



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Qarziba (dinutuksymab beta)**  
w ramach programu lekowego „Leczenie  
dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym  
współczulnym (ICD 10: C47.9 – M9500/3)”  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.16.2019

Data ukończenia: 14.06.2019

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>COJEC</b>	Chemioterapia cyklofosfamidem, winkrystyną, cisplatiną, etopozydem, karboplatiną
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DSA</b>	deterministyczna analiza wrażliwości (ang. deterministic sensitivity analysis)
<b>EFS</b>	Przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FAS</b>	Analiza wyników w populacji pacjentów objętych pełną analizą (ang. <i>Full analysis set</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FL</b>	Populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w pierwszej linii (ang. first-line patient population)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>G-CSF</b>	Czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. Granulocyte colony-stimulating factor)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IL-2</b>	Interleukina-2
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MAIC</b>	Adiustowane porównanie pośrednie poprzez dopasowanie charakterystyk (ang. Matched Adjusted Indirect Comparison)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MIBG</b>	3-Jodobenzylguanidyna, jako radiofarmaceutyk znakowany jodem-123 a bo jodem-131 stosowana jest w diagnostyce różnych typów guzów neuroendokrynych i nerwiaków zarodkowych (ang. Metaiodobenzylguanidine)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NBL</b>	nerwiak zarodkowy (ang. neuroblastoma)
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSA</b>	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. Probabilistic Sensitivity Analysis)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>QALYG</b>	Dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years gained)
<b>R/R</b>	Populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NBL (ang. <i>Relapsed or Refractory patient population</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SOC</b>	Opieka standardowa (tutaj: stosowanie kwasu 13-cis-retinowego, leczenia wspomagającego i procedur diagnostycznych (ang. <i>Standard-of-Care</i> ))
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	16
3.2. Problem zdrowotny .....	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	22
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	23
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	23
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	27
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	30
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>31</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	39
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	41
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	42
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	42
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	42
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	48
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	51
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	51

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	51
4.3.	Komentarz Agencji .....	53
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>56</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	56
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	56
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	62
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	62
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	64
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	66
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	68
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	70
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	70
5.4.	Komentarz Agencji .....	70
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>72</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	72
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	72
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	73
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	77
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	79
6.4.	Komentarz Agencji .....	79
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>80</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>81</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>82</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>84</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>85</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>90</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>91</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>92</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>93</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 09.04.2019  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.3446.2018.19.NB

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Qarziba (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736
  - Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

EUSA Pharma (UK) Limited

Breakspear Park,

Breakspear Way Hemel Hempstead,

HP2 4TZ

Wielka Brytania

---

Wnioskodawca

EUSA Pharma (UK) Limited

Breakspear Park,

Breakspear Way Hemel Hempstead,

HP2 4TZ

Wielka Brytania

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 09.04.2019, znak PLR.4600.3446.2018.19.NB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Qarziba (dinutuksymab beta)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 08.05.2019, znak OT.4331.16.2019.TI.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 30.05.2019 pismem z dnia 29.05.2019.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego (APD). Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. [REDACTED] Kraków, czerwiec 2018.
- Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań. Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Wersja 1.0, [REDACTED] Kraków, maj 2019.
- Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED] Wersja 1.2. Kraków, maj 2019.
- Analiza wpływu na budżet. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED] Wersja 1.2. Kraków, maj 2019.
- Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED] Wersja 1.1. Kraków, maj 2019
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Qarziba. Kraków, maj 2019

Zgodność analiz wnioskodawcy z wymaganiami minimalnymi oceniono w rozdz. 12.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Qarziba wcześniejsze nazwy Dinutuximab beta EUSA i Dinutuximab beta Apeiron (dinutuksymab beta), 4,5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Dinutuksymab beta jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego - CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA
<b>Kod ATC</b>	Kod ATC: L01XC, Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne
<b>Substancja czynna</b>	Dinutuksymab beta
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Qarziba stosowany jest wyłącznie w warunkach szpitalnych i musi być podawany pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w stosowaniu terapii onkologicznych. Produkt leczniczy musi być podawany przez profesjonalny personel medyczny przygotowany do odpowiedniego postępowania w przypadku ciężkich reakcji alergicznych, w tym anafilaksji, w środowisku zapewniającym natychmiastowy, pełny dostęp do środków resuscytacji.</p> <p>Leczenie produktem Qarziba obejmuje 5 kolejnych cykli, z których każdy trwa 35 dni. Indywidualną dawkę określa się na podstawie powierzchni ciała (pc.). Dawka całkowita na cykl leczenia powinna wynosić 100 mg/m<sup>2</sup> pc.</p> <p>Lek można podawać na dwa sposoby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ciągła infuzja przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m<sup>2</sup> pc. lub</li> <li><input type="checkbox"/> pięć infuzji podawanych codziennie przez 8 godzin w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc., w ciągu 5 pierwszych dni każdego cyklu.</li> </ul> <p>W przypadku stosowania produktu leczniczego Qarziba w skojarzeniu z IL-2, należy ją podawać w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 6×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> pc./dobę, przez 2 okresy trwające 5 kolejnych dni, co daje całkowitą dawkę wynoszącą 60×10<sup>6</sup> IU/m<sup>2</sup> pc. na cykl leczenia. Pierwszy trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć 7 dni przed pierwszą infuzją dinutuksymabu beta, a drugi trwający 5-dni cykl powinien się rozpocząć jednocześnie z infuzją dinutuksymabu beta (dni 1. do 5. każdego cyklu leczenia dinutuksymabem beta).</p> <p>Przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia należy dokonać oceny poniższych parametrów klinicznych i opóźnić leczenie do czasu uzyskania podanych wartości:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pulsoksymetria &gt; 94% podczas oddychania powietrzem atmosferycznym</li> <li><input type="checkbox"/> odpowiednia czynność szpiku kostnego: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ≥ 500/μl, liczba płytek krwi ≥ 20 000/μl, hemoglobina &gt; 8,0 g/dl</li> <li><input type="checkbox"/> odpowiednia czynność wątroby: aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT)/ aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) &lt;5 razy górna granicy normy (GGN)</li> <li><input type="checkbox"/> odpowiednia czynność nerek: klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR) &gt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>pc.</li> </ul>
<b>Droga podania</b>	infuzja
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Dinutuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego.

Źródło: ChPL Qarziba (dostęp: 30.04.2019)

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 maja 2017 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: -	
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania*</b>	Qarziba 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. Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod. U pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, Qarziba należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).	
<b>Status leku sierocego</b>	Tak, w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania	
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny przedłoży pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.  Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:	
	<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
	Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa po wprowadzeniu leku do obrotu (PASS): w celu zebrania danych na temat bólu i jego leczenia, wpływu na obwodowy i ośrodkowy układ nerwowy, w tym zaburzeń widzenia, długoterminowego bezpieczeństwa i długotrwałej skuteczności, podmiot odpowiedzialny powinien przedstawić wyniki badań w oparciu o dane pochodzące z rejestru pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka.	Należy przedstawiać roczne sprawozdania
	W celu lepszego określenia dawkowania u dzieci we wszystkich przedziałach wiekowych oraz wpływu ludzkich przeciwciał chimerycznych na postęp choroby, skuteczność i bezpieczeństwo, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki oceny próbek osocza krwi pobranych od pacjentów w badaniach APN311-202v1-2-3 i APN311-304, zgodnie z ustalonym protokołem.	31 grudzień 2019 r.
	W celu oceny uzupełniającego wpływu interleukiny 2 u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym, podmiot odpowiedzialny przedstawi wyniki badania APN311-202v3.	31 grudzień 2021 r.
W celu oceny wpływu dinutuksymabu na przeżycie długoterminowe, podmiot odpowiedzialny przedstawi przynajmniej 5-letnie dane dotyczące pacjentów biorących udział w badaniach APN311-202 i APN311-302.	31 grudzień 2021 r.	

Źródło: ChPL Qarziba (dostęp: 30.04.2019)

#### Dodatkowe informacje rejestracyjne:

Lek Qarziba został warunkowo dopuszczony do obrotu i znajduje się pod dodatkowym nadzorem organu rejestrującego (opatrzony jest symbolem czarnego trójkąta). Oznacza to, że powinny pojawić się większe ilości danych dotyczących leku, do których przedłożenia zobowiązano firmę wprowadzającą ten lek do obrotu.

W dniu 8 listopada 2012 r. Komisja Europejska przyznała status leku sierocego "symbol O" – „orphan designation” na chimeryczne przeciwciało monoklonalne przeciwko GD2 (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego.

Podczas rejestracji produktu leczniczego Qarziba wystąpiły "wyjątkowe okoliczności" "symbol E" – „exceptional circumstances”, dotyczące zatwierdzenia tego leku. Wnioskodawca nie był w stanie dostarczyć pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, dla którego wnioskuje się o zezwolenie, ze względu na rzadkość występowania danego stanu chorobowego, ograniczoną wiedzę naukową w danym obszarze, względy etyczne związane z gromadzeniem takich danych.

Informacje z ChPL z Rozdziału „5.1 Właściwości farmakodynamiczne” -> „Dzieci i młodzież”

„Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Qarziba w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nerwiakiem zarodkowym (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2)”.

„Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”.

„Oznacza to, że ze względów etycznych nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana”.

Informacje z ChPL z Rozdziału „4.2 Dawkowanie i sposób podawania” -> „Dzieci i młodzież”

„Dotychczas nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Qarziba u dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy. Dane nie są dostępne”.

Dodatkowo w 2015 r. został zarejestrowany produkt leczniczy Unituxin (dinutuksymab) we wskazaniu: „Leczenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku od 12 miesięcy do 17 lat, których wcześniej leczono za pomocą chemioterapii indukcyjnej z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapii mieloablacyjnej oraz autologicznym przeszczepem komórek macierzystych (ASCT). Podawany jest w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), interleukiną-2 (IL-2) oraz izotretynoiną.”

Jednak w 2017 r. z inicjatywy podmiotu odpowiedzialnego został on wycofany z obrotu z powodu braku możliwości dostarczenia wystarczającej do zaspokojenia potrzeb rynku ilości produktu leczniczego.

Unituxin (dinutuksymab) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w hodowli mysich komórek szpiczakowych (Sp2/0) w technologii rekombinacji DNA, natomiast Dinutuksymab beta EUSA (dinutuksymab beta) jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, wytwarzanym w hodowli komórek ssaków (jajnika chomika chińskiego - CHO) z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat wcześniejszych ocen produktu substancji czynnej dinutuksymab beta we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>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</b></p>	<p>„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.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji</u></p> <p>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 Dinutuximab beta EUSA na jednego pacjenta jest bardzo wysoki, nieadekwatny, zdaniem Rady, do uzyskiwanego efektu zdrowotnego.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Opinia nr 5/2018 z dnia 16 marca 2018 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Dinutuximabu beta EUSA (...)w ramach ratunkowego dostępu do technologii</b></p>	<p>Agencji 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.</p> <p><u>Uzasadnienie opinii</u></p> <p>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, u których wykorzystano wszystkie dostępne opcje terapeutyczne lub istnieją przeciwwskazania do zastosowania alternatywnych metod leczenia.</p> <p>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 APN311-303 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 dinutuksymabu beta pod względem całkowitego przeżycia (OS ok. 2-krotnie wyższe). Zaktualizowane wyniki badania rejestracyjnego przedstawiono w abstrakcie konferencyjnym Lode 2016. Wykazują one, że dla 5-letniego okresu obserwacji OS wyniósł 56,4%, natomiast w przypadku PFS odnotowano wyniki 29,1%.</p> <p>Powyzsze wyniki wskazują na możliwą skuteczność leku, jednakże w celu pełnej oceny potrzebne są badania wyższej jakości.</p> <p>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.</p> <p>Wytyczne kliniczne, w leczeniu nerwiaka zarodkowego u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu choroby, u których stwierdzono minimalną chorobę resztkową pomimo stosowania wcześniejszej chemioterapii, terapii meloablacyjnej oraz przeszczepienia komórek macierzystych rekomendują przeciwciała monoklonalne anty-GD2, do których należy oceniana technologia. Przy czym ty ko polskie wytyczne wymieniają oceniana technologię, tj. ch14.18/CHO (dinutuksymab beta) jakoopcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>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.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

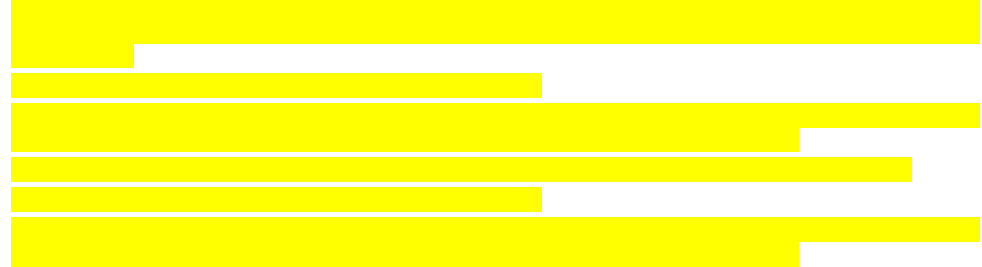
#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	brak

3.1.2.2. **Wnioskowane wskazanie**

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Zgodnie z kryteriami włączenia do programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Uzgodniony projekt programu lekowego „LECZENIE DINUTUKSYMABEM BETA PACJENTÓW Z NERWIAKIEM ZARODKOWYM WSPÓŁCZULNYM (ICD-10 C47.9 -M9500/3)”
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	

<p><b>Kryteria wykluczające udział w programie</b></p>	<p>[Redacted content]</p>
--	---------------------------



<b>Kryteria zakończenia udziału w programie</b>	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją populacji pacjentów pediatrycznych (>12 miesięcy w momencie rozpoznania) z:

- noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem i
- nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym

w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”.

Istnieją różnice pomiędzy wskazaniem rejestracyjnym a populacją wynikającą z kryteriów włączenia do programu lekowego:

**Tabela 6.** Różnice pomiędzy wskazaniem rejestracyjnym a populacją wynikającą z kryteriów włączenia do programu lekowego

Populacja	ChPL Qarziba	Kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego (wybrane)	Uwagi
Noworozpoznany nerwiak zarodkowy współczulny	Nerwiak zarodkowy 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	[Redacted]	Przy rozpoznaniu program odwołuje się do międzynarodowych kryteriów International Neuroblastoma Staging System (INSS), w przypadku ChPL brak takiego odwołania; ChPL nie zawęży populacji do pacjentów z amplifikacją MYCN



Nawrotowy lub oporny na leczenie nerwiak zarodkowy współczulny	Nawrotowy lub oporny 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.		<p>Przy rozpoznaniu program odwołuje się do międzynarodowych kryteriów International Neuroblastoma Staging System (INSS), w przypadku ChPL brak takiego odwołania;</p> <p>Należy podkreślić że kryteria włączenia do badań rejestracyjnych APN311-302 i APN311-202 uwzględniały kwalifikację zgodnie z INSS;</p> <p>W kryteriach włączenia brak odniesienia do obecności w wywiadzie choroby resztkowej;</p>

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, włączenie do nowej grupy limitowej oraz poziom odpłatności są zgodne z zapisami ustawy refundacyjnej.

Dodatkowo poniżej zestawiono kryteria włączenia projektu programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)” z kryteriami włączenia do dwóch głównych badań prezentowanych w analizie klinicznej wnioskodawcy APN311-302 i APN311-202.

**Tabela 7.** Zestawienie kryteriów włączenia w projekcie programu lekowego (dla subpopulacji noworozpoznany nerwiak zarodkowy współczulny (NBL) wysokiego ryzyka) z kryteriami włączenia w badaniu APN311-302

Kryteria włączenia do projektu programu lekowego	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-302
	Potwierdzona diagnoza nerwiaka zarodkowego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami International Neuroblastoma Staging System (INSS).
	Stwierdzenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka definiowane jako jedno z poniższych: -stopień 2,3,4 i 4S wg. INSS z amplifikacją MYCN i wiek <21 lat lub -stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku ≥ 12 miesięcy w momencie diagnozy*.
	Pacjenci po terapii indukcyjnej (protokół COJEC lub zmodyfikowana terapia N7), u których wystąpiła całkowita lub częściowa remisja byli kwalifikowani do terapii konsolidacyjnej (terapia mieloablacyjna i przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych).
	Pacjenci w wieku do 21 roku życia**
	Brak progresji choroby oraz objawów toksyczności po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych.
	Stabilna liczba białych krwinek powyżej 2x10 <sup>9</sup> /l (lub stabilna liczba neutrofilów powyżej 0,5x10 <sup>9</sup> /l) w dwóch pobraniach, 48 godzin po zaprzestaniu przyjmowania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów.
	Pisemna zgoda na udział w badaniu.
	Brak informacji w badaniu.

[REDACTED]	Brak informacji w badaniu.
[REDACTED]	Negatywny wynik testów ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią.

\*Na etapie randomizacji do fazy badania obejmującej immunoterapię dinutuksymabem beta z badania wykluczano pacjentów w wieku 12-18 miesięcy w momencie diagnozy, z nerwiakiem zarodkowym współczulnym w stadium 4, bez amplifikacji MYCN oraz segmentowych zmian chromosomalnych; \*\*ostatecznie do badania włączono >97% pacjentów w wieku >12 miesiąca życia.

**Tabela 8.** Zestawienie kryteriów włączenia w projekcie programu lekowego (dla subpopulacji nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego) z kryteriami włączenia do badania APN311-202

Kryteria włączenia w ramach programu lekowego dla dinutuksymabu beta	Kryteria włączenia w ramach badania APN311-202
[REDACTED]	Pacjenci z zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym zgodnie z kryteriami INSS.
[REDACTED]	Pacjenci w wieku 1-21 lat.
[REDACTED]	Pacjenci spełniający jedno z poniższych kryteriów: pacjenci z nerwiakiem zarodkowym 4 stopnia, którzy brali udział w badaniu APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEX) z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym po 2 lub więcej liniach leczenia lub pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do etapu badania APN311-302, w którym stosowano dinutuksymab beta z powodu zbyt dużego odstępu czasu od wysokodawkowej chemioterapii do rozpoczęcia immunoterapii lub pacjenci którzy otrzymywali standardową wysokodawkową pierwszą linię leczenia (inną niż w ramach badania APN311-302) składającą się z intensyfikowanej fazy indukcyjnej, wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia komórek macierzystych, pacjenci z leczoną i odpowiadającą na terapię nawrotową postacią choroby (pierwotnie nerwiak zarodkowy 4 stopnia), bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, pacjenci z leczoną i odpowiadającą na leczenie nawrotową, rozsianą postacią nerwiaka zarodkowego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania.
[REDACTED]	Wyrażenie zgody na założenie centralnego dostępu żylnego (jeśli jeszcze nie został założony).
[REDACTED]	Pacjenci z progresją choroby byli wykluczani z badania.
[REDACTED]	Pacjenci z adekwatną funkcją wątroby definiowaną jako poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej <5 razy powyżej normy oraz całkowitą bilirubiną <1,0 mg/dl. Pacjenci z adekwatną funkcją nerek definiowaną jako poziom kreatyniny w surowicy <1,5 mg/dl lub klirens kreatyniny lub wskaźnik filtracji kłębuszkowej >60 ml/minutę/1,73m <sup>2</sup> .
[REDACTED]	Negatywny wynik testów na obecność wirusa nabytego niedoboru odporności (HIV) oraz wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV).
[REDACTED]	Pisemna zgoda na udział w badaniu.
[REDACTED]	Pacjenci wcześniej leczeni dinutuksymabem lub dinutuksymabem beta byli wykluczani z badania, stąd brak możliwości wystąpienia neutralizujących przeciwciał HACA.
[REDACTED]	Negatywny wynik testu ciąży u kobiet w wieku rozrodczym oraz stosowanie skutecznych metod antykoncepcji przez pacjentów w wieku rozrodczym, przerwanie karmienia piersią.

