak tolerancja i nasilenie zdarzeń niepożądanych były wyraźnie gorsze, ponieważ odnotowano znacznie wyższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych stopnia 3-4 i ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie leczonych terapią skojarzoną w porównaniu z grupami leczonych monoterapią niwolumabem lub ipilimumabem. Ta wyższa toksyczność skutkowała wyższą częstością przerywania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w ramieniu leczonych terapią skojarzoną.

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem powyższych wyników stanowi fakt, iż na podstawie informacji przedstawionych w publikacjach nie można stwierdzić ilu pacjentów w zakwalifikowanych badaniach jest zgodnych z populacją docelową (pacjenci z przerzutowym czerniakiem skóry stosujący terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem po wcześniejszej sekwencyjnej terapii pembrolizumabem i ipilimumabem). W żadnym z włączonych badań nie zaprezentowano oddzielnych wyników dla subpopulacji pacjentów leczonych terapią skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w III linii.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- odnalezione dowody stanowią badania retrospektywne, które charakteryzują się niższą jakością niż badania kliniczne i prospektywne badania obserwacyjne,
- w żadnym z zakwalifikowanych badań komparatorem terapii skojarzonej nie był przyjęty w ramach analizy komparator, czyli najlepsza terapia wspomagająca; tylko jedno odnalezione badanie było badaniem porównawczym (Zimmer 2017), w którym komparatorem wnioskowanej terapii był ipilimumab w monoterapii, który w ocenianym przypadku RDTL nie stanowi komparatora,
- w części opisowej publikacji Parakh 2018 podano, że jedynie 19 (42%) pacjentów przed włączeniem terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem otrzymało lek z grupy anty-PD-1 lub anty-CTLA-4, spośród nich 14 (78%) osób otrzymało pembrolizumab. Wśród pacjentów, którzy otrzymali pembrolizumab, 3 chorych wcześniej było leczonych ipilimumabem. W badaniu Parakh 2018 wszyscy pacjenci mieli chorobę przerzutową, jednak nie wskazano ilu pacjentów miało czerniaka skóry, ponadto 18 (40%) pacjentów otrzymało terapię skojarzoną niwolumabem i ipilimumabem w I linii leczenia uogólnionego czerniaka, natomiast 15 (33%) otrzymało terapię skojarzoną po terapii dabrafenibem i trametynibem.
- w badaniu Zimmer 2017 w grupie chorych stosujących terapię skojarzoną pacjenci z czerniakiem skóry stanowili (n=25) 68%, a pozostali chorzy mieli czerniaka błon śluzowych, gałki ocznej lub inny typ czerniaka; ponadto w grupie stosujących terapię skojarzoną pacjenci, którzy otrzymali wcześniej pembrolizumab (n=24) stanowili 65%; a 9 (24%) chorych przyjmowało wcześniej 2 terapie;
- dawkowanie niwolumabu i ipilimumabu w badaniu Zimmer 2017 mogło odbywać się według 2 schematów (niwolumab 1 mg/ kg mc + ipilimumab 3 mg/ kg mc lub niwolumab 3 mg/ kg mc + ipilimumab 1 mg/ kg mc), a zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Opdivo i ChPL Yervoy wybór schematu dawkowania może wpływać na częstość występowania niektórych działań niepożądanych.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano technologii alternatywnej rozumianej jako leczenie aktywne.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie ze zleceniem MZ wartość netto 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo wyniesie [REDAKTOWANE], a lekiem Yervoy [REDAKTOWANE]. W zleceniu MZ podano koszt netto 3-miesięcznej terapii (koszt z uwzględnieniem marży hurtowej). Według danych przedstawionych w zleceniu MZ koszt brutto 3-miesięcznej terapii skojarzonej we wnioskowanym schemacie dawkowania (4 podania obu leków) wynosi: [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE].

Ograniczenia

Powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii przeciętnego pacjenta z populacji docelowej z uwagi na fakt, że dawkowanie obu leków: niwolumabu i ipilimumabu jest uzależnione od masy ciała pacjenta. Dodatkowo należy zwrócić uwagę, iż koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Opdivo i Yervoy podany w zleceniu MZ [REDAKTOWANE].

