



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 50/2012 z dnia 22 sierpnia 2012 r.  
w sprawie zasadności finansowania  
produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) (EAN: 5909990872459)  
we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka  
(nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych,  
którzy byli wcześniej leczeni

*Rada uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni, bezpłatnie, z oddzielną grupą limitową dla tego leku w ramach programu lekowego, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, pod warunkiem obniżenia ceny zbytu netto przynajmniej do 21 290 zł/opakowanie.*

**Uzasadnienie**

*Rada Przejrzystości podtrzymuje swoje stanowisko z kwietnia 2012 r. (Stanowisko Rady Przejrzystości Nr 23 z dnia 23 kwietnia 2012 r.), w którym uznała za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania do czasu utworzenia programu lekowego.*

*Ponadto ze względu na fakt, iż uznała za zasadne utworzenie programu lekowego pod warunkiem obniżenia kosztów terapii, za warunek konieczny finansowania produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) w ramach programu lekowego uznaje ustalenie urzędowej ceny zbytu preparatu w ramach programu, biorąc pod uwagę wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, ustalonego w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca.*

*Rada przychyliła się do uwag do opisu programu, będących wynikiem konsultacji projektu opisu programu z Ministerstwem Zdrowia, w tym mających na celu ograniczenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego do pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0 (poprzednia wersja programu uwzględniała pacjentów ze stanem sprawności według kryteriów ECOG w stopniu 0-1), co tym samym zmniejsza wpływ refundacji ipilimumabu na budżet płatnika.*



## Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją następujących dawek i opakowań produktu leczniczego:

- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 10 ml, EAN: 5909990872442,
- Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459,

w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego czerniaka lekiem Yervoy (ipilimumab)”, we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni.

Niniejsze stanowisko dotyczy produktu Yervoy (ipilimumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat), 5 mg/ml, opakowanie 40 ml, EAN: 5909990872459.

Produkt leczniczy Yervoy (ipilimumab) był już przedmiotem oceny AOTM. Na podstawie stanowiska Rady Przejrzystości nr 23 Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie ipilimumabu w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”.

## Problem zdrowotny

Czerniak jest nowotworem złośliwym wywodzącym się z melanocytów - komórek wytwarzających melaninę i znajdujących się w warstwie podstawnej naskórka, a także w tęczęwce i naczyniach oka.

Zdecydowana większość czerniaków rozwija się w skórze (90%), ale można je spotkać także na powierzchni śluzówek i w innych miejscach, na przykład w gałce ocznej.

Wskazanie zawarte w zleceniu Ministra Zdrowia jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym dla produktu Yervoy® (ipilimumab).

## Opis wnioskowanej technologii medycznej

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC11.

Cytotoksyczny antygen-4 limfocytów T (CTLA-4) jest negatywnym regulatorem aktywacji limfocytów T. Ipilimumab jest substancją wzmacniającą aktywność limfocytów T, która specyficznie blokuje hamujący sygnał CTLA-4, co powoduje aktywację limfocytów T, proliferację i zwiększenie nacieku limfocytów T w guzach, prowadzące do śmierci komórek nowotworu. Mechanizm działania ipilimumabu jest pośredni, poprzez wzmacnianie odpowiedzi immunologicznej, której mediatorami są limfocyty T.

## Alternatywne technologie medyczne

Obecnie nie ma jednej skutecznej terapii leczenia zaawansowanego czerniaka. Eksperti medyczni wskazują, iż najczęściej stosowane są schematy leczenia z dakarbazyną i paklitakselem. Autorzy analizy jako komparator w ocenie skuteczności wskazują jako reprezentanta obecnie stosowanych schematów leczenia niezarejestrowaną szczepionkę gp100.