[REDACTED]

## 3.2. Problem zdrowotny

ICD-10: C47.9

### Nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma, NBL)

*Neuroblastoma* jest złośliwym nowotworem, który objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. Nowotwór może rozwijać się wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Objawy neuroblastomy różnią się ze względu na lokalizację guza. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60-80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2-5%), miednica (2-5%). [KRN]

### Epidemiologia

Jest to jeden z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego i stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Dotyczy przede wszystkim małych dzieci, średni wiek, w którym stawiane jest rozpoznanie, wynosi 2 lata, 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia, a więc u niemowląt. Rocznie stwierdza się 6-11 zachorowań na 1 mln dzieci w wieku 0-15 lat, 50% guzów występuje przed 2 r.ż., a 90% przed 5 r.ż. W Polsce rozpoznaje się rocznie około 60-70 nowych zachorowań. [KRN, Chybicka 2008]

### Etiologia i patogenez

Nerwiak zarodkowy współczulny jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego.

Nerwiak zarodkowy współczulny może się rozwijać wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%), miednica (2–5%). U 90% pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów katecholamin w moczu, a 60–70% przypadków rozpoznaje się w IV stopniu zaawansowania.

Dotychczas nie poznano przyczyny NBL. Wyróżnia się postać dziedziczną i sporadyczną. Nerwiak zarodkowy współczulny nie występuje częściej u dzieci z wadami wrodzonymi, zespołami niedoborów immunologicznych czy zaburzeniami chromosomalnymi. Jednak chorobie tej mogą towarzyszyć: *neurofibromatosis*, choroba Hirschsprunga, wrodzony zespół hipowentylacji, heterochromia i uszkodzenie płodu przez hydantoinę lub alkohol. [Chybicka 2008]

### Obraz kliniczny

Manifestacja kliniczna jest zróżnicowana w związku z wyjściową lokalizacją guza złośliwego oraz z funkcją neuroendokrynną guza. U wielu dzieci występują objawy ogólnoustrojowe, takie jak: gorączka, utrata masy ciała, drażliwość, bóle brzucha, zmęczenie. Badanie przedmiotowe może ujawnić obecność twardej nieprzesuwalnej względem podłoża tkanki nieregularnego kształtu, która przekracza linię pośrodkową ciała. Guz zlokalizowany w śródpiersiu tylnym zwykle przebiega bezobjawowo. Nerwiakowi zarodkowemu szyjnemu mogą towarzyszyć zespół Hornera (jednostronne opadnięcie powieki) lub różnobarwność tęczówek. W przypadku guzów położonych przyrdzeniowo mogą występować porażenie, niedowład oraz zaburzenia funkcji jelit i pęcherza moczowego.

Miejscem powstawania przerzutów są najczęściej kości, szpik kostny, węzły chłonne, wątroba i tkanka podskórna. Nerwiak zarodkowy ma skłonność do powstawania przerzutów w czaszce, w szczególności w obrębie kości klinowej lub tkanki pozagałkowej.

Nerwiak zarodkowy może też przebiegać z nietypową manifestacją paraneoplastyczną. Możliwe, że najbardziej uderzającym przykładem jest opsoklonia-mioklonia. Zjawisko to charakteryzuje się występowaniem gwałtownych i chaotycznych ruchów gałek ocznych, zrywań mięśniowych w obrębie kończyn i tułowia, ataksji i zaburzeń zachowania.

U 60% dzieci z nerwiakiem zarodkowym występuje niedokrwistość. Wydalanie katecholamin z moczem jest zwiększone u co najmniej 90% pacjentów w chwili rozpoznania. [Hay 2011]

**Tabela 9. Objawy kliniczne a lokalizacja guza pierwotnego**

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
Szyja	Wyczuwalny guz, objaw Hornera
Oczodół i gałka oczna	Wytrzeszcz gałki ocznej, guz okolicy nadoczołowej, obrzęk powiek, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, krwawienia do siatkówki, zez, krwiaki okularowe

Lokalizacja guza pierwotnego	Objawy kliniczne
Klatka piersiowa	Guzy górnej części klatki piersiowej: duszność, kaszel, stridor, ból w klatce piersiowej, zaburzenia połykania, obrzęk szyi (ucisk na naczynia). Guzy tylnej części klatki piersiowej najczęściej rozwijają się bezobjawowo
Jama brzuszna	Brak łaknienia, wymioty, pogarszający się stan odżywienia, ból brzucha, stwierdzany palpacyjnie guz (twardy, nieruchomy) z objawami ogólnymi lub bez nich
Miednica	Zaparcia, niepokój w czasie oddawania moczu, zastój moczu, masa guza wyczuwalna w badaniu <i>per rectum</i>
Okolice przykręgosłupowa	Zlokalizowany ból pleców, utykanie, osłabienie kończyn dolnych, zmniejszenie napięcia mięśniowego, zanik mięśni, osłabienie lub wzmoczenie odruchów, porażenie kończyn, skolioza, zaburzenie funkcji pęcherza moczowego i zwieracza odbytu

Źródło: Chybicka 2008

### Klasyfikacja

Stopień zaawansowania należy ocenić według dwóch systemów, Międzynarodowej Grupy ds. Oceny Grup Ryzyka w NBL (INRGSS, *International Neuroblastoma Risk Group Stage System*) i Międzynarodowej Klasyfikacji Oceny Stopnia Zaawansowania Neuroblastoma (INSS *International Neuroblastoma Staging System*). Definicje stopni zaawansowania według INRGSS przedstawiono w Tabeli 10, a wg INSS w Tabeli 11.

**Tabela 10. System ustalenia stopnia zaawansowania zwojaka nerwowego współczulnego według Międzynarodowej Oceny Grup Ryzyka (INRGSS, *International Neuroblastoma Risk Group Staging System*)**

Stopień zaawansowania wg INRGSS	Definicja
L1	Guz zlokalizowany, bez obecności IDRF. Guz musi być ograniczony do jednej okolicy ciała: szyi, klatki piersiowej, jamy brzusznej lub miednicy. Izolowane szerzenie się guza do kanału kręgowego nie zmienia stopnia zaawansowania, o ile nie spełnia kryteriów IDFR
L2	Guz zlokalizowany, z obecnością $\geq 1$ IDFR. Guz może szerzyć się do przyległej okolicy po tej samej stronie linii środkowej (np. lewostronny guz jamy brzusznej z lewostronnym guzem klatki piersiowej). Natomiast jeżeli guz występuje w przyległych regionach, ale po przeciwnej stronie linii środkowej, powinien być definiowany jako choroba rozsiana
M	Obecność zmian rozsianych (tzn. przerzutów, zmian bez ciągłości z guzem pierwotnym), z wyjątkiem zdefiniowanych jako stopień MS. Zajęcie odległych (nieregionalnych) węzłów chłonnych jest uznane jako przerzut, ale w przypadku guza zajmującego jamę brzuszną zajęcie węzłów chłonnych śródpiersia bądź węzłów chłonnych miednicy lub pachwinowych jest traktowane jako choroba regionalna. Wodobrzusze i wysięk do opłucnej, nawet jeżeli obecne są w płynie komórki nowotworowe, nie są traktowane jako przerzuty, chyba że nie stanowią ciągłości z guzem pierwotnym
MS	Obecność przerzutów odległych u dzieci $< 18$ . miesiąca życia z przerzutami ograniczonymi do skóry, wątroby i/lub szpiku kostnego. W badaniu cytologicznym lub histopatologicznym szpiku kostnego komórki nowotworowe nie powinny stanowić $>10\%$ wszystkich komórek jednojądrzastych. W scyntygrafii z użyciem MIBG nie może być stwierdzony zwiększony wychwyty zarówno w kościach, jak i w szpiku kostnym. Guz pierwotny może być zdefiniowany jako L1 lub L2; nie ma wymogu dotyczącego nieprzekraczania linii środkowej

Pacjenci z wieloogniskową postacią NBL powinni być zakwalifikowani zgodnie z wymienionymi kryteriami dla największej zmiany.  
 Uwagi do zmian szerzących się na więcej niż jeden region: jeżeli są zlokalizowane po tej samej stronie (np. lewa część jamy brzusznej i lewa część klatki piersiowej), to traktuje się to jako chorobę zlokalizowaną (ale zawsze L2, nie L1), a jeżeli są po przeciwnych stronach — jako przerzut.

IDRF (image defined risk factor) — czynniki ryzyka w badaniach obrazowych; MIBG metajodobenzylguanidyna

Źródło: PTOK 2011

**Tabela 11. Międzynarodowy system klasyfikacji neuroblastoma (INSS, *International Neuroblastoma Staging System*)**

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
1	Guz zlokalizowany, całkowicie usunięty, z obecnością resztkowego guza w badaniu mikroskopowym lub bez niego; reprezentatywne, nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie guza w badaniu mikroskopowym bez cech <i>neuroblastoma</i> (węzły chłonne przylegające do guza pierwotnego i wraz z nim usunięte mogą być zajęte)
2A	Guz zlokalizowany, niekompletnie usunięty; reprezentatywne nieprzylegające węzły chłonne po tej samej stronie mikroskopowo bez zmian

Stopień zaawansowania	Charakterystyka
2B	Guz zlokalizowany, całkowicie lub niecałkowicie usunięty, z mikroskopowo zajętejmi węzłami chłonnymi nieprzylegającymi do ogniska pierwotnego. Powiększone węzły chłonne po przeciwnej stronie muszą być mikroskopowo ujemne
3	Nieoperacyjny guz jednostronny przekraczający linię środkową z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych lub bez ich zajęcia albo zlokalizowany guz jednostronny z zajęciem węzłów chłonnych po stronie przeciwnej bądź guz w linii środkowej
4	Każdy guz pierwotny z rozsiewem do odległych węzłów chłonnych, kości, szpiku kostnego, wątroby i/lub innych narządów (z wyjątkiem zmian zdefiniowanych jako stadium 4S)
4S	Zlokalizowany guz pierwotny (jak w definicji dla stadiów 1, 2A lub 2B) z rozsiewem do wątroby, skóry i/lub nieznacznym rozsiewem do szpiku kostnego, u dzieci < 1. rż.

Źródło: PTOK 2011

## Leczenie i cele leczenia

### Leczenie noworodków i niemowląt

W przypadku bezobjawowego guza nadnercza, stwierdzonego prenatalnie lub u niemowlęcia do 90. dnia życia zaleca się postępowanie ograniczone do obserwacji uwzględniającej również kontrolne badania obrazowe i biochemiczne. W razie wystąpienia niepokojących objawów (np. wzrost objętości guza, wzrost stężenia katecholamin) należy guz usunąć. Jeżeli guz utrzymuje się po ukończeniu 2. roku życia, również rekomenduje się leczenie chirurgiczne.

Nieliczne guzy odrastają po chirurgicznym usunięciu, ale mogą być wtedy skutecznie leczone z zastosowaniem chemioterapii. W przypadkach nieoperacyjnego guza zaleca się chemioterapię i następnie wykonuje się resekcję guza, a potem ewentualnie kontynuuje się tę samą chemioterapię. Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadza się po drugim cyklu.

### Leczenie dzieci powyżej 1. roku życia

W grupie niskiego oraz pośredniego ryzyka, jeżeli guz jest operacyjny i nie stwierdzono zaburzeń genetycznych, można po całkowitym usunięciu guza zakończyć leczenie, a chemioterapię wprowadzić w razie wznowy choroby.

W grupie pacjentów z guzem nieoperacyjnym lub grupie wysokiego ryzyka stosuje się protokoły łączące chemioterapię, radioterapię, leczenie chirurgiczne oraz procedurę przeszczepienia szpiku.

W leczeniu nerwiaka zarodkowego współczulnego stosuje się standardową wielolekową chemioterapię, zabieg chirurgiczny, chemioterapię mieloablacyjną oraz autologiczne przeszczepienie macierzystych komórek krwiotwórczych, radioterapię, a także leczenie tzw. choroby resztkowej. [KRN]

Do grupy nerwiaków zarodkowych współczulnych o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci > 1 r.ż. gdy występuje:

- rozsiana choroba (4. stopień INSS),
- stopień 2. lub 3. INSS z amplifikacją protoonkogenu N-Myc.

Zalecany protokół leczenia dzieci z nerwiakiem wysokiego ryzyka składa się z kilku etapów: krótko trwającej intensywnej chemioterapii indukcyjnej, pobrania macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej, próby całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych SCT, a potem napromienianiu miejsca, w którym był zlokalizowany guz pierwotny, a następnie przeprowadzenia tzw. choroby resztkowej izotretynoiną (może być w połączeniu z immunoterapią). [Chybicka 2008]

## Rokowanie

Zarówno pierwotna lokalizacja guza w obrębie głowy i szyi, jak i jego występowanie 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 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 wyleczenia. Wyleczalność niemowląt w 1., 2. i 3. stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu N-Myc jest wyższa niż 90%, u dzieci starszych wynosi ok 70%. Rokowanie w grupie wysokiego ryzyka jest nadal niepomyślne. Tylko ok 1/3 dzieci z tej grupy uzyskuje długie przeżycie. [KRN]

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Pismem z dnia 22.05.2019 r. znak DGL.4450.130.2019 2019.28659.PD Agencja otrzymała od NFZ dane z lat ubiegłych dotyczące pacjentów z rozpoznaniem wg ICD – 10: C47.9. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: C47.9 określone u pacjentów jako główne bądź współistniejące w latach 2012 – 2018**

Rok sprawozdawczy	ICD -10: C47.9	
	główne	główne / współistniejące
2012	154	196
2013	128	171
2014	165	206
2015	159	206
2016	188	220
2017	199	223
2018	183	223

Dodatkowo z przekazanych informacji od NFZ wynika, że od 2018 r. na leczenie lekiem Qarziba w ramach RDTL wydano 16 zgód, z czego 3 stanowiły kontynuację leczenia. W 2018 roku wydano 9 zgód, natomiast w 2019 roku wydano 7. Wszystkie wnioski pochodzą z Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie.

Poniżej zestawiono oszacowania ekspertów na temat liczebności populacji objętej niniejszym wnioskiem.

**Tabela 13. Liczebność wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej	Prof. dr hab. n. med. Walentyna Balwierz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii i hematologii dziecięcej
Obecna liczba chorych w Polsce	-	„60-70 nowych rocznie”	„Okolo 800 (0,5-18 lat)”
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	„Ok 60-65 dzieci/ rocznie”	„60-70”	„70”
Odsetek osób, u których oceniania technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	„5-6 dzieci/ rocznie”	„Okolo 50%”	„30%”



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- bazy bibliograficzne MEDLINE (PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
  - National Institute for Health and Care Excellence, (NICE; <https://www.nice.org.uk/>);
  - Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (SIGN; <http://www.sign.ac.uk/>);
  - National Guideline Clearinghouse, (NGC; <https://www.guideline.gov/>);
  - National Health and Medical Research Council (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/>);
  - Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>);
  - Guidelines International Network, (GIN; <http://www.g-i-n.net/>);
  - Agency for Healthcare Research and Quality, (AHRQ; <https://www.ahrq.gov/>);
- internetowe strony wybranych organizacji i towarzystw medycznych:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
  - Polska Unia Onkologii (PUO) <http://www.puo.pl/>
  - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/>
  - National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org/>
  - American Society of Clinical Oncology (ASCO) <https://www.asco.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 14.05.2018. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 5 publikacji opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u dzieci:

- **PTOK 2011** – *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*.
- **SIOP/PODC 2015** - *Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC) committee of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP)*.
- **ACR 2016** - *American Cancer Society*.
- **NCI 2017** - National Cancer Institute, Neuroblastoma Treatment – Health Professional Version 2017.
- **CCLG 2017** - The Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group (SIG).

Przeciwciała monoklonalne anti-GD2 do których należy dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem all-trans-retinowym lub interleukiną 2 rekomendowane są 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. Podawanie interleukiny w schemacie z dinutuksymabem beta i z kwasem all-trans-retinowym nie jest rekomendowane przez CCLG 2017.

W przypadku pacjentów z nawrotowym i opornym nerwiakiem zarodkowym nie ma jednego ustalonego schematu postępowania. Rekomendacje polskie i międzynarodowe (PTOK 2011, SIOP/PODC 2015) wymieniają w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, CTH z użyciem temodalu i irinotekanu, jedynie rekomendacje amerykańskie (NCI 2017) jako opcję w przypadku nawrotowego

nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka wymieniają chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią - (temozolomid w skojarzeniu z irinotekaniem i dinutuksymabem).

Spośród 5 odnalezionych publikacji, tylko polskie wytyczne jednoznacznie wskazują na ocenianą technologię, tj. ch14.18/CHO (dinutuksymab beta). Natomiast pozostałe rekomendacje wymieniają dinutuksymab (ACR 2016, NCI 2017) lub anty-GD2 (SIOP 2015, CCLG 2017), nie precyzując rodzaju substancji (dinutuksymab bądź dinutuksymab beta).

