



**Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z co najmniej częściową odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym**

**UZUPEŁNIENIE**

Kraków, maj 2019

**Odpowiedzi na uwagi do Analizy Klinicznej, Analizy Ekonomicznej oraz Analizy Wpływu na Budżet Płatnika w zakresie niespełnienia minimalnych wymagań stawianym raportom oceny technologii medycznych w Polsce (sygnatura pisma OT.4331.16.2019.TI.6) dla wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736 w ramach programu lekowego we wskazaniu: „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”.**

## **I. Aktualność przedstawionej dokumentacji**

### **Uwaga AOTMiT**

*Informacje zawarte w analizach są nieaktualne na dzień złożenia wniosku (§ 2. Rozporządzenia). Strategia wyszukiwania została przeprowadzona dnia 12.06.2018 r. oraz wykorzystano komunikat DGL z dnia 25.06.2018, natomiast wniosek refundacyjny został złożony dnia 23.08.2018 r. Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o uwzględnienie aktualnych na dzień otrzymania niniejszego pisma Obwieszczenia MZ, danych DGL oraz prognozy opłacalności.*

### **Odpowiedź**

Aktualizacja przeglądu systematycznego badań w ramach Analizy Klinicznej została przeprowadzona dnia 10.05.2019 roku. Zidentyfikowano i opisano następujące pozycje bibliograficzne:

- Ladenstein i wsp. 2018 [referencja nr 9] – pełnotekstową publikację do włączonego randomizowanego badania klinicznego APN311-302, zawierającą zaktualizowane wyniki z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu beta (dodanego do 13-cis-RA) względem dinutuksymabu beta wraz z interleukiną-2 (dodanego do 13-cis-RA) z fazy APN311-302. Analizę Kliniczną uzupełniono także o dodatkowe informacje na temat przebiegu badania APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN; m.in. rozdział 5.1 oraz informacje kluczowe z analizy, streszczenie). W badaniu APN311-301/302 (HR-NBL-1/SIOPEN), początkowo, w fazie podtrzymującej 301, porównywano zastosowanie dinutuksymabu beta (ch14.18/CHO) wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania Yu i wsp. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem (ch14.18) stosowanym z IL-2, GM-CSF (czynnikiem stymulującym rozrost kolonii granulocytów i monocytów) oraz kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do terapii samym kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych immunoterapii, w związku z czym przearanżowano protokół badania HR-NBL-1/SIOPEN i w fazie podtrzymującej 302 oceniano efekty dodania IL-2 do dinutuksymabu beta wraz z kwasem 13-cis-retinowym.

- Siebert i wsp. 2018 [referencja nr 15] - pełnotekstową publikację do włączonego jednoramiennego badania APN311-202, zawierającą analizę wpływu przeciwciał HACA na wyniki bezpieczeństwa stosowania dinutuksymabu beta;
- Lang i wsp. 2019 [referencja nr 20], Lode i wsp. 2018 [referencja nr 32] – abstrakty konferencyjne do badań o niższej wiarygodności, dotyczące zastosowania dinutuksymabu beta;
- Ladenstein i wsp. 2018 [referencja nr 49], Ladenstein i wsp. 2018 [referencja nr 51] – abstrakty konferencyjne/postery zawierające wyniki analiz porównawczych dla dinutuksymabu beta względem historycznych grup kontrolnych;
- Greenwood i Foster 2018 [referencja nr 59] – przegląd systematyczny, uwzględniający dane dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa zastosowania dinutuksymabu beta w pediatrycznej populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

Na stronach internetowych Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA) odnaleziono również zaktualizowaną wersję Charakterystyki Produktu Leczniczego Qarziba® oraz streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa (z marca 2019 roku), w związku z czym przeprowadzono weryfikację treści obu dokumentów z dotychczasowymi zapisami w Analizie Klinicznej (w rozdziale 8, poświęconym dodatkowej ocenie bezpieczeństwa).

Analizę Kliniczną uzupełniono ponadto o dane dotyczące epidemiologii populacji wnioskowanej, dawkowania produktu leczniczego Qarziba®, wyboru komparatorów oraz opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w Polsce w leczeniu podtrzymującym (choroby resztkowej) pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (w rozdziale 3, poświęconym schematowi PICO).

Model analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet oraz wszystkie raporty zostały zaktualizowane – uwzględniono:

- wysokość progu opłacalności na poziomie 139 953 PLN, określoną na podstawie wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2014–2016 (GUS, 31 października 2018 roku, M.P.2018.1054);
- najnowsze Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 maja 2019 roku (DZ. URZ. Min. Zdr. 2019.39);
- komunikat DGL NFZ z 25 marca 2019 roku dotyczący refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych w okresie od stycznia do grudnia 2018 roku (nie wykorzystano komunikatu dotyczącego stycznia 2019 roku, gdyż obejmuje on zbyt krótki okres sprawozdawczy – tylko jeden miesiąc; tylko dane z rocznych komunikatów podlegają weryfikacji przez NFZ).

## II. Analiza kliniczna (AKL)

### Uwaga 1. AOTMiT i dodatkowy komentarz AOTMiT

*Uwaga nr 1. do AKL: Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Definicja populacji docelowej jest niezgodna z kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego (kryteria selekcji nie uwzględniają między innymi subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym powtórnie leczonych dinutuksymabem).*

*Dodatkowy komentarz AOTMiT: W dołączonych do wniosku refundacyjnego analizach HTA nie uwzględniono subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym powtórnie leczonych dinutuksymabem. Powyższa subpopulacja nie została uwzględniona w badaniu klinicznym/ rejestracyjnym APN311-202/303, natomiast jest uwzględniona w kryteriach włączenia do uzgodnionego programu lekowego. Zdaniem Agencji analizy HTA powinny zostać przeprowadzone dla populacji zdefiniowanej zgodnie z kryteriami włączenia do uzgodnionego programu lekowego. W związku z powyższym, przedłożone analizy nie spełniają wymagań minimalnych dotyczących analizy klinicznej, ekonomicznej i wpływu na budżet w zakresie całości § 4, 5 i 6 Rozporządzenia.*

### Odpowiedź

[REDACTED]

Należy zaznaczyć, że aktualnie dinutuksymab beta (ch14.18/CHO; produkt leczniczy Qarziba®) jest jedynym dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka, natomiast poprzednia forma immunoterapii anti-GD2 (dinutuksymab, produkt leczniczy Unituxin®, ch14.18/SP2/0), została wycofana z rynku europejskiego na prośbę producenta w marcu 2017 r. z powodu krótko- i średnioterminowej niezdolności do dostarczenia Unituxinu® [1]. Ponadto wspomniany dinutuksymab produkowany był na linii mysich komórek szpiczaka SP2/0, co niosło ze sobą ryzyko przeniesienia mysich retrowirusów. Z uwagi na powyższe zagrożenie, do produkcji zaczęto wykorzystywać wolne od wirusów komórki jajnika chomika chińskiego (CHO), które zostały uznane za standard w produkcji rekombinowanych białek do badań klinicznych. Pomimo, że przeciwciała ch14.18 produkowane na linii SP2/0 (dinutuksymab) i CHO (dinutuksymab beta) mają takie same sekwencje aminokwasowe, to różnią się profilem glikozylacji, co może mieć znaczenie dla immunologicznych funkcji efektorowych przeciwciała oraz farmakokinetyki [2].

[REDACTED]

[REDACTED]

Źródła:

- [1] Unituxin® (Dinutuximab) – wycofanie z obrotu  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2017/04/WC500226557.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2017/04/WC500226557.pdf)
- [2] High Risk Neuroblastoma Study 1.7 of SIOP-EUROPE (SIOPEN), Protocol 2014.

**III. Analiza ekonomiczna**

**Uwaga 1. AOTMiT**

*Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT „analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (np. lata życia wolne od przeszczepu, lata życia wolne od progresji)”.*

**Odpowiedź**

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych pod postacią punktów końcowych innych niż QALY i LY zawiera Analiza kliniczna (w okresie badań klinicznych). W ramach analizy ekonomicznej zastosowano model który różnił się definicją efektów. W ramach części modelu dotyczącego krótkiego okresu od stosowania porównywanych technologii uwzględniono przeżycie pacjentów bez zdarzeń związanych z chorobą (progresji, nawrotu). Po 10-letnim okresie wśród chorych żyjących bez zdarzeń związanych z chorobą uwzględniono tzw. wyleczenie – u tych chorych założono brak możliwości nawrotu choroby. Taka konstrukcja modelu uniemożliwia wiarygodną prezentację dodatkowych punktów końcowych w zakresie efektów leczenia. Niemniej jednak model ekonomiczny oraz analizę podstawową rozszerzono o dodatkowy punkt końcowy określany jako „**Lata życia bez zdarzeń związanych z chorobą**”

**(progresji/nawrotu)**". Na uwagę zasługuje, że ten punkt końcowy cechuje się zmiennym charakterem w czasie. Oznacza odmienne punkty końcowe przed zakończeniem modelowania krótkoterminowego i po jego zakończeniu (po 10 roku analizy).

Przedstawiono również dichotomiczny punkt końcowy analizy ekonomicznej określający **odsetek pacjentów przeżywających długoterminowo**, tj. pacjentów przeżywających okres, w którym pacjent bez zdarzeń związanych z chorobą traktowany jest jako wyleczony.

### **Uwaga 2. AOTMiT**

*Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami, w szczególności ceny wnioskowanej technologii (§ 5. ust.2 pkt 7 Rozporządzenia).*

### **Odpowiedź**

Do niniejszego pisma dołączono skoroszyt MS Excel 2016 zawierający modele analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej.

### **Uwaga 3. AOTMiT**

*Analiza podstawowa nie zawiera zestawień i oszacowań o których mowa w § 5. ust.2 pkt 5, § 5. ust.2 pkt 6, § 5. ust.6 pkt 1, § 5. ust.6 pkt 2, § 5. ust.6 pkt 3 Rozporządzenia. W AKL nie przedstawiono RCT dowodzących przewagi technologii wnioskowanej nad refundowanymi komparatorami i jednocześnie nie przedstawiono „ceny progowej”, stanowiącej cenę, przy której koszt stosowania wnioskowanej technologii jest równy kosztowi stosowania refundowanego komparatora o najniższym CER.*

### **Odpowiedź**

W ramach analizy ekonomicznej nie przeprowadzono estymacji bezwzględnych współczynników kosztów-użyteczności, ponieważ:

- 1) nie istnieje aktualnie refundowana technologia opcjonalna (jako komparator uwzględniono schemat placebo polegający na podawaniu tej samej substancji czynnej co w grupie wnioskowanej technologii – historyczny komparator, aktualnie standardowym postępowaniem w Europie jest podawanie dinutuksymabu beta chorym z populacji wnioskowanej);
- 2) na etapie Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badania kliniczne dowodzące przewagi klinicznej wnioskowanej technologii nad historycznym komparatorem; w ramach porównania pośredniego (MAIC i/lub zestawienia wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii z historycznymi grupami pacjentów) oraz przy uwzględnieniu podobieństwa wnioskowanej technologii do dinutuksymabu (badanie Yu i wsp., 2010).

W ramach Analizy klinicznej zidentyfikowano randomizowane badanie kliniczne dotyczące stosowania analogicznej technologii jak wnioskowana (dinutuksymabu, produktu leczniczego Unituxin® obecnie niedostępnego w Europie) wśród pacjentów z analizowanej populacji – badanie Yu i wsp., 2010 (N

Engl J Med. 2010;363(14):1324-34). Badanie Yu i wsp., 2010 zostało wcześniej zakończone niż planowano (przy dojrzałości danych na poziomie 63%) ze względu na wysoki efekt dinutuksymabu i nieetyczną kontynuację realizacji opieki zgodnej z protokołem badania wśród chorych stosujących placebo. Zidentyfikowano również badanie randomizowane (jeden z etapów badania HR-NBL-1), które zostało zaplanowane w celu porównania dinutuksymabu beta podawanego z izotretynoiną względem stosowania samej izotretynoiny. Takie badanie miało być przeprowadzone zgodnie z opisem pierwotnej randomizacji. Niemniej jednak ten etap randomizacji nie został w pełni zrealizowany. Wyniki badania Yu i wsp., 2010 stanowiły podstawowy argument braku kontynuacji badania z grupą kontrolną dla wnioskowanej technologii. W sytuacji wysokiego prawdopodobieństwa uzyskania istotnej korzyści klinicznej ze stosowania dinutuksymabu beta (na poziomie co najmniej tego obserwowanego dla dinutuksymabu), podawanie samej izotretynoiny chorym z grupy kontrolnej byłoby nieetyczne. Z tego względu klinicyści odpowiedzialni za badanie kliniczne odstąpili od kontynuacji badania z grupą kontrolną nieuwzględniającą stosowania dinutuksymabu beta. Niemniej jednak kontynuowane po modyfikacji protokołu duże randomizowane badanie kliniczne HR-NBL-1 pozwoliło wykazać przewagę kliniczną wnioskowanej technologii nad komparatorem w ramach porównania pośredniego (MAIC i/lub zestawienia wyników zdrowotnych wnioskowanej technologii z historycznymi grupami pacjentów).

Niemniej jednak, z uwagi na zapotrzebowanie Agencji, wyniki analizy podstawowej oraz wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości (w tym PSA) zostały rozbudowane o punkty końcowe zdefiniowane w § 5 ust. 6 pkt 1 - 3 Rozporządzenia.

#### **Uwaga 4. AOTMiT**

*W jednokierunkowej analizie wrażliwości pominięto istotny parametr modelu. W ramach analizy wrażliwości nie testowano (§ 5 ust. 9 pkt 1 Rozporządzenia):*

- *horyzontu czasowego analizy ekonomicznej zgodnego z horyzontem badania klinicznego APN311-302/ APN311-202 odpowiednio dla populacji FL i R/R;*
- *rozliczenia kosztu IL-2 (Proleukin) w ramach procedury JGP P27.*

#### **Odpowiedź**

W ramach analizy ekonomicznej testowano horyzont czasowy na poziomie okresu krótkoterminowego modelowania (5 lub 10 lat; scenariusze DSA 03 i DSA 04). Wyniki scenariusza DSA 03 uwzględniającego 5-letni horyzont czasowy zbliżone są do wyników w okresie obserwacji badań klinicznych APN311-302 i APN311-202.

Zgodnie z najnowszymi wynikami badania APN311-302 (publikacja Ladenstein i wsp. 2018; Lancet Oncol. 2018;19(12):1617-1629) we wspomnianym badaniu obserwowano pacjentów do około 7 roku od randomizacji. Dostarczone wraz z modelem ekonomicznym dane Kaplan-Meier uczestników badania APN311-202 (arkusz „ObservedSurvivalFunctions”) świadczą, że okres obserwacji w ramach tego badania wynosił blisko 4 lata.

Na tej podstawie zaktualizowano scenariusz analizy wrażliwości DSA 04: w grupie chorych „FL” uwzględniono 7-letni horyzont czasowy, a w grupie „R/R” – horyzont 4-letni.

W ramach świadczenia JGP P27 w chwili obecnej możliwe jest rozliczenie zarówno pobytu pacjenta w szpitalu jak i kosztu zakupu IL-2 (Proleukin). Niemniej jednak analiza ekonomiczna zakłada realizację programu lekowego dla wnioskowanej technologii, obok której możliwe jest stosowanie IL-2. W sytuacji realizacji programu lekowego rozliczanie podawania leku w ramach świadczeń JGP może nie być zaakceptowane przez płatnika, o czym również informował ankietowany ekspert.

Niemniej jednak analizę wrażliwości rozbudowano o dodatkowy scenariusz (DSA 89 w przypadku pacjentów z grupy „FL” i DSA 90 w przypadku pacjentów z grupy „R/R”) w ramach którego:

- pominięto koszt zakupu IL-2 (Proleukin) w ramach świadczeń za zgodą płatnika (koszt zakupu leku równy 0 PLN);
- pominięto koszt dodatkowego pobytu pacjenta w związku z podawaniem IL-2 (Proleukin) w obrębie programu lekowego (świadczenia hospitalizacji w programie) – koszt w wysokości 2.704 PLN na cykl leczenia;
- w miejsce kosztu dodatkowego pobytu pacjenta w ramach programu uwzględniono koszt świadczenia JGP P27 (3.768 PLN).

Wyniki w/w scenariusza wskazały na niewielki wpływ tego założenia (zmiana w odniesieniu do analizy podstawowej nie przekraczała -1,5%). Na uwagę zasługuje, że koszt świadczenia P27 jest z wysokim prawdopodobieństwem niewystarczający do pokrycia kosztu zakupu IL-2 (Proleukin) stosowanej w ramach jednego cyklu leczenia (około 2,5 fiolek, każda w cenie 1.200-1.800 PLN) a z drugiej strony rozliczenie świadczenia JGP P27 tylko w zakresie podawania IL-2 (w sytuacji rozliczania kosztu zakupu IL-2 w ramach odrębnych świadczeń) może nie zostać zaakceptowane przez płatnika.

#### **Uwaga 5. AOTMiT**

*Nie przedstawiono wyników analizy wrażliwości dla wyników zestawienia kosztów i konsekwencji zdrowotnych (odrębnie) z wyszczególnieniem kosztów leków (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).*

#### **Odpowiedź**

Model analizy ekonomicznej (arkusze „DSA FL” i „DSA RR”) oraz raport z analizy ekonomicznej (rozdział 12.4.) zostały rozbudowane o dodatkowe punkty końcowe analizy prezentowane dla każdego ze scenariuszy analizy wrażliwości. Poza kosztem całkowitym w grupach, różnicą w koszcie całkowitym, liczbą QALY w grupach i ich różnicą, CER-ami, ICER-em oraz cenami progowymi przedstawiono dodatkowo najważniejsze składowe koszty całkowitego, tj. koszt dinutuksymabu beta (tylko w grupie badanej) oraz koszt isotreoniny i IL-2 (osobno w grupie badanej i grupie komparatora).



#### **IV. Analiza wpływu na budżet**

##### **Uwaga 1. i 2. AOTMiT**

1. Analiza podstawowa nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań, jak również przeprowadzenie kalkulacji i oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości (§ 6. ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia).

2. Analiza racjonalizacyjna nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, jak również przeprowadzenie kalkulacji wspomnianych oszacowań po modyfikacji dowolnej z wprowadzanych wartości oraz dowolnego z powiązań pomiędzy tymi wartościami (§ 7. ust. 1 pkt 4 Rozporządzenia).

##### **Odpowiedź**

Do niniejszego pisma dołączono skoroszyt MS Excel 2016 zawierający modele analizy ekonomicznej, analizy wpływu na budżet oraz analizy racjonalizacyjnej.

#### **V. Dodatkowe komentarze AOTMiT**

##### **Komentarz 1. AOTMiT**

Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie „nieścisłości” pomiędzy ChPL Qarziba a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

1) w wnioskowanym programie lekowym w kryteriach włączenia dla subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, nie zidentyfikowano zapisów odnoszących się do potrzeby stabilizacji choroby przed rozpoczęciem immunoterapii: „Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod”.

##### **Odpowiedź**

Zapis dotyczący konieczności stabilizacji choroby zawarty jest w programie lekowym już w tytule części B; tj. „B. Leczenie nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego. Do programu kwalifikowani będą pacjenci niezależnie od stopnia osiągniętej remisji (dopuszczalna jest obecność stabilnych zmian nowotworowych)” a dodatkowo zapis w punkcie 5. „brak progresji choroby w ocenie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią” wskazuje, że do leczenia dinutuksymabem beta będą kwalifikowani pacjenci w ustabilizowanym stanie klinicznym.

##### **Komentarz 2. AOTMiT**

Dodatkowo Agencja zwraca się z prośbą o wyjaśnienie „nieścisłości” pomiędzy ChPL Qarziba a kryteriami włączenia do wnioskowanego programu lekowego:

2) W wnioskowanym programie lekowym w kryteriach włączenia subpopulację pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym zawężono do pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem, natomiast w ChPL zawężono do pacjentów „(...) którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią”.

### **Odpowiedź**

Istotnie taki zapis znajduje się w podpunkcie A. programu lekowego, jednakże rodzaj wymaganej odpowiedzi na leczenie po terapii indukcyjnej u pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka jest sprecyzowany w sekcji A.1 – kryteriach włączenia, podpunkcie 3., zgodnie z którym niezbędne jest „uzyskanie minimum częściowej remisji miejsc przerzutów po zastosowaniu leczenia indukcyjnego zgodnie z aktualnym protokołem terapeutycznym u pacjentów, u których w kolejnym etapie leczenia przeprowadzono minimum jedną terapię mieloablacyjną wspomaganą przeszczepieniem macierzystych komórek krwiotwórczych”.

### **Komentarz 3. AOTMiT**

*Ponadto w wnioskowanym programie lekowym istnieją nieścisłości pomiędzy kolejnymi punktami kryteriów włączenia dla subpopulacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, w punkcie 3 jest mowa o pacjentach z progresją lub wznową choroby, natomiast w punkcie 5 jest wymieniony brak progresji choroby w ocenie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią, przy czym do kwalifikacji pacjenta należy spełnić wszystkie punkty łącznie.*

### **Odpowiedź**

Przytoczone przez Agencję zapisy w programie lekowym nie są sprzeczne, ponieważ „brak progresji choroby w ocenie bezpośrednio przed rozpoczęciem leczenia immunoterapią” odnosi się do konieczności ustabilizowania zmian chorobowych u pacjentów z opornym na leczenie lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (progresją lub wznową choroby), przed rozpoczęciem immunoterapii dinutuksymabem beta.