Stosowane obecnie w Polsce schematy chemioterapii w II linii leczenia czerniaka zaawansowanego wskazane przez eksperta medycznego:

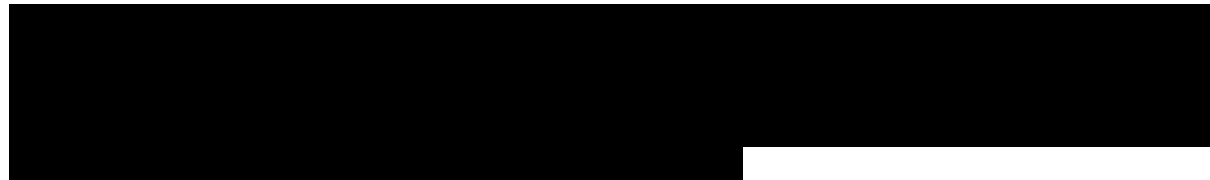
- PC: Paklitaxel (PXL) + karboplatyna (CPL)
- CVD: Cisplatyna (CDDP) + winblastyna (VLB) + dakarbazyna (DTIC)
- DCCT: Dakarbazyna (DTIC) + cisplatyna (CDDP) + karmustyna (BCUN) + tamoksifen (TAM)
- BOLD: Bleomycyna (BLM) + winkrystyna (VCR) + lomustyna (CCNU) + dakarbazyna (DTIC) .

## Skuteczność kliniczna

Analiza efektywności klinicznej przedstawiona przez podmiot odpowiedzialny powstała na podstawie badania *Hodi 2010* (pierwotna wieloośrodkowa próba kliniczna III fazy, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem). Badanie obejmowało skrining, fazę indukcji, fazę reindukcji oraz follow-up. Do badania włączono ogółem 676 pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym w III lub IV stopniu zaawansowania. Zostali oni losowo przydzieleni do trzech grup terapeutycznych w stosunku 3:1:1 i otrzymywali odpowiednio: ipilimumab oraz szczepionkę gp100 (403 pacjentów), ipilimumab plus placebo (137 pacjentów) oraz szczepionkę gp100 plus placebo (136 pacjentów).

W badaniu wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ipilimumabu w porównaniu do szczepionki gp100 w odniesieniu do oceny przeżycia całkowitego: HR=0,66 (95% CI: 0,51;0,87), przeżycia bez progresji: HR=0,64, 12-miesięcznego przeżycia: OR=2,46 (95% CI: 1,43; 4,24) oraz 18-miesięcznego przeżycia: OR=2,62 (95% CI: 1,42; 4,91), częściowej odpowiedzi na leczenie: OR=7,02 (95% CI: 1,53; 64,98) oraz progresji choroby: OR=0,55 (95% CI: 0,33; 0,92). Wykazano także wydłużenie średniego przeżycia całkowitego o 6,1 miesiąca w grupie pacjentów przyjmujących ipilimumab w porównaniu do pacjentów przyjmujących szczepionkę gp100. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami ipilimumabu i szczepionki gp100 (czas do uzyskania odpowiedzi, 24-miesięczne przeżycie, całkowita odpowiedź na leczenie oraz stabilizacja choroby).

Jednakże szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. Na podstawie danych literaturowych oraz metaanalizy Korn et al. 2008 przyjęto założenie, iż efektywność kliniczna gp100 jest zbliżona do terapii stosowanych w leczeniu czerniaka zaawansowanego. Metaanaliza Korn et al. 2008 nie jest przeglądem systematycznym zgodnie z kryteriami Cochrane'a. Nie uwzględnia wszystkich badań oceniających efektywność kliniczną opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu zaawansowanego czerniaka, a celem metaanalizy nie było przeprowadzenie porównania efektywności klinicznej gp100 z alternatywnymi opcjami terapeutycznymi.



Dodatkowym dowodem naukowym jest Assessment Report for Yervoy® (ipilimumab), EMA, 19 May 2011; oto jego podstawowe wnioski:

- Szczepionka gp100 jest terapią eksperymentalną i wpływ jej zastosowania w monoterapii na przeżycie całkowite pacjentów z czerniakiem jest nieznany. Nie opublikowano dotychczas badań kontrolowanych placebo dla zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Dostępne badania, w których szczepionka gp100 stosowana była w połączeniu z innymi terapiami (interleukina 2), dostarczają niewiele informacji na temat skuteczności zastosowania szczepionki gp100 w monoterapii.
- W oparciu o wyniki dostępnych badań II fazy nie można jednoznacznie określić, czy dawka ipilimumabu 3 mg/kg m.c. zastosowana w badaniu *Hodi 2010* jest dawką optymalną we wskazanej grupie pacjentów. Ze względu na różnice w badaniach *Hodi 2010* oraz CA184024 dotyczące linii leczenia oraz leków stosowanych w skojarzeniu nie można porównać wyników dla dawki ipilimumabu 3 mg/kg m.c. oraz 10 mg/kg m.c. Wskazana do stosowania zostaje dawka 3 mg/kg m.c., jednakże jednym z warunków rejestracji jest zebranie przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa dwóch ww. dawek ipilimumabu użytych w randomizowanym badaniu klinicznym.

Zarówno pacjenci z przerzutami do mózgu, jak i pacjenci z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej byli wykluczeni z badania *Hodi 2010*. Wyniki badania CA184024 wskazują, że ipilimumab może

być skuteczny u pacjentów z przerzutami do mózgu, natomiast nie są dostępne dane na temat skuteczności ipilimumabu u pacjentów z czerniakiem umiejscowionym w gałce ocznej.

### **Skuteczność praktyczna**

W analizie klinicznej wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności praktycznej.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Bezpieczeństwo ipilimumabu analizowano w oparciu o dane pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (łącznie 643 pacjentów) z badania Hodi 2010. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść szczepionki gp100 w porównaniu do ipilimumabu w odniesieniu do częstości występowania następujących działań niepożądanych:

- Biegunka - ogółem;
- Działania niepożądane dermatologiczne - ogółem;
- Świąd - ogółem;
- Wysypka - ogółem;
- Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe - ogółem, a także stopnia 3;
- Biegunka o podłożu immunologicznym - ogółem;
- Działania niepożądane endokrynne - ogółem;

W badaniu *Hodi 2010* zaobserwowano ogółem 14 zgonów (2,2%), które według badaczy związane były z zastosowanym leczeniem (8 w grupie leczonej ipilimumabem w skojarzeniu ze szczepionką gp100, 4 w grupie leczonej ipilimumabem w monoterapii oraz 2 w grupie leczonej szczepionką gp100 w monoterapii).

Podmiot odpowiedzialny przedstawił również dodatkową analizę bezpieczeństwa, uwzględniającą badania nie spełniające kryteriów włączenia do analizy głównej (cztery badania randomizowane II fazy, 6 badań bez randomizacji, oraz opisy 12 przypadków klinicznych). Na jej podstawie można stwierdzić, iż we włączonych badaniach najczęściej występowały działania niepożądane o podłożu immunologicznym, żołądkowo-jelitowe i skórne.

Yervoy® jest związany z występowaniem zapalnych działań niepożądanych, spowodowanych zwiększoną lub nadmierną aktywnością układu immunologicznego (działania niepożądane pochodzenia immunologicznego), prawdopodobnie wynikającą z jego mechanizmu działania. Działania niepożądane związane z układem immunologicznym, które mogą być ciężkie lub zagrażające życiu, mogą dotyczyć przewodu pokarmowego, wątroby, skóry, narządów dokrewnych lub innych narządów. Chociaż większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego występowało w okresie indukcji, zgłaszano również ich wystąpienie kilka miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Yervoy®. Dopóki nie stwierdzi się innej przyczyny biegunki, zwiększenia częstości wypróżnień, krwi w stolcu, wzrostu wartości wskaźników czynności wątroby, wysypki i endokrynopatii, należy rozważyć pochodzenie zapalne i związane z produktem Yervoy®. Dla zminimalizowania powikłań zagrażających życiu bardzo istotne jest wczesna diagnoza i odpowiednie leczenie powikłań.

Firma Bristol-Myers Squibb przygotowała strategię oceny i minimalizacji ryzyka REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy), której celem jest informowanie pracowników opieki zdrowotnej o poważnych zagrożeniach związanych ze stosowaniem preparatu Yervoy®, a także o postępowaniu w przypadku ich wystąpienia. W REMS uwzględniono ciężkie i śmiertelne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego, tj. zapalenia jelit pochodzenia immunologicznego (w tym perforacja przewodu pokarmowego), zapalenia wątroby pochodzenia immunologicznego (w tym niewydolność wątroby), działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry (w tym toksyczna nekroliza naskórka). Strategia została zatwierdzona przez FDA dnia 24 marca 2011 roku.

Na uwagę zasługuje fakt stosunkowo niedawnego wprowadzenia leku na rynek i wynikający z tego powodu brak PSUR (Periodic Safety Update Report), przez co pełna ocena bezpieczeństwa jest

znacznie utrudniona. Z tego też powodu w ocenie bezpieczeństwa nie można wykorzystać badań IV fazy określających tzw. efektywność praktyczną ipilimumabu.