**Tabela 14. Rekomendacje kliniczne dla dinutuksymab beta stosowanego w leczeniu nerwiaka zarodkowego**

<b>PTOK 2011</b>	<p>„Sposób postępowania terapeutycznego u dzieci z NBL zależy od wieku dziecka, stopnia zaawansowania i cech biologicznych choroby.</p> <p>W przypadku bezobjawowego guza nadnercza stwierdzonego prenatalnie lub u niemowlęcia do 90. dnia życia zaleca się postępowanie ograniczone do obserwacji, uwzględniającej również kontrolne badania obrazowe i biochemiczne. W przypadku wystąpienia niepokojących objawów (np. wzrost objętości guza, wzrost stężenia katecholamin) guz należy usunąć. Jeżeli guz utrzymuje się po ukończeniu 2. roku życia, również rekomenduje się leczenie chirurgiczne.</p> <p><b>Dzieci powyżej 1. roku życia</b></p> <p>Grupa wysokiego ryzyka</p> <p>Do grupy NBL o wysokim stopniu ryzyka kwalifikuje się dzieci powyżej 1. roku życia</p> <p>w chwili rozpoznania, u których występuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rozsiały proces chorobowy (stopień 4. według INSS, 40–50% wszystkich pacjentów); lub</li> <li>• stopień 2. lub 3. według INSS z amplifikacją genu N-Myc (ok. 3% wszystkich NBL).</li> </ul> <p>Obecnie zalecany w Europie protokół leczenia dzieci z NBL wysokiego ryzyka polega na krótko trwającej CTH indukcyjnej o dużej intensywności dawki w krótkim czasie, pobraniu macierzystych komórek krwiotwórczych z krwi obwodowej (PBSC, <i>peripheral blood stem cell</i>), próbie całkowitej resekcji guza pierwotnego, terapii mieloablacyjnej z następowym przetoczeniem komórek krwiotwórczych, a następnie RTH miejsca, w którym był umiejscowiony guz pierwotny, po czym przeprowadzeniu tak zwanej terapii choroby resztkowej izotretynoiną [pochodna witaminy A, kwas all-trans-retinowego (13-cis-RA, <i>13-cis-retinoic acid</i>)] w <b>połączeniu tylko z przeciwciałami anty-GD2</b> (ch14.18/CHO) lub również z interleukiną 2 (IL-2).</p> <p>Chemioterapia indukcyjna COJEC składa się z powtarzanych co 10 dni 8 cykli (1–2-dobowych), w tym z cyklu A (2-krotnie), cyklu B (4-krotnie) i cyklu C (2-krotnie).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cykl A</b> zawiera winkrystynę, karboplatynę i etopozyd. Początek tego cyklu to dni 0. i 40.</li> <li>• <b>Cykl B</b> składa się z winkrystyny i cisplatyny. Początek tego cyklu to dni 10., 30., 50. i 70.</li> <li>• <b>Cykl C</b> zawiera winkrystynę, etopozyd i cyklofosfamid. Początek tego cyklu to dni 20. i 60.</li> </ul> <p>W przypadku gdy masa ciała pacjenta jest mniejsza niż 12 kg, zaleca się stosowanie następującego dawkowania CTH: winkrystyna 0,05 mg/kg, cyklofosfamid 35 mg/kg, etopozyd 5,8333 mg/kg. U niemowląt o masie ciała 5 kg lub mniejszej zaleca się dalszą redukcję dawki o 1/3. Podczas podawania kroplówki po cyklofosfamidzie należy prowadzić dokładny bilans płynów w celu uniknięcia przewodnienia i zapewnienia prawidłowej diurezy. Jeżeli diureza spada poniżej 400 ml/m<sup>2</sup>/6 h, należy podać furosemid w dawce 0,5–1,0 mg/kg.</p> <p>W przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie indukcyjne przed pobraniem komórek krwiotwórczych i zabiegiem operacyjnym zaleca się przeprowadzenie CTH TVD (topotekan, winkrystyna i daunorubicyna) od 2–4 cykli.</p> <p>Celem zabiegu jest całkowite usunięcie guza pierwotnego. Próbę resekcji należy podjąć po skończeniu CTH indukcyjnej, o ile nie ma progresji guza lub badania obrazowe nie wykazują, że całkowite wycięcie prawdopodobnie będzie związane z dużym ryzykiem zgonu lub ze znacznym okaleczeniem.</p>
------------------	--



	<p>Komórki krwiotwórcze są podawane dożylnie w warunkach określonych w protokole mieloablacyjnym.</p> <p>U wszystkich pacjentów po megachemioterapii i przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, a przed leczeniem choroby resztkowej, powinno się przeprowadzać napromienianie, dostosowując obszar RTH do przedoperacyjnej rozległości guza. Całkowitą dawkę 21 Gy podaje się na obszar odpowiadający przedoperacyjnej rozległości guza pierwotnego. Nie planuje się rutynowego napromieniania odległych przerzutów i podawania dodatkowych dawek napromieniania (<i>boost</i>) na przetrwałe zmiany chorobowe po zastosowaniu CTH z użyciem wysokich dawek leków.</p> <p>Wszyscy pacjenci z NBL wysokiego ryzyka, którzy przebyli wcześniejsze etapy leczenia, otrzymają 6 cykli 13 cis-RA w połączeniu tylko z <b>przeciwciałami anti-GD2</b> ch14.18/CHO lub również z IL-2. Preparat 13 cis-RA, podawany doustnie, powinno się stosować w dawce 160 mg/m<sup>2</sup>/d. przez 14 dni co 4 tygodnie, po zakończeniu napromieniania, w około 90. dniu po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych. <b>Przeciwciała anti-GD2</b> podawane są w dawce 20 mg/m<sup>2</sup>/d. przez 5 dni, powtarzane 5 razy co 4 tygodnie. Pierwszy cykl rozpoczyna się w 4. tygodniu po rozpoczęciu podawania 13-cis RA. Pacjenci, którzy zostaną zakwalifikowani do podskórnego podawania aldesleukiny (IL-2), otrzymują leczenie w następującym schemacie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• aldesleukina (IL-2) w dawce 6 mln jednostek międzynarodowych/m<sup>2</sup>/d. podawana</li> <li>• w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19. przez 5 dni podskórnym (poniedziałek–piątek);</li> </ul> <p>w tygodniach 4., 8., 12. i 20. aldesleukina (IL-2) podawana 2 godziny po zakończeniu wlewu ch14.18/CHO w dawce 6 mln jednostek międzynarodowych/m<sup>2</sup>/d. przez 5 dni podskórnym.</p> <p>W przypadku <b>wznowy</b> po radykalnym usunięciu chirurgicznym guza pierwotnie zlokalizowanego pacjenci mogą być skutecznie leczeni CTH. W terapii nawrotów NBL u dzieci ze wstępnie zlokalizowanym nieoperacyjnym guzem leczonych CTH z RTH lub bez RTH zaleca się bardziej intensywne programy terapeutyczne, z użyciem innych leków niż wstępnie podawane.</p> <p>W przypadku <b>progresji lub wznowy choroby</b> po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL rekomenduje się CTH z użyciem temodalu i irinotekanu”.</p>
<p><b>International Society of Pediatric Oncology (SIOP) - Pediatric Oncology in Developing Countries (PODC)</b></p> <p><b>SIOP/PODC 2015</b></p>	<p><b>Leczenie nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u pacjentów z wysokim ryzykiem</b></p> <p>Pomimo postępów w leczeniu dzieci z nerwiakiem zarodkowym, pacjenci z chorobą wysokiego ryzyka nadal stanowią największe wyzwanie. Włączenie trzech różnych faz leczenia poprawiło wyniki neuroblastomy wysokiego ryzyka: intensywne leczenie indukcyjne, mieloablacyjna chemioterapia z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych (ASCT) oraz leczenie minimalnej choroby resztkowej. Celem terapii indukcyjnej jest osiągnięcie maksymalnego zmniejszenia obciążenia nowotworem w czasie, który zminimalizuje ryzyko rozwoju oporności i umożliwi postęp kliniczny. Następnie, potencjalnie oporny nowotwór resztkowy jest leczony za pomocą wysokodawkowej terapii mieloablacyjnej, a następnie ASCT, który znacząco poprawia EFS. Ze względu na wysoki wskaźnik nawrotów u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym, często konieczne jest zastosowanie leczenia przy użyciu izotretynoiny i <b>przeciwciał monoklonalnych anti-GD2</b>. Z powodu wysokiego kosztu izotretynoiny i brak dostępu do monoklonalnego przeciwciała anti-GD2, skuteczne leczenie minimalnej choroby resztkowej w niektórych krajach o niskich i średnich dochodach bywa utrudnione.</p> <p><b>Nawrotowy/progresywny nerwiak zarodkowy współczulny</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cyklofosfamid z topotekaniem lub irinotekaniem w skojarzeniu z temozolomidem;</li> <li>- I-mIBG w przypadku nawrotowej choroby; trudno dostępna w krajach słabo rozwiniętych;</li> <li>- radioterapia przy zastosowaniu wiązki zewnętrznej – do kontroli objawowych miejsc chorobowych;</li> <li>- terapia metronomiczna (jako terapia paliatywna) w sytuacji braku dostępu do kamptotecyny lub temozolomidu;</li> <li>- lokalne przerzuty w przypadku nerwiaka zarodkowego niskiego oraz średniego ryzyka mogą być leczone dodatkowym zabiegiem operacyjnym, radioterapią i chemioterapią.</li> </ul>
<p><b>American Cancer Society</b></p>	<p><b>Leczenie nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u pacjentów z wysokim ryzykiem</b></p> <p>Dzieci z grupy wysokiego ryzyka wymagają bardziej agresywnego leczenia, które często obejmuje chemioterapię, zabieg chirurgiczny i radioterapię. Leczenie jest często podzielone na 3 fazy.</p>

<b>ACR 2016</b>	<p>Indukcja: celem tej fazy jest doprowadzenie nowotworu do remisji poprzez zniszczenie lub usunięcie jak największej jego części. Leczenie zwykle rozpoczyna się od chemioterapii, stosując naprzemienne schematy kilku leków (zazwyczaj cisplatyny, etopozydu, winkrystyny, cyklofosfamidu, doksorubicyny i topotekanu) podawanych w większych dawkach niż stosowane w innych grupach ryzyka. Pozostałości guza usuwane są chirurgicznie.</p> <p>Konsolidacja: celem tej fazy jest usunięcie pozostałych komórek rakowych za pomocą intensywnej chemioterapii (czasami wraz z radioterapią), a następnie stosowany jest przeszczep komórek macierzystych.</p> <p>Podtrzymanie: celem tej fazy zmniejszenie ryzyka nawrotu za pomocą izotretynoiny podawanej przez 6 miesięcy po zakończeniu innych terapii. Stosuje się również immunoterapię przeciwciałem monoklonalnym (<b>dinutuksymabem</b>), a także cytokinami aktywującymi immunologię (GM-CSF i IL-2).</p> <p>W przypadku <b>nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka lub w przypadku wystąpienia przerzutów</b>, leczenie jest bardziej intensywne i może obejmować połączenie chemioterapii, chirurgii i radioterapii (radioterapia MIBG). Chemioterapia może obejmować leki, które nie były używane podczas początkowego leczenia. Inną opcją może być intensywna chemioterapia wysokodawkowa, po której następuje przeszczep komórek macierzystych. Ponieważ te nowotwory mogą być trudne do leczenia, próby kliniczne nowszych metod leczenia, takich jak przeciwciała monoklonalne lub nowe leki przeciwnowotworowe, mogą być kolejną opcją.</p>
<b>CCLG 2017</b>	<p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obejmuje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapię indukcyjną (przyspieszony COJEC zgodnie z protokołem SIOpen HR-NBL-1);</li> <li>- chirurgiczną resekcję guza pierwotnego;</li> <li>- terapię mieloablacyjną (chemioterapia wysokodawkowa z zastosowaniem kondycjonowania busulfanem i melfalanem zgodnie z protokołem SIOpen HR-NB-1) i przeszczep komórek macierzystych;</li> <li>- radioterapię;</li> <li>- terapię różnicującą kwasem 13-cis retinowym oraz immunoterapię (<b>przeciwciała anty-GD2</b>), zgodnie z protokołem SIOpen HR-NBL-1, jednakże bez dodania IL-2.</li> </ul>
<b>NCI 2017</b>	<p>Opcje leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka zazwyczaj obejmują: schemat chemioterapii, chirurgię, leczenia mieloablacyjne i przeszczep komórek macierzystych (SCT), radioterapii i <b>dinutuksymab</b> z GM-CSF/IL-2 i izotretynoiną.</p> <p>Postępowanie terapeutyczne w przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka obejmuje 3 fazy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- indukcję (chemioterapię i resekcję chirurgiczną);</li> <li>- konsolidację remisji (terapię mieloablacyjną, przeszczep komórek macierzystych, radioterapię guza pierwotnego i miejsc przerzutów);</li> <li>- terapię podtrzymującą (immunoterapię i retinoid).</li> </ul> <p>Terapia podtrzymująca, której celem jest leczenie potencjalnej choroby resztkowej po przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, obejmuje <b>dinutuksymab</b> w skojarzeniu z izotretynoiną, GM-CSF oraz IL-2.</p> <p>Dostępne opcje terapeutyczne w przypadku nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią - temozolomidu w skojarzeniu z irinotekaniem i <b>dinutuksymabem</b>;</li> <li>- chemioterapię składającą się z topotekanu w skojarzeniu z cyklofosfamidem lub etopozydem; temozolomidu z irinotekaniem;</li> <li>- 131I-MIBG w monoterapii, w skojarzeniu z inną terapią lub z następującym po nim przeszczepem komórek macierzystych;</li> <li>- drugi przeszczep komórek macierzystych po dodatkowej chemioterapii;</li> <li>- w przypadku pacjentów z mutacjami ALK – crizotylin lub inny inhibitor ALK.</li> </ul> <p>Chemioterapia w połączeniu z immunoterapią daje najlepszy wskaźnik odpowiedzi i czas trwania odpowiedzi w przypadku pacjentów wysokiego ryzyka z progresją choroby.</p>

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 3 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	Prof. Dr hab. n. med. Walentyna Balwierz
<b>Technologie opcjonalne</b>			
<b>Nowopoznanego nerwiaka zarodkowego</b>	Leczenie skojarzone tj. chemioterapia wstępna, zabieg operacyjny, chemioterapia wysokodawkowa i przeszczepienie komórek krwiotwórczych, radioterapia, immunoterapia (terapia retinoidami plus powinna być terapia dinutuksymabem)		Nie ma opcjonalnych technologii
<b>Nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego lub opornego</b>	Leczenie skojarzone tj. inna chemioterapia wstępna, zabieg operacyjny, możliwa kolejna chemioterapia wysokodawkowa i przeszczepienie komórek krwiotwórczych, immunoterapia (powinna być terapia dinutuksymabem), możliwa terapia izotopowa MIGB		-
<b>Jakie schematy leczenia zostaną zastąpione przez dinutuksymab beta wśród chorych na?</b>			
<b>Nowopoznanego nerwiaka zarodkowego</b>	Dinutuksymab nie zastąpi żadnego leczenia, lecz je uzupełni	Dinutuksymab beta nie zastępuje stosowanych obecnie schematów, a dodany do obecnego leczenia zwiększa szanse przeżycia i wyleczenia dzieci z neuroblastoma z grupy wysokiego ryzyka	W przypadku finansowania zakupu Qarziba ze środków, w ramach programu lekowego, leczenie tym lekiem nie będzie zastępowało żadnych schematów leczenia, gdyż immunoterapia z użyciem tego leku jest w naszym kraju stosowana od 2015 jako element zalecanego końcowego etapu leczenia pierwszej linii neuroblastoma wysokiego ryzyka jak również w przypadku choroby opornej na standardowe leczenie lub we wznowie
<b>Nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego lub opornego</b>	Dinutuksymab nie zastąpi żadnego leczenia, lecz je uzupełni		
<b>Jeżeli dinutuksymab beta będzie dodawany do aktualnego postępowania proszę o wskazanie tego w odpowiedzi i przedstawienie, jakie schematy leczenia wchodzi w skład tego postępowania</b>			
<b>Nowopoznanego nerwiaka zarodkowego</b>	Dinutuksymab nie zastąpi żadnego leczenia, lecz je uzupełni: leczenie skojarzone tj. chemioterapia wstępna, zabieg operacyjny, chemioterapia wysokodawkowa i przeszczep komórek krwiotwórczych, radioterapia, immunoterapia (terapia retinoidami plus powinna być terapia dinutuksymabem)	Leczenie dzieci z neuroblastoma za pomocą dinutuksymabu beta stosowane jest u chorych z grupy wysokiego ryzyka w ostatnim etapie terapii. Zgodnie z aktualnymi programami leczenia przed terapią dinutuksymabem dzieci te poddawane są intensywnej chemioterapii indukcyjnej (COJEC: , jest u nich przeprowadzane zebranie	Opis pod tabelą*.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jan Styczyński	prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak	Prof. Dr hab. n. med. Walentyna Balwierz
<b>Technologie opcjonalne</b>			
Nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego lub opornego		macierzystych komórek krwiotwórczych, resekcja pozostałości guza nowotworowego, autologiczny przeszczep szpiku, radioterapia oraz terapia minimalnej choroby resztkowej w czym pomocny jest dinutuksymab. Lek ten jest także pomocny w terapii progresji choroby lub wznowy neuroblastoma, po uzyskaniu co najmniej częściowej remisji choroby.	-

\*Immunoterapia przy użyciu przeciwciał anty GD2 u pacjentów z noworozpoznanym zwojakiem zarodkowy współczulnym (neuroblastoma, NBL) wysokiego ryzyka (HR) jest przeprowadzana w ostatnim etapie programu terapeutycznego, zwanym leczeniem minimalnej choroby resztkowej (MRD) lub leczeniem podtrzymującym. U pacjentów z NBL, zakwalifikowanych do grupy wysokiego ryzyka (wszystkie dzieci powyżej 1. r.ż. w 4. Stopniu zaawansowania, niemowlęta w 4. Stopniu zaawansowania z amplifikacją genu N-MYC oraz bez względu na wiek dzieci z guzami zlokalizowanymi w stopniu 2. i 3. z amplifikacją N-MYC) obowiązujący w naszym kraju, europejski program zakłada leczenie skojarzone, obejmujące kilka etapów. Są to:

- Intensywna chemioterapia indukcyjna (COJEC: łącznie 8 cykli, w tym chemioterapie: dwukrotnie cykl A (winkrystyna, karboplatyna, etopozyd), czterokrotnie B (winkrystyna, cisplatyna) i czterokrotnie cykl C (winkrystyna, etopozyd i cyklofosfamid),
- Zebranie macierzystych komórek krwiotwórczych,
- Zabieg operacyjny, obejmujący resekcję pozostałości guza pierwotnego,
- Megachemioterapia z autologicznym przeszczepieniem obwodowych komórek krwiotwórczych (auto-HSCT),
- Radioterapia okolicy guza pierwotnego,
- Terapia minimalnej choroby resztkowej (leczenie podtrzymujące).

W przypadku niezadowolającej odpowiedzi na leczenie indukcyjne zaleca się przed pobraniem komórek krwiotwórczych i zabiegiem operacyjnym przeprowadzenie dwóch cykli chemioterapii TVD (topotecan, winkrystyna i daunorubicyna).

