



Opinia nr 5/2018

z dnia 16 marca 2018 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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

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 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej **pod warunkiem** wykorzystania dostępnych opcji terapeutycznych tj. powtórne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, terapia retinoidami oraz terapia radioaktywnym jodem lub przeciwwskazań do zastosowania alternatywnych metod leczenia.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej jedynie u pacjentów, u których wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne lub istnieją przeciwwskazania do zastosowania alternatywnych metod leczenia.

Brak jest randomizowanych badań pozwalających na ocenę efektywności dinutuksymabu beta. w dawkowaniu zgodnym z wnioskiem. Analizę skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto na jednoramiennym badaniu rejestracyjnym APN 311-303 opisanym w publikacji Mueller 2017. Analiza przeżycia wykazała, że przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w 4,9 roku obserwacji wynosiło 33,1%, natomiast przeżycie całkowite (OS) w 5,2 roku obserwacji – 47,7%. W porównaniu do wyników dla całej kohorty, subpopulacja



pacjentów z nawrotową postacią choroby wykazała niższe PFS i OS, które wyniosły odpowiednio 18,1% oraz 41,2% w 4,9 roku obserwacji. Natomiast porównanie grupy chorych, u których wystąpił nawrót z historyczną grupą kontrolną wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów leczonych dinutuksymabem beta pod względem całkowitego przeżycia (OS ok. 2-krotnie wyższe). Zaktualizowane wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Lode 2016. Wskazują one, że dla 5-letniego okresu obserwacji OS wyniósł 56,4%, natomiast w przypadku PFS odnotowano wynik 29,1%.

Powyższe wyniki wskazują na możliwą skuteczność leku, jednakże w celu pełnej oceny potrzebne są badania wyższej jakości.

Ponadto ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest porównanie dinutuximabu z historyczną grupą kontrolną, co wpływa na wiarygodność wnioskowania. Należy także podkreślić fakt, iż oceniana technologia była stosowana łącznie z innymi lekami (interleukina, izotreonina), co z kolei może utrudnić wnioskowanie nt. efektywności stosowania terapii dinutuximabem. Żaden z punktów końcowych z uwzględnionego w analizie klinicznej 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.

Wytyczne kliniczne, w leczeniu nerwiaka zarodkowego u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, u których stwierdzono minimalną chorobę resztkową pomimo stosowania wcześniejszej chemioterapii, terapii mieloablacyjnej oraz przeszczepienia komórek macierzystych rekomendują przeciwciała monoklonalne anty-GD2, do których należy oceniana technologia. Przy czym tylko polskie wytyczne wymieniają ocenianą technologię, tj. ch14.18/CHO (dinutuksymab beta) jako opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu.

Roczny koszt terapii we wnioskowanym wskazaniu dla jednego pacjenta jest wysoki. Jednakże należy mieć na uwadze, że opiniowana technologia dotyczy choroby stosunkowo rzadkiej i może mieć zastosowanie u pojedynczych pacjentów, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych wysokim ryzykiem wznowy choroby, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 2017 r. poz. 1938 z późn. zm).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL) jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Neuroblastoma objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej, wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza.

NBL jest jednym z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego i stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Dotyczy głównie małych dzieci. Średni wiek, w którym choroba jest rozpoznana wynosi 2 lata.

Pierwotna lokalizacja guza w obrębie głowy i szyi oraz jego występowanie w okresie niemowlęcym są czynnikami dobrego rokowania. Determinują one możliwość pełnego wyleczenia ponad 80% pacjentów, nawet pomimo obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Rokowanie u dzieci z uogólnioną postacią NBL, 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. Obecnie ok 60% wszystkich dzieci może uzyskać wyleczenie. Wyleczalność niemowląt w 1., 2. i 3. stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu N-Myc jest wyższa niż 90%, a u dzieci starszych wynosi ok 70%. Rokowanie w grupie wysokiego ryzyka jest nadal niepomyślne. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów tylko ok 1/3 dzieci z tej grupy uzyskuje długie przeżycie.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni u pacjentów z nerwiakiem wysokiego ryzyka wymieniają oprócz przeciwciał monoklonalnych anti-GD2 (do których należy dinutuksymab beta) stosowanych w skojarzeniu z izotretynoiną i/lub interleukiną 2 (IL-2) także terapię radioaktywnym jodem (w postaci MIBG, meta-iodo-benzyl-guanidyna) oraz powtórny przeszczep komórek krwiotwórczych.