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności programu zdrowotnego leczenia pacjentów z czerniakiem nieoperacyjnym w III oraz IV stopniu zaawansowania, u których wcześniejsza farmakoterapia się nie powiodła, za pomocą ipilimumabu (preparat Yervoy). Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ [REDAKTOWANE]. Przeprowadzono analizę kosztów-konsekwencji, analizę kosztów-efektywności oraz analizę kosztów-użyteczności. W analizie porównano ipilimumab [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla badanej populacji pacjentów pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy koszty-użyteczność pokazują, że terapia ipilimumabem jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu [REDAKTOWANE]

Oszacowana maksymalna cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła [REDAKTOWANE]:

- za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 10 ml: [REDAKTOWANE]

- za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 40 ml: [REDAKTOWANE]

biorąc pod uwagę funkcję hazardu dla trzech ostatnich lat trwania badania klinicznego *Hodi 2010*, który wyznaczono w oparciu o krzywą wykorzystaną do oszacowania prawdopodobieństwa przeżycia całkowitego w wyniku leczenia ipilimumabem.

Natomiast biorąc pod uwagę rozkład logarymiczno-normalny oszacowana maksymalna cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Yervoy przy progu opłacalności wynoszącym 99 543 PLN wyniosła [REDAKTOWANE]:

- za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 10 ml: [REDACTED]

- za opakowanie 5 mg/ml, opakowanie 40 ml: [REDACTED]

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było oszacowanie skutków dla budżetu NFZ finansowania programu terapeutycznego leczenia pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem w III i IV stopniu zaawansowania za pomocą ipilimumabu. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla 2-letniego horyzontu czasowego (lata 2012–2013).

[REDACTED] W analizie porównano skutki dla budżetu refundacyjnego NFZ dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- scenariusza „istniejącego”, zakładającego brak refundacji ipilimumabu i [REDACTED]
- scenariusza „nowego”, w którym założono, że po wprowadzeniu refundacji ipilimumabu w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w leczeniu czerniaka nieresekcyjnego w III oraz IV stopniu zaawansowania, po niepowodzeniu wcześniejszej farmakoterapii, wszyscy pacjenci kwalifikujący się do programu zostaną do niego włączeni i preparat Yervoy w całości przejmie obecny rynek chemioterapii II rzutu zaawansowanego czerniaka.

W analizie oszacowano, iż w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu zdrowotnego, roczne wydatki NFZ na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka [REDACTED]

W scenariuszu minimalnym oszacowano, iż wydatki [REDACTED]

Uwzględniając zmianę programu lekowego w zakresie zmniejszenia populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do leczenia lekiem Yervoy ([REDACTED]), w przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Yervoy w ramach programu lekowego roczne wydatki NFZ na leki refundowane w leczeniu zaawansowanego czerniaka [REDACTED]

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDAKTOWANE]

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wytyczne kliniczne polskie, jak i zagraniczne zalecają włączenie pacjentów chorych na zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami), którzy byli wcześniej leczeni, do badań klinicznych.

Odnaleziono trzy pełne rekomendacje finansowe, w tym. Jedna pozytywna, wydana przez francuski HAS, stwierdza: „Biorąc pod uwagę niewielką przewagę skuteczności ipilimumabu w stosunku do gp100, cząsteczki która nie posiada dopuszczenia do obrotu, a także częstość i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów przyjmujących ipilimumab, trwające badania porejestracyjne mające na celu uzasadnienie wyboru dawki (3 w porównaniu do 10 mg/kg m.c.) oraz dalszy rozwój strategii leczenia, włącznie z pojawieniem się substancji czynnej wemurafenib (akceptacja FDA w sierpniu 2011 r., oraz pozytywna opinia CHMP 15 grudnia 2011 r.), Komisja Przejrzystości HAS przeprowadzi ponowną ocenę za rok.” W uzasadnieniu dwóch pozostałych, negatywnych rekomendacji wydanych przez australijski PBAC i szkockie SMC, najpoważniejszym argumentem przeciwko finansowaniu ipilimumabu był nieakceptowalny wskaźnik efektywności kosztów.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
[REDAKTOWANE]  
[REDAKTOWANE]

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 19 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-10/2012, „Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab) we wskazaniu: leczenie zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych, którzy byli wcześniej leczeni”, sierpień 2012 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie: Opinia eksperta przedstawiona podczas posiedzenia Rady w dniu 22.08.2012 r.