Jeżeli pacjent po 2 dodatkowych cyklach nie uzyska całkowitej remisji lub zadowolającej częściowej remisji, to wymaga trzeciej linii chemioterapii indukcyjnej, a kolejne etapy leczenia przedstawione wcześniej są przeprowadzane dopiero po regresji zmian choroby lub co najmniej ich stabilizacji. Leczenie przeciwciałami anty-GD2 jest również zalecane u pacjentów po wystąpieniu progresji choroby lub wznowy choroby, po uzyskaniu co najmniej częściowej remisji choroby lub co najmniej ich stabilizacji. W leczeniu podtrzymującym w neuroblastoma wysokiego ryzyka równocześnie z przeciwciałami anty-GD2 stosuje się kwas 13-cis retinowy (izotretynoina), który jest finansowany dla pacjentów z neuroblastoma ze środków publicznych, ale lek stosowany bez równoczesnego podawania przeciwciał nie zwiększa szansy na wyleczenie pacjenta, wobec tego nie stanowi alternatywnego postępowania wobec dinutuksymabu beta. Niestandardowe terapie z użyciem MIBG, tandemowe przeszczepienia, przeszczepienia haploidalne, poprzedzone megachemioterapią, stosowane są w opornej lub nawrotowej neuroblastoma celem regresji zmian chorobowych przed przeprowadzeniem celowej dla tej choroby immunoterapii. Te sposoby leczenia nie stanowią alternatywnego postępowania wobec zastosowania dinutuksymabu beta.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu według ICD10 - C47.9 są:

w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia): carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, idarubicin, ifosfamidum, irinotecanum, isotretinoinum, thiotepum, topotecanum wstrzyknięcie, vincristinum, vinorelbinum, temozolomidum (wskazanie ograniczone do dzieci do 18 roku życia).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 16. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>brak immunoterapii (a więc stosowanie samej standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym) w obu analizowanych populacjach - w populacji pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, jak również w populacji chorych z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym;</p>	<p>Według wnioskodawcy „w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, którzy przeszli wcześniejsze etapy leczenia, tzn. chemioterapię indukcyjną i terapię konsolidacyjną, rekomendowanym postępowaniem terapeutycznym w ramach terapii podtrzymującej jest immunoterapia przeciwciałami anti-GD2 (dinutuksymabem beta) w skojarzeniu (ang. add on) z interleukiną-2 (IL-2) oraz leczeniem różnicującym kwasem 13-cis-retinowym (13-cis-RA). Dinutuksymab beta (ch14.18/CHO) jest jedynym aktualnie dopuszczonym do obrotu na terenie Unii Europejskiej przeciwciałem anti-GD2 w leczeniu neuroblastomy wysokiego ryzyka”. (...).</p> <p>„Jednocześnie stwierdzono, że stosowanie dinutuksymabu beta (wraz z 13-cis-RA) w Polsce, w leczeniu podtrzymującym nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka nie zastępuje żadnego ze stosowanych schematów terapeutycznych, co zostało poparte opinią eksperta klinicznego uczestniczącego w badaniu ankietowym [68]. W związku z tym, w populacji pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, za najbardziej odpowiedni komparator do porównania z dinutuksymabem beta, z/bez IL-2, dodanym do standardowej opieki (ang. standard of care) - kwasem 13-cis-RA uznano brak stosowania immunoterapii (czyli stosowanie samego kwasu 13-cis-RA)”.</p> <p>„W przypadku nerwiaka zarodkowego współczulnego nawrotowego lub opornego na leczenie, zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi praktyki klinicznej oraz opinią eksperta klinicznego [68] nie ma jednoznacznego standardu leczenia. Dinutuksymab beta będzie dodany do aktualnej standardowej opieki, nie zastąpi więc innych opcji terapeutycznych. Efektem stosowania dinutuksymabu beta może być modyfikacja schematów standardowej opieki, albo w ramach przygotowania do jego podania (np. skrócenie schematów chemioterapii u niektórych pacjentów) albo jako efekt podawania dinutuksymabu beta (brak konieczności stosowania leczenia kolejnych linii)”.</p> <p>„Obecnie na rynku leków refundowanych w Polsce we wskazaniu obejmującym pacjentów z neuroblastomą (ICD 47.9), zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 kwietnia 2018 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2018 roku [44] nie znajdują się żadne przeciwciała anti-GD2 przeznaczone do leczenia nerwiaka zarodkowego współczulnego”. (...).</p>	<p><u>Populacja pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka</u></p> <p>Wybór zasadny, zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną (opisaną w stanowisku prof. Walentyny Balwierz i potwierdzoną danymi NFZ dotyczącymi finansowania dinutuksymabu beta w ramach RDTL), rekomendacjami klinicznymi oraz opiniami ekspertów (prof. Michał Matysiak, prof. Jan Styczyński, prof. Walentyna Balwierz)</p> <p>Wytyczne i eksperci spójnie wskazują, że dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis retinowym (izotretynoina) powinien być stosowany w ramach leczenia podtrzymującego w nerwiaku zarodkowym wysokiego ryzyka zgodnie z protokołem SIOPEX HR-NB-1.</p> <p>Eksperti wskazują na brak alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta, podkreślając, że zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu izotretynoiną stanowi leczenie podtrzymujące.</p> <p><u>Populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym</u></p> <p>Wybór technologii alternatywnej (definiowanej jak standardowa opieka wraz z kwasem 13-cis-retinowym) u pacjentów z nawrotem lub wznową nie znajduje odzwierciedlenia w wytycznych klinicznych.</p> <p>Wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym nie wskazują jednoznacznie na jedno ustalone postępowanie terapeutyczne, podkreślając trudność leczenia nawrotu lub oporności w przebiegu nerwiaka zarodkowego.</p> <p>Jedynie wytyczne NCI 2017 wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (temozolomid z irinotekaniem) w skojarzeniu z immunoterapią.</p> <p>Eksperti wskazują na brak alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta, podkreślając że zastosowanie immunoterapii uzupełnia stosowane schematy leczenia.</p>



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej „jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym)”.

Poniżej przedstawiono kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Uwagi oceniającego
Populacja	pacjenci (w wieku 12 miesięcy i starsi) z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym	Populacja szersza od populacji zdefiniowanej w projekcie programu lekowego
Interwencja	stosowanie produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta, roztwór do sporządzania roztworu do infuzji; wcześniej funkcjonujący pod nazwami: Dinutuximab beta EUSA; Dinutuximab beta Apeiron) z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w przypadku niewielkiej liczby badań planowano włączyć również badania, w których ocenianą interwencją stosowano w monoterapii lub jedynie w skojarzeniu z IL-2	-
Komparatory	brak immunoterapii (zastosowanie samej standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym)	-
Punkty końcowe	skuteczność kliniczna (czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń (EFS, ang. event free survival; całkowity czas przeżycia (OS, ang. overall survival); częstość występowania progresji/nawrotów choroby; ryzyko zgonu z powodu progresji choroby, ryzyko zgonu z powodu infekcji lub z innych powodów; zgony, odpowiedź na leczenie oceniana np. na podstawie obrazowania metodą magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI), scyntygrafii metajodoguanidyną (MIBG) oraz analizy szpiku kostnego) oraz profilu bezpieczeństwa (poszczególne działania/zdarzenia niepożądane – ogółem, ciężkie, poważne; działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem; rezygnacja z udziału w badaniu z powodu wystąpienia działań/zdarzeń niepożądanych; wystąpienie reakcji związanych z infuzją, nasilenie bólu oceniane na podstawie zużycia środków przeciwbólowych, toksyczności terapii)	-
Typ badań	randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności	-
Inne kryteria	badania w języku: angielskim oraz polskim	-

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE, EMBASE, CENTRAL The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Jako ostatnią datę wyszukiwania dla ocenianej interwencji wnioskodawca podał 10.05.2019 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 03.06.2019 r.

W wyniku wyszukiwań własnych Agencji nie odnaleziono nowych badań.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zakwalifikowano następujące badania oceniające dinutuksymab beta +/- kwas 13-cis-retinowy +/- IL-2:

- 1) **Randomizowane badanie APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN)** badanie bezpośrednio porównujące stosowanie dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy vs. dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 w populacji pacjentów w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.

Badanie APN311-302 to wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka – badanie APN311-302, było jednym z etapów badania HR-NBL-1/SIOPEN. Badanie było podzielone na 3 główne etapy: fazę indukcyjną, fazę konsolidacyjną (terapia mieloablacyjna; MAT) i fazę podtrzymującą, w czasie której pacjenci otrzymywali immunoterapię. W trakcie każdej z faz przeprowadzano losowy przydział pacjentów do grup. W ramach fazy podtrzymującej badania przeprowadzono bezpośrednie porównanie efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym względem dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2.

W ramach randomizacji R2 pacjentów przydzielono do dwóch grup:

1. grupy kontrolnej: pacjenci otrzymali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m<sup>2</sup>/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożylnie oraz 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego),
2. grupy badanej: pacjenci otrzymywali 5 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) dinutuksymabu beta w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>/cykl przez 5 kolejnych dni (20 mg/m<sup>2</sup>/dzień) jako 8-godzinne infuzje dożylnie + 6 cykli (każdy cykl co 4 tygodnie) kwasu 13-cis retinowego doustnie w dawce 160 mg/m<sup>2</sup>/dzień przez 14 dni (pierwszy cykl dinutuksymabu beta rozpoczęto 3 tygodnie po rozpoczęciu podawania kwasu 13-cis retinowego) + IL-2 podskórnym w dawce 6x10<sup>6</sup> jednostek międzynarodowych/m<sup>2</sup>/dzień przez 5 kolejnych dni (w tygodniach 3., 7., 11., 15. i 19). IL-2 podawano podskórnym w dawce 6x10<sup>6</sup> jednostek międzynarodowych/m<sup>2</sup>/dzień w tygodniach: 4., 8., 12., 16. i 20, przez 5 kolejnych dni, 2 godziny po zakończeniu infuzji dinutuksymabu beta; IL-2 podawano z paracetamolem).

Do oceny badania wydzielono trzy populacje: FAS (full set analysis), PPS (per protocol set), SAF (safety set). Populacja FAS definiowana jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali leczenie; pacjenci, którzy zostali zrandomizowani, ale nie byli leczeni lub dla których nie było danych dotyczących terapii byli wykluczani z analizy; Populacja PPS (per protocol set) definiowana jako część populacji FAS, z której wykluczono pacjentów, dla których brak wyjściowej oceny choroby, pacjentów z progresją choroby na początku badania, pacjentów, którzy nie otrzymali lub brakowało danych o przyjmowaniu terapii mieloablacyjnej, pacjentów którzy nie otrzymali dinutuksymabu beta, pacjentów niespełniających kryteriów włączenia. Populacja SAF definiowana jako wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę dinutuksymabu beta.



## 2) Badania eksperymentalne, prospektywne, jednoramiennie

- Badanie **APN311-201** oceniające dinutuksymab beta + IL-2 w populacji pacjentów (1-21 lat) z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych;
- Badanie **APN311-202** oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 w populacji pacjentów w wieku 1-21 lat z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (oporny na leczenie co najmniej 2 konwencjonalnymi liniami leczenia) lub z nawracającym nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka;

Badanie APN311-202 to prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramiennie, wieloośrodkowe (10 ośrodków), fazy I/II, składające się dwóch etapów (etap I miał na celu określenie dawki, etap II stanowił fazę potwierdzającą).

W pierwszym etapie badania (faza określająca dawkę, w której wzięło udział 24 pacjentów) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 7 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup> lub 15 mg/m<sup>2</sup> w postaci ciągłej infuzji (czas infuzji wahał się w zakresie od 10-21 dni co ostatecznie dawało całkowitą dawkę dinutuksymabu beta na cykl odpowiednio: 100 mg/m<sup>2</sup>; 150 mg/m<sup>2</sup> lub 210 mg/m<sup>2</sup>). Planowano podanie 5 cykli immunoterapii, ale jedynie w 1 cyklu testowano różne dawki leku. W etapie drugim (faza potwierdzająca, w której wzięło udział 20 osób, w momencie analizy wstępnej) – pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> przez 10 dni (całkowita dawka na cykl: 100 mg/m<sup>2</sup>). W obu etapach badania dinutuksymab beta podawany był razem z IL-2 oraz kwasem 13-cis-retinowym.

Do oceny badania wydzielono trzy populacje: FAS (full set analysis), PPS (per protocol set), SAF (safety set). populacja PPS obejmująca wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu (124 pacjentów). Populacja FAS definiowana jako wszyscy pacjenci przyjmujący dinutuksymab beta i u których przeprowadzono wyjściową ocenę nowotworu oraz co najmniej jedną ocenę nowotworu po rozpoczęciu leczenia (44 pacjentów). Populacja SAF definiowana jako wszyscy pacjenci włączeni do badania, którzy otrzymali dinutuksymab beta (44 pacjentów).

- Badanie **APN311-102** oceniające dinutuksymab beta w populacji pacjentów pediatryczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii;
- Badanie **APN311-101** oceniające dinutuksymab beta w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym w wieku >12 miesięcy (większość pacjentów z nerwiakiem zarodkowym w stadium 4, czyli wysokiego ryzyka);
- badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną oceniające dinutuksymab beta + IL-2 vs dinutuksymab beta w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (brak informacji o wieku pacjentów) – publikacja Lode 2015 i abstraktu konferencyjnego Loibner H et al. 2016;
- badanie prospektywne, bez grupy kontrolnej oceniające dinutuksymab beta + IL-2 w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, po transplantacji komórek macierzystych otrzymujący dinutuksymab beta w skojarzeniu z IL-2 - publikacja Lang 2011;

## 3) Badania retrospektywne

- Badanie retrospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej (APN311-303) oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, opornym na leczenie/nawrotowym

### Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawca zakwalifikował:

#### opisy przypadku/serii przypadków:

- Publikacja Bauters et al. 2013 oceniająca dinutuksymab beta u pacjenta pediatrycznego z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka;
- Publikacja Levy 2015 oceniająca dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 u pacjenta w wieku 1,5 roku z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 3 stopnia z amplifikacją genu n-Myc (wysokiego ryzyka);
- Publikacja Lode 2013 oceniająca dinutuksymab beta + IL-2 u pacjentów z nawrotowym/ opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym otrzymujący dinutuksymab beta w ramach leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”).

#### opracowania wtórne:

- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-302 i APN311-202 (na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2015);

- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej (na podstawie abstraktów konferencyjnych Lode HN et al. 2015, 2016);
- 2 analizy porównawcze wyników badania HR-NBL1/SIOPEX przed i po wprowadzeniu immunoterapii (na podstawie niepublikowanych danych uzyskanych od wnioskodawcy);
- Przegląd systematyczny Greenwood i Foster et al. 2018, uwzględniający dane dotyczące skuteczności/bezpieczeństwa zastosowania dinutuksymabu beta, dinutuksymab w pediatrycznej populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> St. Anna Children's Hospital / CCRI</p>	<p>Badanie RCT, wielośrodkowe (175 ośrodków), fazy 3, otwarte, w układzie równoległym;</p> <p>badanie typu IIA.</p> <p><u>Populacja FAS</u> (ang. Full analysis set) licząca 370 pacjentów (grupa kontrolna: 180 pacjentów; grupa badana: 190 pacjentów);</p> <p><u>Populacja PPS</u> (ang. per protocol set) licząca 339 pacjentów (grupa kontrolna: 167 pacjentów; grupa badana: 172 pacjentów);</p> <p><u>Populacja do oceny profilu bezpieczeństwa</u> (ang. safety set; SAF) licząca 366 pacjentów (grupa kontrolna: 183 pacjentów; grupa badana: 183 pacjentów);</p> <p>Okres leczenia w badaniu wyniósł 5 cykli immunoterapii (każdy cykl 4 tygodnie), natomiast mediana okresu obserwacji wynosiła 40 miesięcy w grupie nie otrzymującej IL-2 i 42 miesiące w grupie leczonej IL-2</p>	<p>Pacjenci w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.</p> <p><u>Kryteria włączenia – do etapu, w którym podawano dinutuksymab beta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci po chemioterapii indukcyjnej o dużej intensywności dawki w czasie (protokół COJEC: cyklofosfamid, winkrystyna, cisplatyna, etopozyd, karboplatyna lub zmodyfikowana terapia N7 - wysoka dawka cyklofosfamidu i doksorubicyny / winkrystyny i duże dawki cisplatyny/etopozydu) z lub bez dwoma cyklami TVD (topotekan, winkrystyna, doksorubicyna),</li> <li>- pacjenci biorący udział w poprzedniej fazie badania porównującej efektywność kliniczną busulfanu i melfalanu (BuMel) względem karboplatyny z etopozydem i melfalanem (CEM), nawet jeśli otrzymali więcej niż jedną linię terapii indukcyjnej, jednak nie mogło minąć więcej niż 9 miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej chemioterapii indukcyjnej do wykonania przeszczepu komórek macierzystych, -pacjenci biorący udział w poprzedniej fazie badania którzy otrzymywali terapię mieloablacyjną opartą na busulfanie i melfalanie (BuMel), nawet jeśli otrzymali więcej niż 1 jedną linię terapii indukcyjnej, jednak nie mogło minąć więcej niż 9 miesięcy od daty rozpoczęcia pierwszej chemioterapii indukcyjnej do podania komórek macierzystych krwi obwodowej,</li> <li>-nawrót choroby bez oznak progresji, po opanowaniu głównych skutków toksyczności związanych z przeszczepem, -liczba białych krwinek <math>&gt;2 \times 10^9/L</math> (lub stabilna liczba neutrofilii <math>&gt;0,5 \times 10^9/L</math>) podczas dwóch badań wykonanych 48 godzin od zakończenia podawania czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF),</li> <li>-pisemna zgoda na udział w badaniu,</li> <li>-negatywny wynik testów ciąży u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią, ' ,</li> <li>-zakończenie radioterapii co najmniej 7 dni przed rozpoczęciem immunoterapii,</li> <li>-rozpoczęcie immunoterapii nie później niż 120 dni od podania komórek macierzystych krwi obwodowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia - do etapu, w którym podawano dinutuksymab beta:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pacjenci w wieku 12-18 miesięcy z nerwiakiem zarodkowym współczulnym 4 stopnia, bez amplifikacji MYCN i bez segmentowych zmian chromosomalnych.</li> </ul> <p><u>Kryteria włączenia - ogólne dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu bez względu na etap badania*</u></p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa kontrolna: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy; N=200</p> <p>Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=206.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik przeżycia wolnego od zdarzeń (ang. event-free survival; EFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił 3-letni EFS,</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wskaźnik przeżycia całkowitego (ang. overall survival; OS);</li> <li>-skumulowana częstość nawrotów/progresji,</li> <li>-skumulowana częstość zgonów z powodu progresji choroby, infekcji czy innych przyczyn,</li> <li>-ogólna odpowiedź na leczenie przeprowadzana przez badacza,</li> <li>-toksyczność,</li> <li>-zależność pomiędzy wskaźnikami odpowiedzi, przeżyciem, EFS, skumulowaną częstością nawrotów lub progresji choroby a potencjalnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak: amplifikacja MYCN, wiek (&lt;1 rok; 1-1,5 roku; &gt;1,5-5 lat; &gt;5 lat), nasilenie choroby przed immunoterapią,</li> <li>-profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>APN311-303 <u>Źródło finansowania:</u> APEIRON Biologics AG</p>	<p>Badanie retrospektywne, bez grupy kontrolnej, jednoosrodkowe, program eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”) typ IVC Ocena w skali NICE: 5 punktów</p>	<p>Pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, pierwotnie opornym na <math>\geq 2</math> linie konwencjonalnego leczenia lub nawracającym. Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=54 (w części referencji wyniki podano dla populacji pacjentów liczącej 53 chorych). <u>Kryteria włączenia:</u> -pacjenci z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, zdiagnozowanym zgodnie z kryteriami INSS, w wieku <math>\geq 1</math> i <math>\leq 45</math> lat, z oszacowaną oczekiwaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni oraz którzy mogli nie otrzymać adekwatnego leczenia choroby w ramach rutynowego leczenia i/lub nie zakwalifikowali się do udziału w żadnym badaniu klinicznym i zostali włączeni do leczenia w ramach programu eksperymentalnego leczenia ze wskazań humanitarnych (tzw. „compassionate use”).</p>	<p>Rozdział 15.4 AKL wnioskodawcy</p>
<p>APN311-202 <u>Źródło finansowania:</u> Children's Cancer Research Institute, St. Anna Kinderkrebsforschung; APEIRON Biologics AG</p>	<p>Prospektywne badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne, wieloosrodkowe, fazy I/II, składające się dwóch etapów (etap I miał na celu określenie dawki, etap II stanowił fazę potwierdzającą) typ IID Ocena w skali NICE: 7 punktów.</p>	<p>Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=124 (przedstawiono również wyniki wstępnej analizy dla populacji pacjentów liczącej 44 chorych). <u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> - pacjenci w wieku 1-21 lat z zdiagnozowanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym zgodnie z kryteriami INSS, - pacjenci po co najmniej 1 wcześniejszej wysokodawkowej terapii, po której wykonano przeszczep komórek macierzystych, pacjenci spełniający jedno z poniższych kryteriów: pacjenci z nerwiakiem zarodkowym 4 stopnia, którzy brali udział w badaniu APN311-302 (HR-NBL-1 / SIOPEN) z pierwotnie opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po 2 lub więcej liniach leczenia lub pacjenci, którzy nie spełniali kryteriów kwalifikacji do etapu badania APN311-302, w którym stosowano dinutuksymab beta z powodu zbyt dużego odstępu czasu od wysokodawkowej chemioterapii do rozpoczęcia immunoterapii lub pacjenci którzy otrzymywali standardową wysokodawkową pierwszą linię leczenia (inną niż w ramach badania APN311-302) składającą się z intensywniejszej fazy indukcyjnej, wysokodawkowej chemioterapii i przeszczepienia komórek macierzystych, pacjenci z leczoną i odpowiadającą na terapię nawrotową postacią choroby (pierwotnie nerwiak zarodkowy 4 stopnia), bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, pacjenci z leczoną i odpowiadającą na leczenie nawrotową, rozsianą postacią nerwiaka zarodkowego współczulnego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych bez objawów progresji choroby w momencie włączenia do badania, - pacjenci ze stopniem sprawności <math>\geq 70\%</math> (wg Lansky lub Karnofsky), - pacjenci z oczekiwaną długością życia wynoszącą co najmniej 12 tygodni,</p>	<p>Rozdział 15.4 AKL wnioskodawcy</p>