Ww. terapię są obecnie finansowane w Polsce: izotretynoina w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C.36), IL-2 najprawdopodobniej rozliczana jest w ramach JGP (grupa P27, P07), terapia radioaktywnym jodem w ramach katalogu radioterapii (załącznik 1d), natomiast ponowny przeszczep komórek krwiotwórczych rozliczany jest w ramach katalogu JGP (S21, S22, S23).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Dinutuksymab beta jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego. Jest wytwarzany w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Dinutuximab beta EUSA jest wskazany do stosowania w leczeniu 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. Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod.

Wg ChPL ocenianego leku 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).

Wskazanie rejestracyjne leku obejmuje wskazanie wnioskowane.

Oceniany produkt leczniczy posiada status leku sierociego w zarejestrowanym wskazaniu.

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

Do analizy klinicznej włączono:

- pełnotekstową publikację Mueller 2017, która stanowi skrócony raport opisujący jednoramienne badanie APN 311-303. Pomimo, iż autorzy publikacji nie podają akronimu badania to jego metodyka oraz charakterystyka pacjentów sugeruje, iż jest to publikacja

odnosząca się właśnie do badania APN 311-303. Celem badania była ocena: bólu podczas leczenia, toksyczności, odpowiedzi na leczenie i przeżycia pacjentów, u których stosowano dinutuksymab beta. Do badania włączono 53 pacjentów z neuroblastomą wysokiego ryzyka zgodnie z kryteriami Międzynarodowej Klasyfikacji Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastomy (ang. International Neuroblastoma Staging System INSS). Pacjenci byli leczeni w ramach programu „compassionate use” i 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 aldsleukiną (IL-2) w dawce 6 x 10⁶ IU/m² s.c. (dzień 1-5; 8-12). Następnie pacjenci przyjmowali doustnie izotretynoinę w dawce 160 mg/m² (dzień 19-32). Wszyscy pacjenci jako pierwszą linię terapii otrzymali wysokodawkową chemioterapię, po której następował autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cell transplantation auto-HSCT). Ponadto autorzy badania dokonali porównania subpopulacji pacjentów z nawrotową postacią choroby z historyczną grupą kontrolną;

