



Rada **Przejrzystości**

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 85/2020 z dnia 20 kwietnia 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka á 200 mg, we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Czerniak stanowi 5-7% wszystkich nowotworów skóry. W Polsce współczynniki zachorowalności wyniosły odpowiednio: 5,5/100 000 u kobiet i 6/100 000 u mężczyzn. Współczynniki umieralności wyniosły odpowiednio: 1,44/100 000 oraz 3,44/100 000. Odsetki przeżyć 5-letnich w IV stopniu zaawansowania wynoszą <10%. W przypadku uogólnienia nowotworu chorzy umierają zwykle w okresie krótszym niż 12 mies.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa ipilimumabu włączono jedno wieloośrodkowe badanie retrospektywne, które dotyczyło zastosowania ipilimumabu w leczeniu pacjentów z przerzutowym czerniakiem po wcześniejszej terapii lekiem z grupy anty PD-1 Zimmer 2017 (N=84). Grupę kontrolną w badaniu Zimmer 2017 stanowił ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem. Na podstawie charakterystyki populacji przedstawionej w badaniu Zimmer 2017 nie można jednak stwierdzić ilu pacjentów jest zgodnych z populacją docelową dla niniejszej analizy. W badaniu Zimmer 2017 odsetek rocznych przeżyć w grupie pacjentów leczonych ipilimumabem (N=47) wyniósł 54% (95% CI: 35; 70) a mediana przeżycia bez progresji w tej grupie wyniosła 3 mies. (95%CI: 2,8; 3,8). W podgrupie osób z czerniakiem skóry lub nieznanego umiejscowienia (wykluczona grupa z czerniakiem błony śluzowej lub gałki ocznej) leczonych ipilimumabem (N=40) odpowiedź na leczenie stwierdzono u 17% osób, a kontrolę choroby u 42%. Wśród pacjentów leczonych ipilimumabem 21 pacjentów (45%)



zakończyło terapię wcześniej, z uwagi na działania niepożądane lub pogorszenie stanu zdrowia.

W stanowisku prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego z zakresu onkologii klinicznej, zawarto opinię, że analizowany „wniosek dotyczy postępowania całkowicie nieuzasadnionego naukowo (brak wartościowych badań, w których ipilimumab stosowano po wcześniejszym leczeniu niwolumabem i wemurafenibem z kobimetynibem).”

Bezpieczeństwo stosowania

Według ChPL Yervoy, ipilimumab najczęściej powoduje działania niepożądane wynikające ze zwiększenia lub nadmiernej aktywności układu immunologicznego. Większość z nich, w tym ciężkie działania, ustępują po włączeniu odpowiedniego leczenia lub zaprzestaniu podawania ipilimumabu. Konsultant Krajowy wskazał, że „profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.”

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Stosunek korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka u dorosłych, którzy otrzymali wcześniejsze leczenie, został oceniony przez EMA w 2011 roku i uznany za dodatni. Zdaniem EMA uzyskana korzyść w zakresie całkowitego przeżycia była klinicznie istotna i kompensowała odnotowane zdarzenia niepożądane związane z układem immunologicznym. Należy jednak zaznaczyć, że w badaniach rejestracyjnych nie uczestniczyli pacjenci po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK.

Konkurencyjność cenowa

W toku procesu analitycznego nie opisano alternatywnej technologii możliwej do zastosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Przy uwzględnieniu przyjętych założeń dotyczących dawkowania leku i kosztu terapii, zgodnych z przedstawionymi w zleceniu MZ, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL w populacji 100 osób przez 3 miesiące byłby wysoki i znacznie obciążył budżet państwa.

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie ze zleceniem wnioskowana terapia ma zostać zastosowana w III linii leczenia uogólnionego czerniaka skóry, po wcześniejszej terapii lekiem anty-PD-1 i inhibitorami BRAF i MEK. W wytycznych PTOK 2019 podano, że w przypadku

osób z mutacją w genie BRAF leczonych w I linii lekami anty-PD-1 (pembrolizumab lub niwolumab), w II linii inhibitorami BRAF i MEK jako III linia leczenia zalecany jest ipilimumab lub chemioterapia. Ponadto zaznaczono, że ipilimumab nie powinien już stanowić podstawowego rodzaju immunoterapii u chorych na zaawansowane czerniaki, gdyż przynosi gorsze wyniki niż przeciwciała anty-PD 1, przy gorszym profilu bezpieczeństwa. W ramach chemioterapii stosowanej jako leczenie ratunkowe po niepowodzeniu leczenia ukierunkowanego molekularnie lub immunoterapii, wytyczne PTOK 2019 wskazują na możliwość zastosowania dakarbazyny.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych jest brak dowodów uzasadnienia naukowego proponowanego postępowania. Dodatkowo profil toksyczności ipilimumabu, który miałby być stosowany po obu w/w liniach leczenia, powoduje bardzo duże ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

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 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.25.2020 „Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: czerniak skóry (ICD-10: C43)”, data ukończenia: 15 kwietnia 2020 r.