\*Kryteria włączenia - ogólne dla wszystkich pacjentów biorących udział w badaniu HR-NBL-1 / SIOPEN bez względu na etap badania:

- pacjenci w wieku od 21 roku życia,
- potwierdzona diagnoza nerwiaka zarodkowego współczulnego zgodnie z międzynarodowymi kryteriami International Neuroblastoma Staging System (INSS);
- stwierdzenie nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka definiowane jako jedno z poniższych:

stopień 2,3,4 i 4s wg. INSS z amplifikacją MYCN i wiek poniżej 21 roku życia lub stopień 4 wg INSS bez amplifikacji MYCN w wieku  $\geq 12$  miesięcy w momencie diagnozy i pacjenci w wieku 12-18 miesiąca życia, jedynie w przypadku obecności segmentowanych zmian chromosomalnych;

- brak progresji choroby oraz objawów toksyczności po przeprowadzonym przeszczepie komórek macierzystych, - pacjenci, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii, z wyjątkiem 1 cyklu etopozydu z karboplatiną (VP/Carbo), w tej sytuacji pacjenci otrzymywali indukcyjną chemioterapię zgodnie z protokołem COJEC i pierwszy cykl COJEC mógł być zastąpiony przez pierwszy cykl VP/Carbo, - pisemna zgoda na udział w badaniu, -materiał z nowotworu dostępny do badań biologicznych czynników prognostycznych,

-negatywny wynik testów ciążowych u kobiet w wieku rozrodczym, stosowanie skutecznych metod antykoncepcji, przerwanie karmienia piersią, ' -spełnienie kryteriów kwalifikacji i zarejestrowanie do udziału w badaniu w ciągu 6 tygodni od zdiagnozowania, -zgoda na prowadzenie obserwacji przez 5 lat, -zgoda komisji etycznej.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 15.4. Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. Critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach”.

Wnioskodawca do badań o niższej wiarygodności włączonych do przeglądu systematycznego zakwalifikował:

- 1 badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramiennie: badanie APN311-201 (dane na podstawie abstraktu konferencyjnego Lang P et al. 2015, clinicaltrials.gov);
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramiennie, będące badaniem pomostowym (ang. bridging study): APN311-102 – (dane na podstawie abstraktu konferencyjnego Takahashi et al. 2016);
- 1 badanie retrospektywne, opisowe bez grupy kontrolnej o akronimie APN311-303 (dane na podstawie abstraktów konferencyjnych: Lode H et al. 2014, 2017 Lode HN et al. 2016, niepublikowanych danych wnioskodawcy i publikacji: Lode H et al. 2016, Lode HN et al. 2014, Ceylan K et al. 2018, Mueller I et al. 2018, Siebert N et al. 2016);
- 1 badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną (dane na podstawie publikacji Lode et al. 2015 i abstraktu konferencyjnego Loibner H et al. 2016);
- 1 badanie eksperymentalne jednoramiennie o akronimie APN311-101 (na podstawie publikacji Ladenstein et al. 2013, Lode H et al. 2010 i clinicaltrials.gov);
- 1 badanie prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej (na podstawie publikacji Lang et al. 2011);
- 3 opisy przypadku/serii przypadków (na podstawie publikacji Bauters et al. 2013, Levy et al. 2015, Lode et al. 2013);
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-302 i APN311-202 (na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2015);
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej (na podstawie abstraktów konferencyjnych Lode HN et al. 2015, 2016);
- 2 analizy porównawcze wyników badania HR-NBL1/SIOPEN przed i po wprowadzeniu immunoterapii (na podstawie niepublikowanych danych uzyskanych od wnioskodawcy).

Szczegółowa charakterystyka badań o niższej wiarygodności została przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 7.2 Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności” i 15.4. „Charakterystyki badań klinicznych włączonych do analizy klinicznej (ang. Critical appraisal) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w tych badaniach”.

Definicje głównych punktów końcowych, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Definicje głównych punktów końcowych badania APN311-302**

Punkt końcowy	Definicja
3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (ang. event-free survival; EFS) – pierwszorzędowy punkt końcowy	EFS obliczone od daty randomizacji pacjentów w ramach etapu immunoterapii. Progresja choroby, nawrót choroby, zgon z jakichkolwiek przyczyn oraz kolejny nowotwór były rozpatrywane jako zdarzenia.
Ogólne przeżycie (ang. overall survival)	Ogólne przeżycie (ang. overall survival) obliczone od daty randomizacji pacjentów w ramach etapu immunoterapii do wystąpienia zgonu z jakichkolwiek przyczyn.
Skumulowana częstość nawrotu/progresji	-
Skumulowana częstość zgonu z powodu progresji choroby, infekcji lub z innych przyczyn	-
Ogólna odpowiedź na leczenie	Ogólna odpowiedź na leczenie przeprowadzana przez badacza (na podstawie scyntygrafii MIBG, analizy szpiku kostnego, markerów nowotworowych). Odpowiedź określano dla pierwotnego guza, kości, wątroby i innych miejsc osobno oraz ogólnie w oparciu o ang. International Neuroblastoma Response Criteria.
Zależność pomiędzy wskaźnikiem odpowiedzi, przeżyciem, EFS, skumulowaną częstością nawrotów lub progresją choroby a potencjalnymi czynnikami prognostycznymi takimi jak: amplifikacja MYCN, wiek (<1 rok; 1-1,5 roku; >1,5-5 lat; >5 lat), nasilenie choroby przed immunoterapią.	-
Toksyczność	-
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia	STEAE (ang. serious treatment-emergent adverse events).
Jakiegokolwiek STEAE związane z leczeniem	-
Jakiegokolwiek STEAE związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta/ IL-2/ kwasu 13-cis-retinowego	-
Jakiegokolwiek STEAE prowadzące do przerwania terapii	-
Jakiegokolwiek STEAE prowadzące do zgonu	-
Zgony	-
Toksyczność co najmniej 3 stopnia	-
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów	-
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane o co najmniej poważnym nasileniu, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów w dowolnej grupie pacjentów	-
Poszczególne ciężkie zdarzenia niepożądane mające miejsce podczas leczenia, ocenione jako co najmniej możliwe związane z zastosowaniem dinutuksymabu beta, które wystąpiły u co najmniej 1% pacjentów	-

Definicje punktów końcowych dla badania APN311-202 przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 5.2. Charakterystyka skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu wnioskodawcy została zamieszczona w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 15.11.



#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przedstawił ocenę jakości badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego w skali *Cochrane Handbook*, NICE, NEWCASTLE (ang. NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE - NOS), natomiast ocenę jakości badań wtórnych wnioskodawca przedstawił w skali AMSTAR.

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania APN311-302 przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Ocena badania APN311-302 została przedstawiona w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego dla badania o akronimie APN311-302 według wnioskodawcy**

Kategoria	Decyzja	Komentarz
Zastosowana metoda randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niskie ryzyko błędu systematycznego	Badanie określone jako randomizowane
Zastosowany sposób randomizacji – utajnienie randomizacji (błąd systematyczny doboru próby)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Nie opisano sposobu randomizacji
Zaślepienie uczestników i personelu medycznego (błąd systematyczny związany z odmiennym traktowaniem pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie otwarte
Zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych (błąd systematyczny z diagnozowania) (wyniki zgłaszane przez pacjentów)	Wysokie ryzyko błędu systematycznego	Badanie otwarte
Niekompletne dane (błąd systematyczny z wycofania)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak informacji.
Wybiórcze raportowanie wyników (błąd systematyczny związany z wybiórczym publikowaniem)	Niejasne ryzyko błędu systematycznego	Brak dostatecznej ilości informacji, by móc dokonać osądu „niskiego ryzyka” lub „wysokiego ryzyka” błędu systematycznego.

Źródło: AKL Wnioskodawcy

Ocena jakości badań APN311-303, APN311-101, APN311-201, APN311-202, APN311-102 i badania Lang et al. 2011 zgodnie z kryteriami NICE przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „15.9. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ JEDNORAMIENNYCH ZGODNIE Z KRYTERIUM NICE”.

Dodatkowo ocena jakości badania Lode et al. 2015 na podstawie NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale „15.10. OCENA BADAŃ Z GRUPĄ KONTROLNĄ W SKALI NOS”.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

„Brak jest badań bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną dinutuksymabu beta z/lub bez IL-2 dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym); pierwotnie w badaniu APN311-301/302 planowano przeprowadzić porównanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym względem samego kwasu 13-cis-retinowego, ale odebranie pacjentom możliwości stosowania immunoterapii uznano za nieetyczne”;

„Ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka przeprowadzono w oparciu o jedno randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone bez zaślepienia, opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, dane z rejestrów badań klinicznych oraz raport dostarczony przez Zamawiającego (brak jest opublikowanego opracowania pełnotekstowego dla badania APN311-301/302)”;

„Ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z opornym lub nawrotowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym przeprowadzono w oparciu o jedno badanie eksperymentalne, jednoramienne, opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne, dane z rejestrów badań klinicznych oraz raport dostarczony przez Zamawiającego (brak jest opublikowanego opracowania pełnotekstowego dla badania APN311-202), należy jednak zaznaczyć, że w przypadku chorób rzadkich wytyczne AOTMiT dopuszczają przeprowadzenie oceny efektywności klinicznej analizowanej interwencji w oparciu o badania bez randomizacji, ocenę efektywności klinicznej dinutuksymabu beta względem pacjentów nie otrzymujących immunoterapii przeprowadzono na podstawie analizy porównawczej wyników z badań APN311-202, APN311-303, APN311-302 względem historycznych grup kontrolnych – takie porównania cechują się niższą wiarygodnością, jednakże z

uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję względem komparatora stanowią jedyne dostępne dane w tym zakresie”;

„Brak zwalidowanych danych dotyczących jakości życia”;

„Brak badań oceniających efektywność dinutuksymabu beta w populacji pacjentów >21 roku życia, co wynika z niezwykle rzadkiego występowania tej jednostki chorobowej w populacji dorosłych pacjentów”.

#### **Ograniczenia badania z randomizacją APN311-301/302:**

- „badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez Zamawiającego,
- niejasne ryzyko wystąpienia błędu systematycznego w badaniu,
- badanie przeprowadzone bez zaślepienia,
- dinutuksymab beta podawano w postaci 8-godzinnych infuzji, obecnie zaleca się podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym przez 10 dni, bowiem ten sposób podawania wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń/działań niepożądanych,
- mała liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie,
- w badaniu nie podano podejścia do testowanej hipotezy (badanie superiority, noninferiority, equivalence);
- analizę wyników skuteczności przeprowadzono w populacji FAS (ang. full analysis set) oraz PPS (ang. per protocol set), która jest mniej wiarygodna od oceny w populacji ITT (ang. intention to treat)”.

#### **Ograniczenia badania eksperymentalnego APN311-202:**

- „brak randomizacji i zaślepienia (badanie jednoramienne),
- wyniki analizy wstępnej dotyczyły tylko 44 pacjentów,
- w I etapie badania mającym na celu określenie dawki pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta również w dawce niezgodnej z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym,
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z badania,
- brak precyzyjnych danych o czasie trwania okresu obserwacji,
- badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez Zamawiającego;
- nieadekwatny projekt badania; OS oraz EFS nie były głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu”.

#### **Ograniczenia badań o niższej wiarygodności:**

- dinutuksymab beta podawany w monoterapii: APN311-101, APN311-102, badanie prospektywne opisane w publikacji Lode 2015 lub jedynie w skojarzeniu z IL-2: badanie prospektywne opisane w publikacji Lode 2015, APN311-201, badanie prospektywne opisane w publikacji Lang 2011;
- dinutuksymab beta podawano w postaci 8-godzinnych infuzji przez 5 dni APN311-101, APN311-201, badanie prospektywne opisane w publikacji Lang 2011 (obecnie zaleca się podawanie dinutuksymabu beta we wlewie ciągłym przez 10 dni, bowiem ten sposób podawania wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych),
- badania przeprowadzone bez randomizacji i zaślepienia,
- badania jednoramienne APN311-303, APN311-101, APN311-201, APN311-102 oraz badanie prospektywne opisane w publikacji Lang 2011;
- badania opisane w publikacji Lode et al 2015 i Lang et al. 2011 - opisane jedynie na podstawie abstraktów; potencjalnie mogą być związane z głównymi badaniami (APN311-303, -202, -201), ale z uwagi na niewystarczający opis metodologii, brak danych na temat akronimu badania oraz różne liczby zrekrutowanych pacjentów, zostały przedstawione jako osobne badania;
- badanie retrospektywne APN311-303,
- mała liczba pacjentów w ramieniu (<100) – APN311-303, APN311-101, APN311-201, APN311-102, badania opisane w publikacji Lode et al 2015 i Lang et al. 2011, jednak należy zaznaczyć, że nerwiak zarodkowy współczulny należy do grona chorób ultrazadkich, stąd trudności w przeprowadzeniu badań w większej populacji pacjentów,
- badania jednoosrodkowe: APN311-303, badania opisane w publikacji Lode et al 2015,
- brak precyzyjnych informacji o liczbie ośrodków, w których przeprowadzono badanie: APN311-201, APN311-102, badanie Lang et al. 2011,
- brak precyzyjnych informacji o czasie trwania okresu obserwacji: APN311-303, badanie Lang et al. 2011 i Lode et al 2015,
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji lub którzy nie ukończyli badania: APN311-303, APN311-102, badanie Lang et al. 2011 i Lode et al 2015,



- brak precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania: APN311-102, badanie Lang et al. 2011 i Lode et al 2015,
- badania opisane w oparciu o abstrakty konferencyjne i/lub dane z rejestrów badań klinicznych: APN311-201, APN311-102, badanie Lode et al 2015,
- badanie mające na celu określenie dawkowania dinutuksymabu beta, stąd nie wszystkie zastosowane w badaniu dawki leku były zgodne z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym: APN311-101,
- pacjenci w ramach badania otrzymywali mniej niż 5 cykli immunoterapii: APN311-101,
- brak charakterystyki wyjściowej pacjentów: APN311-201, badanie Lang et al. 2011 i Lode et al 2015,
- różna ocena badań jednoramiennych w skali NICE: badania APN311-101, APN311-201 uzyskały - 6 punktów, badanie APN311-303 - 5 punktów, a badania APN311-102 i badanie Lang et al. 2011 - 4 punkty, jakość badania z grupą kontrolną badanie Lode et al 2015 oceniono jako średnią w skali NOS, możliwe, że stanowi abstrakt do innego badania; badanie APN311-303 – uwzględniona heterogeniczna populacja pacjentów – z nawrotową/oporną na leczenie neuroblastomą jak również chorzy z neuroblastomą wysokiego ryzyka leczeni w ramach I linii; opisy przypadków: Bauters et al. 2013, Levy et al. 2015, Lode et al. 2013.

#### **Ograniczenia porównań względem historycznych grup kontrolnych:**

- „brak randomizacji, czyli rozkładu losowego pod względem znanych i nieznanymi czynników rokowniczych;
- porównanie względem historycznych grup kontrolnych R1 i Garaventa i wsp. 2009 było możliwe tylko dla OS;
- potencjalne różnice w postępowaniu z pacjentami po wznowie przy porównaniu APN311-302 a historyczną grupą kontrolną Yu i wsp. 2010;
- różnice pomiędzy odsetkiem pacjentów stosujących chemioterapię mieloablacyjną BuMel (obecnie zalecana) i CEM pomiędzy pacjentami z badania APN311-302, a historycznymi grupami kontrolnymi R1 oraz Yu i wsp. 2010;
- w przypadku porównania z historyczną grupą kontrolną z badania Garaventa i wsp. 2009, u większości z pacjentów uwzględnionych w tym badaniu raczej nie było stosowane żadne przeciwciało anty-GD2, jednak nie można wykluczyć możliwości, że niektórzy pacjenci otrzymywali dinutuksymab lub dinutuksymab beta w ramach innych badań klinicznych”.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- „Populacja pacjentów objęta wnioskiem, zgodnie z aktualnym opisem Programu lekowego jest nieznacznie węższa niż populacja zarejestrowana, brak opracowań wtórnych dotyczących zastosowaniu dinutuksymabu beta w terapii nerwiaka zarodkowego współczulnego”;

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

#### NERWIAK ZARODKOWY WSPÓŁCZULNY WYSOKIEGO RYZYKA U PACJENTÓW PO TERAPII INDUKCYJNEJ – POPULACJA FAS (dane niepublikowane)

##### Przeżycie wolne od zdarzeń – EFS

**Tabela 21.** Wyniki skuteczności klinicznej - dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym i il-2 na podstawie badania APN311-302 (dane niepublikowane) – wyniki dla populacji FAS

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

##### Przeżycie całkowite – OS

**Tabela 22.** Wyniki skuteczności klinicznej - dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym i il-2 na podstawie badania APN311-302 (dane niepublikowane) – wyniki dla populacji FAS

Punkt końcowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy	Dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

**Ogólna odpowiedź na leczenie****Skumulowana częstość nawrotów/progresji**

**Dodatkowo** wnioskodawca po aktualizacji strategii wyszukiwania przeprowadzonej 10.05.2019 włączył nową publikację Ladenstein R et al. 2018 zawierającą ocenę bezpieczeństwa badania APN311-302. Analiza objęła wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku, w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 4,7 roku. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT obejmującej wszystkich zrandomizowanych do fazy immunoterapii pacjentów (N=406; 200 chorych w grupie kontrolnej, 206 chorych w grupie badanej).

3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wynosiło 60% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 56% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym, natomiast 5-letnie EFS oszacowano na odpowiednio 57% w grupie badanej i 53% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 3-letniego EFS nie była istotna statystycznie. 3-letnie przeżycie całkowite wynosiło 70% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 69% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie OS oszacowano na odpowiednio 62% w grupie badanej i 63% w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami, w zakresie 5-letniego OS nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki z badania APN311-302 w zakresie skuteczności klinicznej na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2018, przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 5.1.1.2.

**PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWRACAJĄCEGO NERWIAKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO – POPULACJA – FAS (dane niepublikowane)****Przeżycie całkowite – OS**

**Tabela 23.** Wyniki skuteczności klinicznej - przeżycie całkowite (OS) - dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 na podstawie badania APN311-202 (dane niepublikowane) – wyniki dla populacji FAS

Punkt końcowy	Ogółem	Mierzalna choroba na początku badania za pomocą obrazowania MRI i/lub tomografii komputerowej	Mierzalna choroba na początku badania za pomocą scyntygrafii MIBG i/lub badania histopatologicznego szpiku kostnego	Brak objawów choroby na początku badania	Z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	Z nawracającym nerwiakiem zarodkowym współczulnym
1-roczy OS						
2-letni OS						
3-letni OS						
Czas do wystąpienia zgonu – średnia (dni)						

**Przeżycie wolne od zdarzeń – EFS****Tabela 24.** Wyniki skuteczności klinicznej - przeżycie wolne od zdarzeń – (EFS) - dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 na podstawie badania APN311-202 (dane niepublikowane) – wyniki dla populacji FAS

Punkt końcowy	ogółem	Z opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym	Z nawracającym nerwiakiem zarodkowym współczulnym
1-roczone EFS			
2-letnie EFS			
3-letnie EFS			
Czas do wystąpienia progresji –średnia (dni)			

**Odpowiedź na leczenie****SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DINUTUKSYMABU BETA W SKOJARZENIU Z KWASEM 13-CIS-RETINOWYM I IL-2 WZGLĘDEM HISTORYCZNYCH GRUP KONTROLNYCH – (BRAK IMMUNOTERAPII)**

Wnioskodawca w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej dinutuksymabu beta skojarzonego z kwasem 13-cis-retinowym +/- IL-2 względem braku immunoterapii (czyli standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym), przedstawił porównanie pacjentów stosujących immunoterapię dinutuksymabem beta biorących udział w głównych badaniach klinicznych (APN311-302, APN311-202, APN311-303), w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (brak immunoterapii).

Wyodrębnił trzy historyczne grupy kontrolne, odpowiadające populacji pacjentów biorących udział w badaniach APN311-302, APN311-303, APN311-202, pierwsza - pacjentów z badania APN311-302, którzy nie otrzymali jeszcze immunoterapii, druga - pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa et al. 2009 oraz trzecia - pacjentów wyodrębnionych z badania Yu et al. 2010.

Szczegółowe zestawienie i porównanie populacji pacjentów z badań APN311-302, APN311-202, APN311-303 z populacją pacjentów z grupy historycznej przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 15.6.

Porównania względem historycznych grup kontrolnych opisane w AKL wnioskodawcy:

- Badanie APN311-302 vs historyczna grupa kontrolna R1 oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka;

- Badanie APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna z badania Garaventa oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym;
- Badanie APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna R1 oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym;
- Badanie APN311-202 + APN311-303 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym;
- Badanie APN311-202 vs historyczna grupa kontrolna Garaventa oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 vs brak immunoterapii w populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym;

Dinutuksymab beta vs historyczna grupa kontrolna R1 (dane niepublikowane z badania APN311-302)

**Tabela 25.** Wyniki skuteczności klinicznej – ryzyko zgonu - dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej R1 na podstawie badania APN311-302 (dane niepublikowane)

Punkt końcowy	Pacjenci z badania APN311-302 (dinutuksymab beta) N=367	Historyczna grupa kontrolna, N=450	RR/RB [95% CI]	P	NNT
Zgony n (%)					

Dinutuksymab beta (dane niepublikowane z badania APN311-303) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa (Garaventa et al. 2009)

**Tabela 26.** Wyniki skuteczności klinicznej - przeżycie całkowite (OS) - dinutuksymabu beta (dane niepublikowane z badania APN311-303) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (na podstawie badania Garaventa et al. 2009)

Punkt końcowy	Pacjenci z badania APN311-303 (dinutuksymab beta) N=30	Historyczna grupa kontrolna Garaventa (brak immunoterapii) N=29	RR/RB [95% CI]	p	NNT
Zgony n (%)					
1-roczne OS					
2-letnie OS					
3-letnie OS					

Dinutuksymab beta vs historyczna grupa kontrolna R1 (dane niepublikowane z badań APN311-202 + APN311-303)

**Tabela 27.** Wyniki skuteczności klinicznej – ryzyko zgonu - dinutuksymabu beta w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej R1 na podstawie badań APN311-202 + APN311-303 (dane niepublikowane)

Punkt końcowy	Pacjenci z badań APN311-303 i APN311-202, N=48 (dinutuksymabem beta)	Historyczna grupa kontrolna, N=52 (nie leczenia dinutuksymabem beta)	RR/RB [95% CI]	p	NNT
Zgony n (%)					

Dinutuksymab beta (dane niepublikowane z badań APN311-202 + APN311-303) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa (Garaventa et al. 2009)

**Tabela 28.** Wyniki skuteczności klinicznej - przeżycie całkowite (OS) - dinutuksymabu beta (dane niepublikowane z badania APN311-202 + APN311-303) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (na podstawie badania Garaventa et al. 2009)

Punkt końcowy	Pacjenci z badań APN311-202 + APN311-303 (dinutuksymabem beta) N=48	Historyczna grupa kontrolna Garaventa (brak immunoterapii) N=29	RR/RB [95% CI]	p	NNT
Zgony n (%)					
1 roczne OS					
2-letnie OS					
3-letnie OS					

Dinutuksymab beta (dane niepublikowane z badania APN311-202) vs historyczna grupa kontrolna Garaventa (Garaventa et al. 2009)

**Tabela 29.** Wyniki skuteczności klinicznej - przeżycie całkowite (OS) - dinutuksymabu beta (dane niepublikowane z badania APN311-202) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (na podstawie badania Garaventa et al. 2009)

Punkt końcowy	Pacjenci z badań APN311-202 (dinutuksymabem beta) N=18	Historyczna grupa kontrolna Garaventa (brak immunoterapii) N=34	RR/RB [95% CI]	p	NNT
Zgony n (%)					
1 roczne OS					
2-letnie OS					
3-letnie OS					

Dinutuksymab beta (dane niepublikowane z badania APN311-303) vs historyczna grupa kontrolna Yu (Yu et al. 2010) - porównanie pośrednie po dopasowaniu populacji (MAIC)

**Tabela 30.** Wyniki skuteczności klinicznej – analiza MAIC – OS, EPS - dinutuksymabu beta (dane niepublikowane z badania APN311-303) w porównaniu do historycznej grupy kontrolnej (na podstawie badania Yu et al. 2010)

Punkt czasowy	Pacjenci z badania APN311-302 (dinutuksymabem beta z lub bez IL-2)	Pacjenci z historycznej grupy kontrolnej Yu et al. 2010 (brak immunoterapii)	HR (95% CI)
<b>EFS</b>			
24 miesiące			
48 miesięcy			
70 miesięcy			
<b>OS</b>			
24 miesiące			
48 miesięcy			
70 miesięcy			

## BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI

Wnioskodawca do badań o niższej wiarygodności zakwalifikował:

- 1 badanie eksperymentalne, otwarte, jednoramienne: badanie APN311-201 (dane na podstawie abstraktu konferencyjnego Lang P et al. 2015, clinicaltrials.gov);
- 1 badanie eksperymentalne, jednoramienne, będące badaniem pomostowym (ang. bridging study): APN311-102 – (dane na podstawie abstraktu konferencyjnego Takahashi et al. 2016);
- 1 badanie retrospektywne, opisowe bez grupy kontrolnej o akronimie APN311-303 (dane na podstawie abstraktów konferencyjnych: Lode H et al. 2014, 2017 Lode HN et al. 2016, niepublikowanych danych wnioskodawcy i publikacji: Lode H et al. 2016, Lode HN et al. 2014, Ceylan K et al. 2018, Mueller I et al. 2018, Siebert N et al. 2016);
- 1 badanie prospektywne, obserwacyjne z grupą kontrolną (dane na podstawie publikacji Lode et al. 2015 i abstraktu konferencyjnego Loibner H et al. 2016);
- 1 badanie eksperymentalne jednoramienne o akronimie APN311-101 (na podstawie publikacji Ladenstein et al. 2013, Lode H et al. 2010 i clinicaltrials.gov);
- 1 badanie prospektywne opisowe, bez grupy kontrolnej (na podstawie publikacji Lang et al. 2011);
- 3 opisy przypadku/serii przypadków (na podstawie publikacji Bauters et al. 2013, Levy et al. 2015, Lode et al. 2013);
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-302 i APN311-202 (na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2015);
- 1 analizę porównawczą wyników z badań APN311-202 i APN311-303 względem historycznej grupy kontrolnej (na podstawie abstraktów konferencyjnych Lode HN et al. 2015, 2016);
- 2 analizy porównawcze wyników badania HR-NBL1/SIOPEN przed i po wprowadzeniu immunoterapii (na podstawie niepublikowanych danych uzyskanych od wnioskodawcy).

Poniżej przedstawiono w formie skróconej podsumowanie dotyczące skuteczności klinicznej dinutuksymabu beta na podstawie badań APN311-303 i APN311-201.

Wyniki badania eksperymentalnego APN311-201 wskazują na przeżycie wolne od progresji choroby po 2 i 3 latach wynoszące odpowiednio 55% i 38%, po zastosowaniu dinutuksymabu beta w skojarzeniu z IL-2.

W ramach badania APN311-303 przeprowadzono retrospektywną analizę danych zebranych od 54 pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, (większość z opornym lub nawrotowym), którzy otrzymywali dinutuksymab beta w skojarzeniu z 13-cis-RA i IL-2, w ramach programu charytatywnego dostępu (ang. compassionate use). U pacjentów z nawrotowym i opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym stosujących dinutuksymab beta 1-letni, 2-letni, 3-letni OS wynosił odpowiednio 89,7%, 69%, 54,7% (NBL



nawrotowy) i 92,9%, 69,8%, 69,8% (NBL oporny) podczas gdy 1-letni, 2-letni, 3-letni EFS wyniósł odpowiednio 44,8%, 31%, 24,1% i 58,2%, 29,1% i 29,1%.

Wyniki pozostałych badań i opracowań w zakresie skuteczności klinicznej (badania: APN311-101 i APN311-102, badania prospektywne: Lang 2011 i Lode 2015, opisy przypadków oraz opracowania wtórne) były spójne i potwierdzają wyniki badań opisanych w niniejszym opracowaniu. Szczegółowe wyniki zostały zaprezentowane w rozdziale „15.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności”.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

### **NERWIAK ZARODKOWY WSPÓŁCZULNY WYSOKIEGO RYZYKA U PACJENTÓW PO TERAPII INDUKCYJNEJ – POPULACJA SAF**

W badaniu APN311-302 oceniano bezpieczeństwo dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta skojarzonej z kwasem 13-cis-retinowym, a więc porównania nie odpowiadającemu problemowi decyzyjnemu. W związku z powyższym w niniejszym opracowaniu przedstawiono jedynie podsumowanie oceny bezpieczeństwa na podstawie badania APN311-302, pełna ocena bezpieczeństwa dla badania APN311-302 została przedstawiona w analizie klinicznej wnioskodawcy.



**Dodatkowo** wnioskodawca po aktualizacji strategii wyszukiwania przeprowadzonej 10.05.2019 włączył nową publikację Ladenstein R et al. 2018 zawierającą ocenę bezpieczeństwa badania APN311-302. Analiza objęła wyniki zbierane do 31 lipca 2017 roku, w okresie obserwacji którego mediana wynosiła 4,7 roku.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby i przerwania immunoterapii z powodu progresji choroby.

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) większym ryzykiem:

- nieukończenia pełnych cykli immunoterapii;
- przerwania/zaprzestania leczenia;
- przerwania immunoterapii z powodu jej toksyczności,

Przeprowadzona analiza wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia:

- nieprawidłowej liczby płytek krwi o 1-4 stopniu nasilenia;
- toksyczności związanej ze stanem ogólnym o 1-4 stopniu nasilenia;
- infekcji o 1-4 stopniu nasilenia;
- pokrzywki o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu przesiąkania włóściczek o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu uwalniania cytokin o 1-4 stopniu nasilenia;
- bólu związanego z immunoterapią o 1-4 stopniu nasilenia;
- nudności lub wymiotów o 1-4 stopniu nasilenia;
- biegunki o 1-4 stopniu nasilenia;

- nieprawidłowej funkcji skurczowej lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV) o 1-4 stopniu nasilenia;
- hipotensji o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu kreatyniny o 1-4 stopniu nasilenia;
- neurotoksyczności w obrębie obwodowego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu bilirubiny o 1-4 stopniu nasilenia;
- rozszerzenia źrenic o 1-4 stopniu nasilenia;
- zaburzeń akomodacji oka o 1-4 stopniu nasilenia.

Szczegółowe wyniki z badania APN311-302 w zakresie bezpieczeństwa na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2018, przedstawiono w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale 5.1.2.2.

### **PIERWOTNIE OPORNEGO LUB NAWRACAJĄCEGO NERWIĄKA ZARODKOWEGO WSPÓŁCZULNEGO – POPULACJA – SAF (dane niepublikowane)**

Wyniki bezpieczeństwa - dinutuksymab beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 na podstawie badania APN311-202 (dane niepublikowane) – wyniki dla populacji SAF


\*\*19 zgonów było spowodowanych progresją nerwiaka zarodkowego współczulnego, 1 zgon nastąpił w wyniku sepsy.



### **BADANIA O NIŻSZEJ WIARYGODNOŚCI**

Szczegółowe wyniki w zakresie bezpieczeństwa na podstawie badań o niższej wiarygodności zostały przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy w rozdziale „7.2 Podsumowanie wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności” i „15.5. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności”.

Wyniki pozostałych badań i opracowań w zakresie bezpieczeństwa (badania: APN311-101 i APN311-102, badania prospektywne: Lang 2011 i Lode 2015, opisy przypadków oraz opracowania wtórne) były spójne i potwierdzają wyniki badań opisanych w niniejszym opracowaniu.

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania własnego, analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku.

### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W celu uzupełnienia oceny profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta), wnioskodawca przedstawił informację z charakterystyki produktu leczniczego oraz z raportu EPAR, nie przedstawiono danych z innych źródeł.

Bezpieczeństwo stosowania dinutuksymabu beta 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. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włósniczek (40%) i niedociśnienie (39%).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane podsumowano w poniższej tabeli. Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów zgodnie ze słownikiem MedDRA oraz częstością występowania.

Przyjęto następujące kategorie częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) oraz niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 31. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenia (w tym: zapalenie płuc, zakażenie skóry, zakażenie wirusem opryszczki, zapalenie rdzenia kręgowego, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego), zakażenia związane ze sprzętem medycznym	posocznica	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, trombocytopenia	trombocytopenia, leukopenia, limfopenia	zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrz naczyniowego, eozynofilia
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, zespół uwalniania cytokin	reakcja anafilaktyczna	choroba posurowicza
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zatrzymanie płynów	zmniejszenie apetytu, hypoalbuminemia, hiponatremia, hipokaliemia, hipofosfatemia, hipomagnezemia, hipokalcemia, odwodnienie	-
Zaburzenia psychiczne	-	pobudzenie, niepokój	-
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	neuropatia obwodowa, drgawki, parestezja, zawroty głowy, drżenie	wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zespół tylnej odwracalnej encefalopatii
Zaburzenia oka	rozszerzenie źrenic, zwężenie źrenicy, obrzęk oka (powieki,	oftalmoplegia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego,	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często
	okołoczołowy)	zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie, światłowstręt	
Zaburzenia serca	tachykardia	niewydolność serca, zaburzenia czynności lewej komory, płyn w worku osierdziowym	-
Zaburzenia naczyniowe	niedociśnienie, zespół przesiąkania włósniczek	nadciśnienie	wstrząs hipowolemiczny, choroba wenookluzyjna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	hipoksja, kaszel	skurcz oskrzeli, duszność, niewydolność oddechowa, nacieki w płucach, obrzęk płuc, wysięk opłucnowy, przyspieszony oddech, skurcz krtani	-
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, biegunka, zaparcia, zapalenie jamy ustnej	nudności, obrzęk warg, wodobrzusze, wzdęcia brzucha, niedrożność jelit, suchość warg	zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	-	uszkodzenie komórek wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	świąd, wysypka, pokrzywka	zapalenie skóry (w tym złuszczone), rumień, suchość skóry, nadmierna potliwość, wybroczyny, reakcja nadwrażliwości na światło	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	skurcze mięśni	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	skąpomocz, zatrzymanie moczu, hiperfosfaturia, krwiomocz, białkomocz	niewydolność nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka, dreszcze, ból*, obrzęk obwodowy, obrzęk twarzy	reakcja w miejscu wstrzyknięcia	-
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała, zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia kreatyniny	zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, hipertriglicerydemia, wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, wydłużenie czasu protrombinowego, wydłużenie czasu trombinowego	-

\*obejmuje ból brzucha, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, ból w klatce piersiowej, ból stawów;

### Opis wybranych działań niepożądanych

Nadwrażliwość - Najczęstsze reakcje nadwrażliwości obejmowały niedociśnienie (39%), pokrzywkę (18%) i skurcz oskrzeli (4%). U 32% pacjentów zgłaszano także zespół uwalniania cytokin. U 3,5% pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje anafilaktyczne.

Ból występuje zwykle podczas pierwszej infuzji dinutuksymabu beta i zmniejsza się w kolejnych cyklach leczenia. Pacjenci najczęściej zgłaszali ból brzucha, ból kończyn, ból pleców, ból w klatce piersiowej lub ból stawów.

Zespół przesiąkania włósniczek - Ogółem w 10% przypadków zespół przesiąkania włósniczek był ciężki (3.-4. stopnia) i częstość jego występowania malała w kolejnych cyklach leczenia.

Zaburzenia dotyczące oczu - Obejmowały one upośledzenie akomodacji oka możliwe do skorygowania okularami, jak również rozszerzenie źrenic (13%), nieostre widzenie (3%) lub światłowstręt (3%). Działania te

na ogół ustępowały po zakończeniu leczenia. Zgłaszano także ciężkie zaburzenia oka takie jak oftalmoplegia (2%) i zanik nerwu wzrokowego.

Neuropatia obwodowa - Zgłaszano zarówno neuropatie ruchowe, jak i czuciowe, łącznie u 9% pacjentów. Większość zdarzeń była 1.-2. stopnia i ustępowała.

Profil bezpieczeństwa z IL-2 i bez - Stosowanie produktu Qarziba z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z produktem Qarziba bez IL-2, zwłaszcza pod względem gorączki (92% vs 79%), zespołu przesiąkania włóściczek (50% vs 25%), bólu związanego z dinutuksymabem beta (75% vs 63%), niedociśnienia (43% vs 26%) i neuropatii obwodowej (14% vs 7%).

Immunogenność - Rozwój przeciwciał przeciwleukowych stanowi efekt klasy chimerycznych przeciwciał monoklonalnych. Ogółem mierzalne miana ADA wykryto u 65 (62%) ze 105 badanych pacjentów.

Biorąc pod uwagę ograniczenia metod analitycznych, obecnie nie ma wystarczających danych do właściwej oceny wpływu tworzenia przeciwciał przeciwleukowych na parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz na skuteczność i bezpieczeństwo dinutuksymabu beta.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej „jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym)”.

#### Populacja z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka

Dane dotyczące populacji z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka pochodzą w analizie z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania klinicznego APN311-302 w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym z IL-2 lub bez.

Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie pełnotekstowej publikacji Ladenstein R et al. 2018). W badaniu APN311-302 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło 60% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 56% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym, natomiast 5-letnie EFS oszacowano na poziomie 57% i 53% odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 3-letniego EFS nie była istotna statystycznie. 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło 70% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 69% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie OS oszacowano na poziomie 62% i 63% odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami, w zakresie 5-letniego OS nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci w badaniu APN311-302 otrzymywali dinutuksymab beta w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na skuteczność dinutuksymabu beta w porównaniu z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem czyli izotretynoiną stosowaną bez immunoterapii. Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących dinutuksymabu beta z izotretynoiną w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka i z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym.

Wnioskodawca podkreślił fakt zmiany protokołu w trakcie trwania badania APN311-302. Początkowo, w fazie podtrzymującej, zakładano porównywanie dinutuksymabu beta podawanego wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania Yu et al. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem stosowanym z IL-2, GM-CSF i kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do monoterapii kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych

immunoterapii, w związku z czym zmieniono 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.

#### Populacja z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym

Dane dotyczące populacji z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym pochodzą z jednego badania jednoramiennego (APN311-202). Badanie APN311-202 jest przeprowadzone bez randomizacji i zaślepienia, wyniki nie zostały zaprezentowane w formie pełnotekstowej publikacji, a te przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczą tylko 44 pacjentów i pochodzą z raportu dostarczonego od wnioskodawcy. Dodatkowo nie przedstawiono informacji dotyczących liczby pacjentów utraconych z badania i czasu trwania okresu obserwacji.

#### Porównanie z historyczną grupą kontrolną

#### Badania o niższej wiarygodności

Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dane z jednego badania retrospektywnego (APN311-303), badań prospektywnych (APN311-201, APN311-101, APN311-102, Lang 2011 i Lode 2015), opisów przypadków oraz opracowań wtórnych. Wyniki w oparciu o badania niższej wiarygodności były spójne i potwierdzają wyniki rejestracyjnych badań opisanych w niniejszym opracowaniu.

#### Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa zawarta w ChPL została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące z randomizowanego kontrolowanego badania (APN311-302), w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta z IL-2 lub bez w leczeniu pierwszej linii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka oraz dwóch badań jednoramiennych (APN311-201, APN311-202) i jednego badania retrospektywnego (APN311-303) u osób z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym/opornym na leczenie. Dinutuksymabu beta 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. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włósniczek (40%) i niedociśnienie (39%).

Stosowanie produktu Qarziba z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z produktem Qarziba bez IL-2, zwłaszcza pod względem gorączki (92% vs 79%), zespołu przesiąkania włósniczek (50% vs 25%), bólu związanego z dinutuksymabem beta (75% vs 63%), niedociśnienia (43% vs 26%) i neuropatii obwodowej (14% vs 7%).

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2018). Przeprowadzona analiza zaktualizowanych danych wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-



retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby i przerwania immunoterapii z powodu progresji choroby.

Ponadto analiza wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem:

- nieukończenia pełnych cykli immunoterapii;
- przerwania/zaprzestania leczenia;
- przerwania immunoterapii z powodu jej toksyczności,
- nieprawidłowej liczby płytek krwi o 1-4 stopniu nasilenia;
- toksyczności związanej ze stanem ogólnym o 1-4 stopniu nasilenia;
- infekcji o 1-4 stopniu nasilenia;
- pokrzywki o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu przeziębienia włośniczek o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu uwalniania cytokin o 1-4 stopniu nasilenia;
- bólu związanego z immunoterapią o 1-4 stopniu nasilenia;
- nudności lub wymiotów o 1-4 stopniu nasilenia;
- biegunki o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowej funkcji skurczowej lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV) o 1-4 stopniu nasilenia;
- hipotensji o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu kreatyniny o 1-4 stopniu nasilenia;
- neurotoksyczności w obrębie obwodowego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu bilirubiny o 1-4 stopniu nasilenia;
- rozszerzenia źrenic o 1-4 stopniu nasilenia;
- zaburzeń akomodacji oka o 1-4 stopniu nasilenia.

Wyniki pozostałych badań i opracowań w zakresie bezpieczeństwa (badania: APN311-202, APN311-101, APN311-102, Lang 2011 i Lode 2015, opisy przypadków oraz opracowania wtórne) prezentowanych w AKL wnioskodawcy były spójne i potwierdzają wnioski zaprezentowane w ChPL Qarziba.

Wnioskodawca odnalazł jeden przegląd systematyczny Greenwood i Foster 2018. W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono wszystkie badania kliniczne dotyczące zastosowania dinutuksymabu beta u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wymienione w przeglądzie systematycznym. W przeglądzie systematycznym przede wszystkim oceniono skuteczność i bezpieczeństwo dinutuksymabu (produkt leczniczy Unituxin, niedostępny w Uni Europejskiej) w leczeniu pediatrycznych pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

„Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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.”

Populację stanowili pacjenci spełniający kryteria realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)”.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-efektywności, CEA (ang. cost effectiveness analysis)

Analiza kosztów-użyteczności, CUA (ang. cost utility analysis)

##### Porównywane interwencje

- Wnioskowana technologia – dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem cis-13-retinowym, z lub bez interleukiną-2.
- Komparator – stosowanie standardowej opieki SOC (ang. standard of care) – opieka standardowa, stosowanie kwasu 13-cis-retinowego, leczenie wspomagające i procedury diagnostyczne.

W analizie podstawowej uwzględniono stosowanie IL-2 wśród wszystkich pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym. Pominięto stosowanie IL-2 wśród pacjentów z grupy wysokiego ryzyka przyjmujących wnioskowaną technologię w pierwszej linii leczenia (tj. leczeniu podtrzymującym, po chemioterapii indukcyjnej z przynajmniej częściową odpowiedzią, terapii mieloablacyjnej oraz po przeszczepieniu komórek macierzystych).

##### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) i wspólną (NFZ oraz świadczeniobiorcy).

##### Horyzont czasowy

Dożywotni, 90-letni horyzont czasowy

##### Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

Model przygotowano na potrzeby rynku zagranicznego (brytyjskiego) i zaadaptowano do warunków polskich. Model wykonano w programie MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA). Model zawiera elementy stworzone w Visual Basic for Applications, VBA.

MS Excel 2016 wyodrębniono następujące stany zdrowia: (przeżycie wolne od zdarzeń, EFS (ang. Event-free Survival), progresja lub nawrót choroby i zgon).

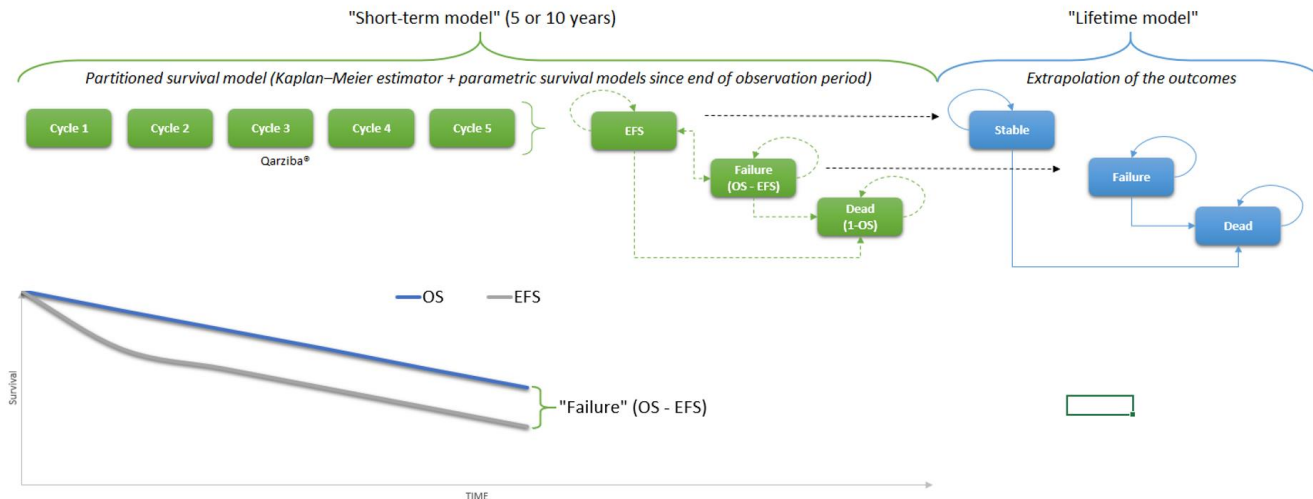
Model składał się z dwóch części. W pierwszej części przeprowadzono modelowanie z miesięcznym interwałem pozwalające ocenić odsetek pacjentów znajdujący się w poszczególnych stanach klinicznych tj. „EFS” (na poziomie estymatorów EFS), „Progresja/nawrót” (różnica pomiędzy estymatorami OS i EFS) oraz „Zgon” (1-OS). W drugiej części modelu obserwowano pacjentów z rocznym interwałem przy założeniu, że pacjenci, u których nie wystąpiły żadne zdarzenia związane z nerwiakiem zarodkowym w pierwszej części modelu, nie będą już doznawać nawrotu tej choroby (pacjenci „wyleczeni” z NBL, ale nadal doznający obniżonej jakości życia z powodu przebytego NBL i narażeni na zwiększone ryzyko zgonu), natomiast wśród pacjentów w stanie „Progresja/nawrót” założono dalsze leczenie nerwiaka zarodkowego i większe obciążenie chorobą.

W ramach obydwu części modelowania, dodatkowo podzielono pacjentów z grupy FL (populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w pierwszej linii (ang. first-line patient population)), którzy znajdowali się w stanie „Progresja/nawrót” na pacjentów, którzy są w trakcie 1 roku od progresji/nawrotu choroby oraz pacjentów żyjących dłużej niż 1 rok w tym stanie. Dla pacjentów z grupy R/R (populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NBL (ang. relapsed or refractory patient population)), założono takie same postępowanie terapeutyczne w stanie „Progresja/nawrót”, niezależnie od okresu przebywania pacjentów w tym stanie.

Uwzględniono podawanie wnioskowanej technologii przez pierwszych 10 dni każdego cyklu (łącznie 240 godzin podczas ciągłej infuzji) w dawce dobowej wynoszącej 10 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała. W każdym cyklu podawane jest 100 mg dinutuksymabu beta na każdy m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Stosowanie kwasu 13-cis-retinowego (Isoderm 10MG) w dawce dobowej 160 mg/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 14 dni 35-dniowego cyklu oraz stosowanie IL-2 (Proleukin 18 mln IU) w dawce 6 mln IU/m<sup>2</sup> pow. ciała przez 10 dni 35-dniowego cyklu wśród niektórych pacjentów z analizowanej populacji.

W modelu uwzględniono korektę połowy cyklu metodą tablic trwania życia, ale wyłącznie w przypadku 1-rocznych cykli. Korekty połowy cyklu nie uwzględnion w pierwszej części modelowania z uwagi na krótki okres cyklu trwający miesiąc.

Schemat modelu zaprezentowano na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu Markowa. Stan „Failure” – to stan „Progresja/nawrót”; stan „Dead” – to stan „Zgon”; Stan „Stable” – to stan uwzględniający pacjentów bez zdarzeń związanych z NBL w trakcie pierwszej części modelowania (EFS).

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W analizie uwzględniono dwie grupy pacjentów:

- pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, ang. *First-Line*, FL);
- pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (ang. *Relapsed or Refractory*, R/R).

Wejściową charakterystykę pacjentów określono na podstawie charakterystyki pacjentów włączonych do badań APN311-302 i APN311-202 (dane dostarczone z modelem oryginalnym zaadaptowanym do warunków polskich) oraz informacji uzyskanych od eksperta klinicznego.


\* Źródło danych APN311-302; \*\* Źródło danych APN311-202; FL - populacja pacjentów stosująca wnioskowaną technologię w pierwszej linii (ang. *First-Line patient population*); R/R - populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie NBL (ang. *Relapsed or Refractory patient population*).

Określono zmianę wysokości powierzchni i masy ciała pacjentów z analizowanej populacji na podstawie zależnych od wieku i płci zmian wartości w populacji ogólnej Polski. Założono, że przyrost masy ciała i powierzchni ciała w kolejnych latach życia pacjentów z analizowanej populacji będzie taki sam jak osób z populacji generalnej Polski. Zmiany masy ciała i powierzchni ciała zostały wykorzystane przy ocenie zużycia wszystkich leków uwzględnionych w analizie. Wykorzystano trzy metody oceny wielkości powierzchni ciała (formuły DuBois, Mosteller i Boyd).

#### Skuteczność kliniczna

W ramach pierwszej części modelowania, przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą oraz przeżycie całkowite:

- dla grupy pacjentów FL zostało określone na podstawie wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 i badania Yu 2010, adiustowanego poprzez dopasowanie charakterystyk porównywanych grup pacjentów (MAIC) oraz wyników porównania pośredniego danych z badania APN311-302 i danych grupy historycznej R1;
- dla grupy pacjentów R/R zostało określone danych z badania APN311-202 i danych grupy pacjentów wyodrębnionych z badania Garaventa 2009.

W analizie podstawowej wykorzystano najlepiej dopasowane modele przeżycia na podstawie sumy kwadratów względnych reszt wyników modeli parametrycznych. Dopasowanie modeli przeżycia przeprowadzono osobno dla grupy kontrolnej i grupy badanej. W analizie podstawowej uwzględniono parametry modeli przeżycia EFS i OS, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Parametry modeli EFS i OS uwzględnione w analizie podstawowej

	Grupa FL*	Grupa R/R**
<b>OS: Qarziba + SOC</b>	Gompertz: 0,0158; -0,0297	Log-logistyczny: -4,5148; 1,2188
<b>EFS: Qarziba + SOC</b>	Gompertz: 0,0366; -0,0626	Log-logistyczny: -1,9203; 0,6785
<b>OS: SOC</b>	Log-normalny: 4,0686; 1,4385	Log-logistyczny: -2,1459; 0,9186

Źródło danych: \* MAIC i porównane pośrednie wyników badania APN311-202 i badania Garaventa 2009; \*\* porównanie pośrednie wyników badania APN311-202 i badania Garaventa 2009

W ramach analizy dokonano oceny zużycia wnioskowanej technologii (oraz leków jej towarzyszących) przy uwzględnieniu informacji na temat odsetka pacjentów otrzymujących kolejne cykle leczenia w ramach badania APN311-302 (grupa FL) oraz badania APN311-202 (grupa R/R).



Źródło danych: Analiza wnioskodawcy; \* APN311-302; \*\*APN311-202

Przeżycie na terapii komparatorem zostało określone z uwzględnieniem estymatorów EFS dla pierwszych 6 miesięcy horyzontu czasowego analizy.

### Ryzyko zdarzeń niepożądanych

Ryzyko występowania zdarzeń w grupie wnioskowanej technologii określono na podstawie informacji z Charakterystyki produktu leczniczego Qarziba (analiza podstawowa) lub wyników badania APN311-202 (analiza wrażliwości zgodnie z sugestią grupy ekspertów oceniających model oryginalny). Ryzyko zdarzeń niepożądanych w grupie komparatora określono na podstawie danych dotyczących grupy kontrolnej badania Yu 2010.



Źródło danych: \* ChPL Qarziba; \*\* APN311-202; \*\*\*badanie Yu 2010; ^ ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów; ^^ niedociśnienie, pokrzywka, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne; SOC - opieka standardowa (stosowanie kwasu 13-cis-retinowego, leczenia wspomagającego i procedur diagnostycznych)

W ramach analizy założono występowanie każdego osobnego zdarzenia niepożądanego jednokrotnie. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego, najwyższe ryzyko występowania w/w zdarzeń niepożądanych w 1. cyklu leczenia, z istotnie niższym w kolejnych cyklach.

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane w całości z leczeniem nerwiaka zarodkowego wśród pacjentów z analizowanej populacji. Uwzględnione kategorie kosztu związane z leczeniem pacjentów z analizowanej populacji, zostały zidentyfikowane na podstawie opinii eksperta klinicznego oraz dostępnej literatury. Wybrane parametry i założenia analizy podstawowej zamieszczono w tabeli poniżej.

Z perspektywy płatnika publicznego zidentyfikowano kategorie kosztowe: finansowanie wnioskowanej technologii i leków stosowanych w chemioterapii i radiologii, finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych i świadczeń diagnostycznych, finansowanie świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP i pozostałe procedury medyczne). Wycenę świadczeń uwzględnionych w opracowaniu wnioskodawcy w rozdziale 3.6.1.

**Tabela 36. Wycena świadczeń uwzględnionych w opracowaniu**

Świadczenie		Wycena
<b>Osobodzień hospitalizacji</b>	5.08.05.0000174, „hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie” (pierwsze 3 dni)	865,28 PLN
	5.08.05.0000174, „hospitalizacja hematoonkologiczna u dzieci/zakwaterowanie” (kolejne dni)”	811,20 PLN
	5.08.07.0000002, „hospitalizacja związana z wykonaniem programu u dzieci”	540,80 PLN
5.08.07.0000004, „Przyjęcie w trybie ambulatoryjnym”		108,16 PLN
5.08.05.0000008, „Ocena skuteczności chemioterapii”		270,40 PLN
5.08.08.0000085, „Diagnostyka w programie leczenia opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (ICD-10 C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” – wykorzystany jako referencję/bazę do oceny przyszłego ryczału za diagnostykę w proponowanym programie		3 302,67 PLN
P27, 5.51.01.0014027, „Guzy łyte układu nerwowego”		3 768,00 PLN
W11, 5.30.00.0000011, „Świadczenie specjalistyczne 1-go typu”		33,00 PLN
W12, 5.30.00.0000012, „Świadczenie specjalistyczne 2-go typu”		65,00 PLN
5.53.01.0006017, Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena według skali TISS-28 dla dzieci - 17 pkt (osobodzień)		815,53 PLN
5.03.00.0000075, MR badanie głowy bez wzmocnienia kontrastowego		322,00 PLN
S21, 5.51.01.0016021, „Przeszczepienie autologicznych komórek krwiotwórczych*”		54 080,00 PLN
5.07.01.0000031, „Leczenie radioizotopowe innych schorzeń onkologicznych z zastosowaniem 131I -meta-jodo-benzyl-guanidyny”		11 898,00 PLN
5.07.01.0000048, „Zakwaterowanie do teleradioterapii / protonoterapii”		162,00 PLN
5.52.01.0001424, „Hospitalizacja do brachyterapii i terapii izotopowej”		270,00 PLN

W opracowaniu uwzględniono koszt jednostkowy leków zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia na dzień 1 maja 2019 r., natomiast średnią wysokość sprzedaży poszczególnych preparatów uwzględniono zgodnie z danymi z komunikatu DGL NFZ z dnia 25 marca 2019 r.