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Ekspert kliniczny wskazał, że brak jest pacjentów o charakterystyce przedstawionej w zleceniu MZ (progresja po zastosowaniu w sekwencji leku anty-PD1 i anty-CTLA-4), u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Z uwagi na brak danych dotyczących wielkości populacji, u której w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia wnioskowane leczenie mogłoby zostać zrefundowane, odstąpiono od oszacowań wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019 nie różnicują rekomendowanych terapii w uogólnionym czerniaku skóry na poszczególne linie leczenia, jednak w pierwszej kolejności z najwyższą siłą rekomendacji zalecają monoterapię z zastosowaniem leków anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab) oraz monoterapię z zastosowaniem leków anty-CTLA-4 (ipilimumab) lub z niższą siłą rekomendacji skojarzenie leków anty-PD-1 i anty-CTLA-4. Ponadto wytyczne PTOK wskazują na możliwość zastosowania dakarbazyny zaznaczając jednak, że obecnie stosowanie chemioterapii powinno być ograniczone do sytuacji ratunkowych po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii.

Wytyczne National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 i European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 w I linii leczenia uogólnionego czerniaka, wskazują zgodnie na możliwość zastosowanie przeciwciał anty-PD-1 w monoterapii lub skojarzenia przeciwciała anty-PD-1 z anty-CTLA-4. Wytyczne ESMO 2019 wskazują dodatkowo na możliwość zastosowania terapii T-VEC w I linii leczenia.

Wytyczne NCCN 2020 oraz ESMO 2019 wskazują, że wybór schematu w II linii i kolejnych liniach zależy ściśle od zastosowanej terapii w I linii.

Wytyczne ESMO 2019 wskazują, że w II linii leczenia należy rozważyć monoterapię z zastosowaniem ipilimumabu lub jego skojarzenie z lekiem anty-PD-1 w przypadku, gdy uprzednio zastosowano leczenie anty-PD-1. Dodatkowo wytyczne ESMO 2019 wskazują, że w niektórych przypadkach można rozważyć zastosowanie dakarbazyny lub temozolomidu jako terapii pomostowej. Wytyczne ESMO 2019 w dalszych liniach leczenia zalecają włączenie pacjentów do badań klinicznych, ponowne zastosowanie immunoterapii (np.: terapii skojarzonej niwolumabem i ipilimumabem, jeżeli nie zastosowano wcześniej), zastosowanie chemioterapii, leczenie paliatywne.

W wytycznych NCCN 2020 preferowany schemat leczenia w II linii i kolejnych liniach leczenia jest identyczny do opisanego w I linii, a decyzja o sekwencji zastosowanego leczenia zależy od decyzji lekarza. Wśród innych możliwych do zastosowania terapii wytyczne NCCN 2020 wskazują: ipilimumab

w monoterapii, wysokie dawki IL-2, a także w niektórych przypadkach: ipilimumab w skojarzeniu z talimogen laherparepwek (T-VEC), leki cytotoksyczne, terapie specyficzne przy wystąpieniu konkretnych mutacji oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) u pacjentów w gorszym stanie sprawności.

Należy zaznaczyć, że wytyczne NCCN 2020 oraz PTOK 2019, wskazując na możliwość zastosowania skojarzenia ipilimumab/niwolumab, powołują się jedynie na badanie, którym oceniane skojarzenie podawano pacjentom w I linii leczenia uogólnionego czerniaka (CheckMate 067). Jedynie wytyczne ESMO 2019, oprócz przywołania powyższego badania, powołują się także na wyniki retrospektywnego, wieloośrodkowego badania (Zimmer 2017), w którym ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem, zastosowano u pacjentów co najmniej po niepowodzeniu przeciwciała anty-PD-1, a więc w II i kolejnych liniach leczenia.

Wytyczne PTOK 2019 wskazują, iż w badaniu CheckMate 067 skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu było najlepszą opcją w przypadku niskiej ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej (<5%) i charakteryzowało się znacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wytyczne wskazują również, że zastosowanie terapii skojarzonej anty-PD-1 z anty-CTLA-4 ma szczególne uzasadnienie u pacjentów z bezobjawowymi przerzutami czerniaka do OUN.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 04.02.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.207.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 47/2020 z dnia 2 marca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumab) w skojarzeniu z produktem leczniczym Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9) oraz Raportu nr OT.422.12.2020; OT.422.13.2020. Yervoy (ipilimumab) w skojarzeniu z Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: czerniak skóry z przerzutami (ICD-10: C43.9). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych.