



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 40/2018 z dnia 15 marca 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych wysokim ryzykiem wznowy choroby

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji o 4,5 mg/ml., we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych wysokim ryzykiem wznowy choroby.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma) jest złośliwym nowotworem, który może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Stanowi on ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60-80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2-5%), miednica (2-5%). Pierwotna lokalizacja guza w obrębie głowy i szyi i występowanie neuroblastoma w okresie niemowlęcym są czynnikami dobrego rokowania determinującymi możliwość pełnego wyleczenia ponad 80% pacjentów, nawet pomimo obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Rokowanie u dzieci z uogólnioną postacią choroby, u dzieci starszych oraz w przypadkach wznowy jest złe. Rokowanie zależy nie tylko od wieku dziecka, ale także od innych czynników, przede wszystkim genetycznych i molekularnych, w tym amplifikacji genu N-Myc. Rokowanie w grupie wysokiego ryzyka jest niepomyślne, tylko ok 1/3 dzieci z tej grupy uzyskuje długie przeżycie.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Dinutuximab beta jest przeciwciałem przeciwko glikolipidowi GD2, którego ekspresję stwierdza się na komórkach neuroblastoma. Lek jest wskazany do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku



12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez. U pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, Dinutuximab beta EUSA należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).

Skuteczność kliniczną stosowania leku w omawianym wskazaniu opisano w jednoramiennym badaniu APN 311-303 (pełnotekstowa publikacja Mueller 2017) oraz w dwóch pracach przedstawionych w streszczeniach. W publikacji Mueller 2017 przeprowadzono porównanie wyników dotyczących OS w grupie pacjentów z nawrotową postacią choroby do danych z historycznej grupy kontrolnej. Do badania APN 311-303 włączono 53 pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami INSS. Badani otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m²/dzień w postaci ciągłej infuzji (dzień 8-17, łączna dawka 100 mg/m²/cykl) w połączeniu z interleukiną (IL-2) w dawce 6 x 10⁶ IU/m² s.c. (dzień 1-5; 8-12). Następnie przyjmowali doustnie izotretynoinę w dawce 160 mg/m² (dzień 19-32). Wszyscy pacjenci jako pierwszą linię terapii otrzymali wysokodawkową chemioterapię, po której następował auto-HSCT. Wśród badanych 53 pacjentów, PFS wynosiło 33,1% w 4.9 roku, a OS 47.7% w 5.2 roku obserwacji, parametry te są znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej. W porównaniu do wyników dla całej kohorty, subpopulacja pacjentów z nawrotową postacią choroby wykazała niższe PFS i OS, które w 4.9 roku obserwacji wyniosły odpowiednio 18.1% oraz 41.2% (w porównaniu z 15% dla historycznej grupy kontrolnej). Należy jednak podkreślić, że ze względu na dokonanie porównań z historyczną grupą kontrolną jakość tych danych jest bardzo niska. Ponadto, Dinutuximab beta stosowany był łącznie z innymi lekami (interleukina, izotretinoina) i trudno jest z tych danych wyodrębnić faktyczny efekt stosowania terapii anty-GD.

Bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania dinutuksymabu beta oceniano u 514 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i nawrotowym/opornym na leczenie. U większości pacjentów stosowano go w skojarzeniu z kwasem 13-cis retynowym, a u 307 pacjentów wraz z IL-2. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka (88%) i ból (77%), który występował pomimo podawania leków przeciwbólowych. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włóscinek (40%) i niedociśnienie (39%). Lek wykazuje więc stosunkowo dużą toksyczność.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA. Skuteczność dinutuksymabu beta została wykazana poprzez odpowiedź na końcu cykli i OS porównanym do historycznej grupy kontrolnej. Należy jednak zaznaczyć, że żaden z punktów końcowych nie wystarczyłby sam w sobie do ustalenia skuteczności i tylko poprzez połączenie przedłożonych dowodów relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako akceptowalna. Ponadto, brak jest badań pozwalających na udokumentowanie przewagi stosowania tej technologii nad dostępnymi technologiami alternatywnymi (terapia MIBG, powtórne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, terapia retinoidami).

Konkurencyjność cenowa

U pacjentów z nerwiakiem wysokiego ryzyka oprócz przeciwciał monoklonalnych anti-GD2 (do których należy dinutuksymab beta) zaleca się stosowanie także izotretynoiny, interleukiny 2 (IL-2), terapii radioaktywnym jodem (w postaci MIBG, meta-iodo-benzyl-guanidyna) oraz powtórnego przeszczepu komórek krwiotwórczych. Wszystkie cztery terapie są obecnie refundowane.

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

Liczebność populacji docelowej oszacowano na 30 - 40 pacjentów. Koszt netto dinutuksymabu beta wymagany na leczenie 1 pacjenta (pełne dawkowanie według ChPL - 5 cykli) wynosi około ██████████, koszt na 40 pacjentów za 5 cykli terapii przekracza więc ██████████ i stanowi znaczne obciążenie dla płatnika. Agencja NICE uznała w 2016 roku stosowanie dinutuksymabu beta za nieefektywne kosztowo.

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

Eksperti uznają, że technologiami alternatywnymi dla stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-GD jest powtórne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, terapia retinoidami, terapia z radioaktywnym jodem (w postaci MIBG, meta-iodo-benzyl-guanidyna). Są one obecnie refundowane i stosowane w praktyce klinicznej w Polsce. Z uwagi na brak badań o zadowalającej jakości przewaga stosowania Dinutuximabu beta nad technologiami alternatywnymi nie została wystarczająco udowodniona.

Główne argumenty decyzji

Głównym argumentem przemawiającym przeciwko finansowaniu Dinutuximabu beta EUSA w ramach RDTL jest brak badań o zadowalającej jakości pozwalających na wiarygodne udokumentowanie przewagi stosowania tej technologii nad dostępnymi technologiami alternatywnymi (terapia MIBG,

powtórne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, terapia retinoidami). Żaden z punktów końcowych z przeprowadzonego badania jednoramiennego nie wystarczyłby sam w sobie do ustalenia skuteczności stosowania leku i tylko poprzez połączenie przedłożonych dowodów relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona jako akceptowalna. Stosowanie leku wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Koszt stosowania Dinutuximabu beta EUSA na jednego pacjenta jest bardzo wysoki, nieadekwatny, zdaniem Rady, do uzyskiwanego efektu zdrowotnego.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Rafał Niżankowski

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 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.7.2018 „Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD10: 47.9)”. Data ukończenia: 07.03.2018.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (EUSA Pharma (UK) Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem EUSA Pharma (UK) Limited 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, 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 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EUSA Pharma (UK) Limited