- abstrakty konferencyjne
 - Lode 2016 – jako uzupełnienie dowodów naukowych przedstawiono także wyniki dla 5-letniego przeżycia pacjentów z badania APN 311-303. Celem publikacji było zbadanie, czy komórki NK (ang. natural killer) i ich ligandy związane z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał (ang. Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity ADCC) mogą prognozować wyniki leczenia dinutuksymabem beta u pacjentów z nawrotową/oporną neuroblastomą wysokiego ryzyka. Do badania włączono 53 pacjentów, otrzymujących IL-2 sc w dawce 6x10⁶ IU/m² (dzień 1-5; 8-12), dinutuksymab beta w ciągłej infuzji 100 mg/m² (dzień 8-17) oraz doustnie 13-cis-RA (izotretynoina) 160 mg/m² (dzień 19-32) w ramach zamkniętego jednośrodkowego programu;
 - Lode 2016 – dodatkowo przedstawiono wyniki jednego z badań rejestracyjnych APN 311-202 dla dawki 10 mg. Badanie dotyczyło pacjentów z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym i opornym w wieku 1-21 lat. Celem badania była ocena nowej metody podawania przeciwciała anty-GD2 ch14.18 / CHO długotrwałą infuzją (ang. long-term infusion LTI), co może poprawić profil toksyczności i utrzymać skuteczną modulację immunologiczną i aktywność kliniczną u pacjentów z nawrotowym i opornym nerwiakiem zarodkowym. Włączono 124 pacjentów do otwartego badania klinicznego SIOPEN Phase II (EudraCT 2009-018077-31), którzy otrzymali do 5 cykli 6x10⁶ IU / m² sc IL2 (d1-5; 8-12), LTI 100 mg / m² dinutuksymabu (d8-17) i 160 mg / m² doustnej 13-cis-RA (d19-32) (APN311-202). Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w zakresie skuteczności były poziom przeciwciał (> 1 µg / ml) i poziom komórek NK (ang. natural killer). Punkt końcowy dotyczący toksyczności to okres bez morfiny po 5 dniach pierwszego cyklu podawania przeciwciał u> 80% pacjentów. Drugorzędownymi punktami końcowymi były podwyższony poziom ADCC w stosunku do linii bazowej, polimorfizm receptora Fc gamma (FCGR), obiektywna odpowiedź kliniczna i przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite.

Ze względu na ograniczoną ilość dowodów dotyczących analizowanej technologii, w ramach dodatkowych informacji na temat skuteczności przedstawiono także wyniki zawarte w ChPL Dinutuximab beta EUSA.

Skuteczność

Mueller 2017 (APN 311-303)

Ocena skuteczności stosowania dinutuksymabu beta została przeprowadzona w zakresie punktów końcowych:

- Ocena bólu – poziom bólu badano za pomocą zatwierdzonego narzędzia, szacowano także zużycie morfiny (dożylnie, intravenous i.v.) w czasie trwania cyklu oraz między cyklami. Niski poziom bólu oraz spadek stosowania morfiny z cyklu na cykl wskazuje, iż długotrwała infuzja dinutuksymabu beta jest dobrze tolerowana przez pacjentów i pozwala na podawanie leku w warunkach ambulatoryjnych. Według autorów publikacji w czasie 1 cyklu ok. 69% pacjentów otrzymało lek ambulatoryjnie i odsetek ten wzrósł do ponad 90% w kolejnych cyklach.
- Odpowiedź na leczenie – ocena tego punktu końcowego była możliwa u 37 z 53 badanych, u których wyjściowy stan choroby można było ocenić za pomocą m.in. badań tomografii komputerowej/rezonansu magnetycznego (CT/MRI). 5 pacjentów (13,5%) osiągnęło pełną odpowiedź na leczenie, a 10 chorych (27%) odpowiedź częściową jako najlepszą odpowiedź. Ogółem w tej grupie wskaźnik najlepszej odpowiedzi [całkowita odpowiedź (ang. complete response CR) + częściowa odpowiedź (ang. partial response PR)] wyniósł 40,5%.
- Analiza przeżycia – wśród badanych 53 pacjentów, przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival PFS) wynosiło 33,1% w 4,9 roku obserwacji, a całkowite przeżycie (ang. overall survival OS) 47,7% w 5,2 roku obserwacji. 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 przypadku ww. punktów końcowych nie przedstawiono informacji o istotności statystycznej wyników.
- Porównanie z historyczną grupą kontrolną – historyczną grupę kontrolną stanowiły dane pacjentów z bazy Italian Pediatric Ematology and Oncology Association (AIEOP). Porównywano tylko pacjentów z nawrotową postacią choroby. Porównanie wykazało istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów leczonych dinutuksymabem beta pod względem całkowitego przeżycia. OS badanej kohorty (29 pacjentów) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (27 pacjentów) było wyższe w badanej kohorcie i wynosiło:
 - W okresie obserwacji 1 rok – 90% w badanej populacji vs 48% w historycznej grupie kontrolnej;
 - W okresie obserwacji 2 lata – 69% w badanej populacji vs 30% w historycznej grupie kontrolnej;
 - W okresie obserwacji 3 lata – 54% w badanej populacji vs 26% w historycznej grupie kontrolnej;
 - W okresie obserwacji 4 lata – 41% w badanej populacji vs 15% w historycznej grupie kontrolnej.

Lode 2016 (APN 311-303)

Przeżycie całkowite dla 5-letniego okresu wyniosło 56,4±7,1% (średnia OS 4,35 roku [0,3-6,2]), natomiast 5-letnie PFS wyniosło 29,1±6,3% (średnia PFS 2,4 roku [0,1-5,9]). Badanie wykazało istotną statystycznie wyższość analizowanej terapii nad historyczną grupą kontrolną, dla której 5-letni OS wynosi 14,8±6,8%. Mediana TTP/PFS (TTP, ang. time to progression, czas do progresji choroby) wyniosła 1,35 roku (95%CI: 0,21-2,48).

W kohorcie zidentyfikowano 21/53 pacjentów z komórkami NK (tzw. naturalni zabójcy ang. Natural Killer) stymulującymi immunoglobulinopodobne receptory komórek cytotoksycznych (KIR) - haplotyp 2DS2+, którzy mieli istotnie statystycznie lepszy wskaźnik OS i PFS w porównaniu do 16/53 badanych z receptorem hamującym i KIR/ligandem KIR (2DS2-, 3DL1+, Bw4+). U 33/53 pacjentów z allelami FCGR o niskim powinowactwie wykazano niższy istotny statystycznie PFS w porównaniu do 19/53 chorych z polimorfizmem receptora Fc gamma (FCGR) o wysokim powinowactwie. Analiza komórek wykazujących cytotoxyczość zależną od przeciwciał (ang. Antibody-Dependent Cell Cytotoxicity,

ADCC) 15 dnia 1 cyklu pokazała ich istotnie statystycznie wyższy poziom w grupie z stymulatorami NK niż w grupie z inhibitorami KIR/KIR ligandy ($27\pm 5\%$ vs $12\pm 3\%$).

Autorzy wnioskują, że haplotypy KIR i polimorfizm FCGR korelują z ADCC i wynikiem leczenia, stąd biomarkery mogą być użyteczne w leczeniu długotrwałą infuzją dinutuksymabem beta.

Lode 2016 (APN 311-202)

W badaniu APN311-202 odnotowano bardziej korzystny profil toksyczności w porównaniu ze standardowymi metodami dostarczania przeciwciał anti-GD2. Obiektywny wskaźnik odpowiedzi klinicznej obserwowany w badaniu wynosił 40%. Aktualizacja analizy przeżycia kohorty wykazała 2-letnie OS $64\pm 6\%$ (średnia OS $2,7\pm 0,2$ lat, mediana PFS 3,7 lat (95%CI: 2,0-3,7)) i 2-letni PFS $53\pm 6\%$ (średni PFS $2,0\pm 0,2$ lata, średni PFS 2,3 lata (95%CI: 1,2-3,3)). Wynik ten jest istotnie statystycznie lepszy od historycznej grupy kontrolnej pacjentów nieleczonych dinutuksymabem beta.

W badanej kohorcie odnotowano 63/124 pacjentów z allelami FCGR o niskim powinowactwie (FCGR2A-H131R / R i / lub FCGR3A-V158 F/F). U pacjentów tych zaobserwowano istotnie statystycznie niższe wskaźniki przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event free survival EFS) i OS w porównaniu do 59/124 pacjentów z polimorfizmami FCGR o wysokim powinowactwie.

Autorzy stwierdzają, że wyniki badania fazy II wskazują na skuteczność, aktywność kliniczną i poprawiony profil toksyczności nowej metody podawania ch14.18/CHO i podkreślają, że mechanizm działania leku jest związany z cytotoksycznością komórkową zależną od przeciwciał (ADCC).

Dodatkowa analiza skuteczności

ChPL Dinutuximab beta EUSA

W ChPL zaprezentowano wyniki trzech badań, przy czym jedno z nich dotyczyło populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka (randomizowane kontrolowane badanie, w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta z lub bez IL-2 w leczeniu pierwszej linii), a dwa pozostałe – chorych z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym/opornym na leczenie:

- Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka z terapią pierwszej linii, którzy otrzymali autologiczny przeszczep komórek macierzystych.

Należy podkreślić, że schemat dawkowania opisany w badaniu randomizowanym (20 mg/m^2 powierzchni ciała pc./dobę przez 5 kolejnych dni, w formie 8-godzinnej infuzji dożylną w 5-tygodniowym cyklu leczenia) jest niezgodny ze schematem dawkowania ocenianego wniosku (wg którego dinutuksymab beta ma być podawany w dawce $10\text{ mg/m}^2\text{pc.}$). Stosowano go w skojarzeniu z 13-cis-RA i dodatkowo z podawaną podskórną lub bez IL-2.

Opisana powyżej I linia leczenia nie jest możliwa w przypadku analizowanego wniosku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Mając na uwadze powyższe, odstąpiono od prezentacji uzyskanych wyników.

- Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym i opornym na leczenie

W programie eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”) (badanie 1), 54 pacjentów otrzymywało $10\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ dobową dinutuksymabu beta podawanego w formie ciągłej 10-dniowej infuzji w 5-tygodniowym cyklu leczenia, równoległe ze stosowaną podskórną IL-2 ($6\times 10^6\text{ IU/m}^2\text{ pc.}$ dobową podawaną w dniach 1-5 i 8-12 każdego cyklu), po czym stosowano doustne leczenie 13-cis-RA ($160\text{ mg/m}^2\text{pc.}$ dobową przez 14 dni na cykl). Ten sam schemat leczenia zastosowano w badaniu II fazy (badanie 2), do którego zakwalifikowano 44 pacjentów.

Ogółem u 98 pacjentów występował pierwotny oporny na leczenie nerwiak zarodkowy (40) lub nawrotowy nerwiak zarodkowy (49), przy czym dodatkowych 9 pacjentów

zakwalifikowano po terapii pierwszej linii. Pacjenci to 61 chłopców i 37 dziewcząt, w wieku 1-26 lat (mediana 5 lat). U większości w momencie rozpoznania stwierdzono IV stadium choroby według systemu INSS bez amplifikacji MYCN (u 16% występowały guzy z amplifikacją MYCN, a u 14% informacja na ten temat była niedostępna). Większość pacjentów z chorobą nawrotową zakwalifikowano po pierwszym nawrocie choroby, a mediana czasu od rozpoznania do pierwszego nawrotu wynosiła około 14 miesięcy. Leczenie choroby przed immunoterapią obejmowało schemat intensywnej chemioterapii, a następnie autologiczny przeszczep komórek macierzystych (ASCT), radioterapię i zabieg chirurgiczny. W punkcie wyjściowym u 72 pacjentów występowała mierzalna choroba, a u 26 pacjentów nie stwierdzono wykrywalnej choroby.

Całkowity wskaźnik odpowiedzi (odpowiedź całkowita plus odpowiedź częściowa) u pacjentów z cechami choroby w punkcie wyjściowym wynosił 36% (95%CI [25; 48]) i był korzystniejszy u pacjentów z chorobą oporną na leczenie (41% 95%CI [23; 57]) niż u pacjentów z chorobą nawrotową (29% 95%CI [15; 46]).

Bezpieczeństwo

W badaniu Mueller 2017 (APN 311-303) zaobserwowano zdarzenia niepożądane, które najczęściej dotyczyły układu pokarmowego (zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha), skóry (świąd, suchość), naczyń (zespół przesączania włóścikowego, ang. capillary leak syndrome) oraz układu mięśniowo-szkieletowego (ból). Wśród ciężkich zdarzeń (ang. Serious Adverse Events, SAE) najczęściej występowały zdarzenia 3 stopnia: ból neropatyczny, świąd, kaszel i zespół przesączania włóścikowego.

Zgodnie z ChPL Dinutuximab beta EUSA bezpieczeństwo stosowania leku oceniano u 514 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i nawrotowym/opornym na leczenie, którzy otrzymywali lek w formie infuzji ciągłej (98) lub w formie powtarzanych codziennych infuzji (416). 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. Inne częste działania niepożądane to: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włóścik (40%) i niedociśnienie (39%).

Lek Dinutuximab beta EUSA jest opatrzony symbolem czarnego trójkąta. Został warunkowo dopuszczony do obrotu i znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego. Oznacza to, że powinna pojawić się większa ilość danych dotyczących leku, do których przedłożenia zobowiązano firmę wprowadzającą lek do obrotu.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jednym ze wskazań rejestracyjnych produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) jest leczenie 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.

Wnioskowanie wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, iż lek zarejestrowano w ww. wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Zgodnie z dokumentem EMA, w części dotyczącej znaczenia korzystnych i niekorzystnych efektów ocenianego leku wciąż istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym sklasyfikowanym jako wysokiego ryzyka oraz dla chorych niskiego bądź umiarkowanego ryzyka, którzy nie odpowiedzieli na leczenie lub mieli nawrót po zastosowaniu odpowiedniego leczenia I linii. Leczenie anty-GD2 stało się standardem leczenia po publikacji badania ECOG z 2009 r.

Ponadto wg dokumentu EMA skuteczność dinutuksymabu beta została wykazana poprzez odpowiedź na końcu cykli i OS porównanym do historycznej grupy kontrolnej. Chociaż żaden z tych punktów końcowych nie wystarczyłby sam w sobie do ustalenia skuteczności, to poprzez połączenie przedłożonych dowodów (wczesna odpowiedź na leczenie, długoterminowe dane dot. przeżycia), skuteczność jest akceptowalna, mimo iż dokładny efekt nie jest jeszcze w pełni znany.

EMA w dokumencie wskazuje także, że dinutuksymab beta i IL-2 to schemat o ciężkiej toksyczności. Ból, nadwrażliwość oraz zespół przesączania włócnikowego są głównymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z terapią anti-GD2. Jednakże, profil bezpieczeństwa jest porównywalny do innych przeciwciał anti-GD2.

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność wnioskowania z przeprowadzonej analizy klinicznej wpływają następujące ograniczenia:

- Brak randomizowanych badań bezpośrednio porównujących dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m² pc. z innym schematem leczenia;
- Badanie włączone do przeglądu (APN 311-303, Mueller 2017) jest badaniem jednoramiennym, którego głównym celem była ocena profilu toksyczności leczenia, a nie analiza przeżycia pacjentów; ponadto publikacja jest skróconym raportem badania;
- W publikacji Mueller 2017 przeprowadzono porównanie wyników dotyczących OS w grupie pacjentów z nawrotową postacią choroby do danych historycznej grupy kontrolnej, a więc była to retrospektywna analiza wyników, co wpływa na wiarygodność wnioskowania;
- Wg raportu EPAR punkt końcowy dotyczący odpowiedzi na leczenie nie zawsze związany jest z wydłużeniem przeżycia. Co więcej, w badaniach dinutuksymab beta stosowany był w skojarzeniu z 13-cis-RA i IL-2. W związku z tym nie jest jasne, czy wykazana odpowiedź na leczenie jest wyłącznie wynikiem zastosowania analizowanej substancji czy też pozostałych komponentów zastosowanego schematu leczenia;
- Pozostałe dane dotyczące skuteczności dinutuksymabu beta pochodziły z abstraktów konferencyjnych, zatem mogą nie zawierać pełnych informacji nt. przeprowadzonych badań, co przekłada się na wiarygodność wnioskowania;
- Zaobserwowano rozbieżności (dotyczące przede wszystkim ogólnej liczby pacjentów oraz liczby chorych z nawrotową i oporną postacią choroby uczestniczących w badaniu) pomiędzy włączoną publikacją Mueller 2017 i abstraktami odnoszącymi się do badań rejestracyjnych APN 311-303 oraz APN 311-202 a informacjami na temat tych badań przedstawionymi w raporcie EPAR, ChPL oraz na stronie clinicaltrials.gov. Do czasu opublikowania pełnych danych dotyczących w/w badań nie jest możliwe pełne odniesienie się do tych niezgodności.

Efektywność technologii alternatywnych

Nie zidentyfikowano wysokiej jakości badań porównujących ocenianą technologię z terapiami alternatywnymi wskazanymi przez ekspertów klinicznych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zgodnie z przedstawionym wnioskiem koszt jednej dawki leku to [REDAKTOWANE], a koszt 3 cykli leczenia wynosi [REDAKTOWANE]. Natomiast koszt leczenia na jednego pacjenta przy dawkowaniu zgodnym z ChPL Dinutuximab beta EUSA (5 cykli leczenia) wynosi [REDAKTOWANE].

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

Szacunkową liczebność populacji docelowej (ok. 30-40 pacjentów) przyjęto zgodnie z opinią eksperta klinicznego. Natomiast założenia dotyczące zużycia leków (na powierzchnię ciała pacjenta – 10 mg/m²), koszt netto jednej dawki ocenianego leku () oraz koszt 3 cykli leczenia na jednego pacjenta () przyjęto w oparciu o dane przedstawione we wniosku.

Uwzględniając maksymalną liczbę pacjentów, którzy mogliby otrzymać wnioskowaną technologię (40 pacjentów), całkowity koszt leczenia (przy schemacie terapii zgodnym z wnioskiem, składającym się z 3 cykli) wyniesie ok. . Natomiast całkowity koszt leczenia (przy schemacie składającym się z 5 cykli zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Dinutuximab beta EUSA) oszacowano na .

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do leczenia nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u dzieci:

- American Cancer Society (ACS) 2016;
- Pediatric Oncology in Developing Countries committee of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP/PODC) 2015;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2011.

Przeciwciała monoklonalne anty-GD2, do których należy dinutuksymab, są rekomendowane w leczeniu nerwiaka zarodkowego u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, u których stwierdzono minimalną chorobę resztkową pomimo stosowania wcześniejszej chemioterapii, terapii mieloablacyjnej oraz przeszczepienia komórek macierzystych. Spośród ww. publikacji, tylko polskie wytyczne wymieniają ocenianą technologię, tj. ch14.18/CHO (dinutuksymab beta). Natomiast pozostałe rekomendacje wskazują dinutuksymab (ACR 2016) lub anty-GD2 (SIOP 2015), nie precyzując rodzaju substancji (Unituxin bądź Dinutuximab beta EUSA).

Wg PTOK obecnie zalecany w Europie protokół leczenia dzieci z NBL wysokiego ryzyka polega na krótko trwającej chemioterapii (CTH) indukcyjnej o dużej intensywności dawki w krótkim czasie, pobraniu macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC, peripheral blood stem cell), próbie całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych, a następnie radioterapii (RTH) miejsca, w którym był umiejscowiony guz pierwotny, po czym przeprowadzeniu tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynołą [pochodna witaminy A, kwas all-trans-retinowego (13-cis-RA, 13-cis-retinoic acid)] w połączeniu tylko z przeciwciałami anty-GD2 (ch14.18/CHO) lub również z interleukiną 2 (IL-2).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.02.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.789.2018.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Dinutuximab beta EUSA (dinutuksymab beta) we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD10: 47.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie Opinii 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.