Z perspektywy pacjenta zidentyfikowano koszt zapłaty za preparaty stosowane w leczeniu działań niepożądanych oraz koszt preparatów dodatkowych stosowanych łącznie z wnioskowaną technologią (dopłata do leków refundowanych lub zapłata za leki nierefundowane).

W analizie uwzględniono wyłącznie koszt substancji czynnej używanej w leczeniu pacjenta, bez kosztu niewykorzystanej części fiolki, zgodnie z zasadami rozliczeń substancji czynnych stosowanych w programach lekowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wybrane parametry i założenia analizy podstawowej. W opracowaniu określono koszty przy uwzględnieniu w/w świadczeń. Szczegóły przedstawiono w analizie wnioskodawcy w rozdziale 3.6.2.



Tabela 37. Wybrane parametry i założenia analizy podstawowej.

Parametr	Wartość			Źródło
<b>Koszt leków</b>				
Koszt Qarziba 20 mg				
Koszt kwasu 13-cis-retinowego #	3,02 PLN za 20 mg			Obwieszczenie Ministra Zdrowia na dzień 1 maja 2019 r.
Koszt IL-2 ##	1 227,73 PLN za 1 fiol.inf./inj. [liof. do przyg. roztw]			<a href="https://cena.sprawdzlek.pl/proleukin/">https://cena.sprawdzlek.pl/proleukin/</a>
Koszt leków dodatkowych stosowanych łącznie	<p>Jako dodatkowy koszt uwzględniono wyłącznie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>koszt preparatów gabapentyny (1 opakowanie na cykl; 48,28 PLN)</li> <li>leków przeciwhistaminowych (1 opakowanie preparatów cetyryzyny na cykl; 9,81 PLN).</li> </ul> <p>Założono, że koszt leków przeciwbólowych (morfiny i nieopioidowych), roztworu albuminy i soli fizjologicznej rozliczany będzie w ramach świadczeń pobytowych.</p>			Założenia, ChPL Qarziba Ankieta w ramach badania kwestionariuszowego i uzupełnienia eksperta, NIHR 2017 <sup>^</sup> , NICE 2018 <sup>^^</sup>
<b>Koszt podawania (na cykl)</b>				
<b>Koszt diagnostyki i monitorowania</b>				
Koszt za cały kurs leczenia (5 cykli)	11 369,50 PLN			Założenia ChPL Qarziba, Ankieta w ramach badania kwestionariuszowego i uzupełnienia eksperta.
Koszt na cykl w grupie badanej	660,53 PLN			
<b>Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych (perspektywa NFZ/perspektywa pacjenta)</b>				
Ból **	540,80 PLN			Założenia, Ankieta w ramach badania kwestionariuszowego i uzupełnienia eksperta, NIHR 2017 <sup>^</sup>
Nadwrażliwość***	540,80 PLN			
Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 PLN			
Choroby oka	70,43 PLN			
Neuropatia obwodowa	548,84 PLN			
Gorączka, infekcje	540,80 PLN			
Wymioty, biegunka	640,63 PLN			
<b>Koszt dodatkowej opieki – stan „EFS” i stan „Stable”</b>				
Koszt w 1. roku	15 336,00 PLN			Założenia, Ankieta w ramach badania kwestionariuszowego i uzupełnienia eksperta.
Koszt w 2. roku	7 635,00 PLN			
Koszt w kolejnych latach	3 801,00 PLN			
<b>Koszt dodatkowej opieki i leczenia nawrotu – stan „Failure”/ „Progresja/nawrót”</b>				
Średni koszt leczenia pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) nie dłużej niż 1 rok	<p>Suma następujących składowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>928,73 PLN na każdy m<sup>2</sup> powierzchni ciała pacjenta w trakcie miesiąca;</li> <li>6,54 PLN na każdy kg masy ciała pacjenta w trakcie miesiąca;</li> <li>14 300,86 PLN w trakcie miesiąca.</li> </ul>			Założenia, Ankieta w ramach badania kwestionariuszowego i uzupełnienia eksperta.
Średni koszt opieki pacjentów przebywających w stanie „Failure” („Progresja/nawrót”) dłużej niż 1 rok	476,50 PLN miesięczne			

\*komparator - 6 cykli: kwas 13-cis-retinowy; # określono na podstawie kosztu produktu leczniczego Isoderm 10 mg (45,36 PLN za opakowanie 30 tabletek po 10 mg); ## 100% finansowanie leku ze środków publicznych; \*\*w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów; \*\*\*w tym niedociśnienie, pokrzywka, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne  
Źródło danych: <sup>^</sup> <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1519402/#/> <sup>^^</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10069/documents>



W analizie uwzględniono dodatkowo podawanie: leków przeciwbólowych (morfina, nieopiooidowe leki), gabapentyny, leków przeciwhistaminowych oraz Hepa-Mertz lub Essentiale Forte. Wskazane powyżej leki uwzględniono tylko w grupie wnioskowanej technologii.

### Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wagi użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z modelu oryginalnego, w którym wykorzystano wyniki badania Portwine 2016 (pacjenci z NBL w dzieciństwie) oraz badania Barr 1999 (pacjenci z nowotworem centralnego układu nerwowego w dzieciństwie). Z modelu przygotowanego dla analogicznej technologii (leczenie dinutuksymabem), uwzględniono wyłącznie dane z badania Barr 1999. W analizie podstawowej wykorzystano wagi użyteczności z badań Portwine 2016 (0,89 dla stanów „EFS” i „Stable”) oraz Barr 1999 (0,56 dla stanu „Failure” lub „Progresja/nawrót”).

**Tabela 38. Wagi użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu.**

Stan zdrowia	Wagi użyteczności	Źródło
„EFS”	0,89	Portwine 2016
„Stable”	0,89	Portwine 2016
„Failure”	0,56	Barr 1999
<b>Redukcja wagi użyteczności stanu</b>		
„EFS” / „Stable”	8,1% (HUI-2)	Założenia, Golicki 2015, Portwine 2016
„Failure” / „Progresja/nawrót”	42,1%* (HUI-2)	Założenia, Golicki 2015, Barr 1999

*Stan „Failure” – to stan „Progresja/nawrót”; Stan „Stable” – to stan uwzględniający pacjentów bez zdarzeń związanych z NBL w trakcie pierwszej części modelowania (EFS);*

Powyższe wagi użyteczności zestawiono z wagą użyteczności osoby z populacji generalnej Polski w wieku poniżej 24 lat (0,968), na podstawie wyników badania Golicki 2015. Względne wartości redukcji wagi użyteczności (8,1% dla stanów „EFS” i „Stable” i 42,1% dla stanu „Failure” lub „Progresja/nawrót”) przypisano chorym w całym horyzoncie czasowym analizy.

Nie uwzględniono wpływu występowania zdarzeń niepożądanych na jakość życia pacjentów z analizowanej populacji, w związku z tym, że zdarzenia niepożądane występują z reguły tylko w ciągu kilku dni, co jest stosunkowo krótkim okresem w odniesieniu do długości cykli modelu (tj. cykli miesięcznych lub rocznych) i horyzontu analizy (trwanie życia).

### Dyskontowanie

Uwzględniono dyskontowanie przyszłych wyników zdrowotnych i kosztów do pierwszego cyklu w modelu analizy użyteczności-kosztów. Dyskontowanie efektów klinicznych (lat życia skorygowanych o jakość) przy rocznej stopie dyskontowej równej 3,5% oraz dyskontowanie kosztów przy rocznej stopie dyskontowej równej 5,0%.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej w postaci zestawienia kosztów-konsekwencji stosowania produktu leczniczego Qarziba w odniesieniu do komparatora. W analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego, z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej.

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						


Aktualna wartość prognozy 139 953 PLN/QALY; \* 5 cykli; \*\* 6 cykli; **SOC** – opieka standardowa, stosowanie kwasu 13-cis-retinowego, leczenia wspomagającego i procedur diagnostycznych (ang. standard-of-care); **CER** - współczynnik kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness ratio); **ICER** - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. incremental cost-effectiveness ratio); **LY** – lata życia (ang. life years); **QALY** - lata życia skorygowane o jakość, lata życia w pełnym zdrowiu (ang. quality-adjusted life years); **QALYG** - dodatkowe lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years gained).

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy stosowanie dinutuksymabu beta (Qarziba + SOC) w miejsce komparatora SOC wśród pacjentów z nerwiakiem zarodkowym [redacted]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w leczeniu nerwiaka zarodkowego stosowanie produktu leczniczego Qarziba + SOC w porównaniu do leczenia samym SOC

- [redacted]
- [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił obliczenia ceny zbytu netto produktu Qarziba, o których mowa w § 5 ust 2 pkt 4 i ust 4 Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań (...).

Cena zbytu netto produktu Qarziba, o której mowa w § 5 ust 2 pkt 4, to cena przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progę aktualnego na dzień złożenia wniosku (139 953 PLN/QALY), o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Natomiast cena zbytu netto produktu Qarziba, o której mowa w § 5 ust 4, to cena przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej. Wyniki obliczeń zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 40. Progowe ceny zbytu netto produktu leczniczego Qarziba, 20 mg.**


Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progę, wynosi:

- [redacted]
- [redacted]

Oszacowana wartość progowa dla populacji osób stosujących wnioskowaną technologię w pierwszej linii FL jest wyższa od wnioskowanej ceny zbytu netto, natomiast dla populacji z nawrotowym lub opornym nowotworem R/R jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z brakiem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Analiza deterministyczna

Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową (w tym wartości skrajnych) deterministyczną analizę wrażliwości. W ramach analizy wrażliwości testowano również alternatywne źródła informacji oraz założenia dotyczące podstawowych aspektów modelowania. Zakres zmienności parametrów niepewnych ustalono na poziomie 95% przedziału ufności (CI) lub zakresu: minimum - maksimum w sytuacji braku 95% CI lub braku danych umożliwiających określenie 95% CI. Nie dla wszystkich parametrów określono zakres niepewności, bowiem problem decyzyjny dotyczy choroby rzadkiej, zatem wśród takich parametrów przyjęto zakres zmienności na poziomie  $\pm 30\%$  wartości podstawowej. Scenariusze analizy wrażliwości zdefiniowano w AE Wnioskodawcy w rozdziale 3.8.

[redacted] przy czym najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (powyżej +29% zmiany wartości ICER), zaobserwowano w przypadku scenariuszy przedstawionych w tabeli poniżej. Wybrane wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wybrane wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

\*zmiana ICER wartości z analizy podstawowej

Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICER) w porównaniu do analizy podstawowej (ICER 134 497 PLN/QALYG) zaobserwowano w przypadku:

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Szczegółowy wykaz testowanych scenariuszy oraz wyniki analizy deterministycznej znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy w rozdz. 4.2. oraz 12.4.

### Analiza probabilistyczna

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości uwzględniono zakres zmienności wszystkich parametrów niepewnych za wyjątkiem: cen wnioskowanej technologii, dawkowania porównywanych interwencji, stóp dyskontowych, ryzyka zgonu osób z populacji generalnej Polski i długości horyzontu czasowego. W zależności od wartości jakie przyjmują parametry w analizie uwzględniono różne rozkłady. W przypadku parametru, którego wartość jest obustronnie ograniczona (np. prawdopodobieństwo od 0% do 100%) uwzględniono rozkład beta. W przypadku parametrów przyjmujących wartości niemniejsze od 0 (np. koszty) uwzględniono rozkład gamma dla pozostałych parametrów uwzględniono rozkład normalny lub log-normalny, w zależności od symetryczności dostępnych danych na temat 95% CI lub zakresu wartości danego parametru.

Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w AE Wnioskodawcy w rozdziale 4.2.2.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 42. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Rozdział 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Patrz również weryfikacja spójności wyboru komparatorów w poszczególnych analizach załączonych do wniosku - rozdział 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i rozszerzonej/wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Brak uwag

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	<p>Analiza ekonomiczna w wariancie podstawowym została przeprowadzona w dożywotnym, 90 letnim horyzoncie czasowym. Uzasadnienie wnioskodawcy: „(...) adekwatny horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji. Mając na uwadze dostępne informacje wskazujące, że przeżycie całkowite pacjentów po przebyciu nerwiaku zarodkowego jest niższe niż osób z populacji generalnej, w opracowaniu przyjęto 90 letni horyzont czasowy.”</p> <p>Zgodnie z wytycznymi Agencji, horyzont czasowy analizy ekonomicznej powinien być wystarczająco długi, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów. W przypadku technologii medycznych, których wyniki i koszty różniące ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien być dożywotni. Rozpatrywanie wydatków związanych z leczeniem w długiej perspektywie czasowej uzasadnione jest przewlekłym charakterem choroby i brakiem możliwości leczenia przyczynowego.</p> <p>W ramach analizy ekonomicznej testowano horyzont czasowy na poziomie krótkoterminowego okresu modelowania (w grupie FL 10 lat lub 7 lat oraz 10 lat lub w grupie R/R 4 lata. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont zbliżony do obserwacji danych klinicznych z badania APN311-302 (HR-NBL1/SIOPEN) (mediana okresu obserwacji 4-7 lat). W związku z powyższym przyjęty horyzont czasowy wydaje się być prawidłowy.</p>
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	<p>Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto w oparciu o dane z modelu oryginalnego oraz model przygotowanego dla analogicznej technologii w leczeniu dinutuksymabem. Ograniczeniem analizy „(...) była jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Wynika to z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), w której praktycznie nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie.”</p> <p>W ramach analizy wrażliwości testowano wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski.</p>
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jedno- i wielokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

### Ograniczenia według wnioskodawcy:

„Modelowanie przeprowadzono z uwzględnieniem ograniczonych informacji na temat wyników zdrowotnych stosowania uwzględnionych interwencji wśród pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe wskazują na przewagę wnioskowanej technologii nad komparatorem. Niemniej jednak ze względu na charakter analizowanej jednostki chorobowej (choroba rzadka) oraz obecność badania randomizowanego dla analogicznej technologii lekowej nie jest możliwe przeprowadzenie randomizowanego badania klinicznego dla wnioskowanej technologii względem grupy kontrolnej ze względów etycznych.”

„Brakuje również dowodów naukowych wskazujących na długookresową (powyżej 70 miesięcy) skuteczność wnioskowanej technologii i potwierdzenie możliwości wyleczenia pacjentów z analizowanej populacji. Dostępne dowody naukowe obejmujące przede wszystkim analizy porównawcze wyników zdrowotnych pacjentów stosujących wnioskowaną technologię oraz wyników zdrowotnych historycznych grup kontrolnych obciążone mogą być znaczną niepewnością z uwagi na odmienne protokoły leczenia porównywanych pacjentów (np. aktualnie stosowany schemat chemioterapii BuMel zamiast chemioterapii CEM) oraz różnice w ich charakterystykach klinicznych. Niemniej jednak niniejszą analizę przeprowadzono przy uwzględnieniu najbardziej wiarygodnych danych z dostępnych. W/w ograniczenia wynikają przede wszystkim z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę). Dodatkowo badania, których wyniki uwzględniono w analizie zostały zaprojektowane przez klinicystów w celu uzyskania informacji na temat praktyki klinicznej, odzwierciedlają bardziej pragmatyczne podejście i odzwierciedlają praktykę kliniczną w większym stopniu niż losowo kontrolowane badania.”

„Ograniczeniem są też informacje na temat zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z nerwiakiem zarodkowym w Polsce. Niemniej jednak uwzględnione w opracowaniu informacje uzyskano od czołowego eksperta klinicznego w zakresie leczenia nerwiaka zarodkowego w Polsce. Ośrodek eksperta prowadzi również rejestr leczenia nerwiaka zarodkowego w Polsce (ekspert ma dostęp do danych z innych ośrodków medycznych), co również zwiększa wiarygodność wykorzystanych informacji.”

„Co więcej, nie wszystkie korzyści związane z wnioskowaną technologią można zmierzyć i nie zostały one uwzględnione w modelowaniu. Przykładowo, nie było możliwe uwzględnienie szerszych korzyści społecznych ze stosowania wnioskowanej technologii (np. koszty pośrednie).

„Kolejnym ograniczeniem była jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. Wynika to z charakteru analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), w której praktycznie nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie.”

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (Narodowego Funduszu Zdrowia; NFZ) i perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorcy) finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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. Populację stanowili pacjenci spełniający kryteria realizacji proponowanego programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 - M9500/3)”.

#### Ocena wyboru techniki analitycznej

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności (CEA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią zyskanych lat życia (LYG), dodatkowych lat życia skorygowane o jakość (QALYG). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER).

W model uwzględniono dane dotyczące jakości życia (wagi użyteczności) zgodnie z wytycznymi AOTMiT. Nerwiak zarodkowy jest chorobą rzadką, co ma wpływ na rekrutację, długoterminowe utrzymanie pacjentów w badaniu klinicznymi tym samym pozyskanie danych w zakresie jakości życia jest trudna.

Model jest dobrze dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego.

#### Horyzont

W analizie podstawowej oszacowania przeprowadzono w 90 letnim, dożywočním horyzoncie czasowym. W rozdziale „5.3.Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” -> tabela: „Ocena metodyki analizy ekonomicznej” przedstawiono uwagi do przyjętego w analizie horyzontu czasowego.



W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie okresu zbliżonego do obserwacji danych klinicznych w badaniu APN311-302 i APN311-202 (grupa FL - 10 lat lub 7 lat i grupa R/R - 4 lata). W analizie wrażliwości zaobserwowano największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności w przypadku scenariusza dotyczącego skrócenia horyzontu czasowego analizy w grupie FL i grupie R/R.

W modelu ekonomicznym dla dinutuksymab beta ocenianym przez NICE w 2018 roku, czas wolny od zdarzeń i całkowite przeżycie w ramieniu dinutuksymabu beta był ekstrapolowane w horyzoncie 10 lat.

#### Komparator

Uzasadnienie do wyboru komparatora zostało przedstawione w rozdziale „3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę”.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanych produktu leczniczego i komparatora na podstawie AKL. Ograniczenia analizy klinicznej mają zatem zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania efektywności klinicznej dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym +/- IL-2 względem braku immunoterapii (czyli standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym), Wnioskodawca przedstawił porównanie pacjentów stosujących immunoterapię dinutuksymabem beta biorących udział w głównych badaniach klinicznych (APN311-302, APN311-202, APN311-303), w porównaniu do historycznych grup kontrolnych (brak immunoterapii). Należy podkreślić niską jakość badań służących Wnioskodawcy do przeprowadzenia analiz – porównywania dokonywane były z historyczną grupą kontrolną.

Skuteczność kliniczną testowano w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowej i wielokierunkowej (w tym wartości skrajnych) deterministyczną analizę wrażliwości. Jakkolwiek wyniki analizy wrażliwości wskazują na 55,9% prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii nad komparatorem wśród pacjentów z grupy FL, natomiast 49,7% prawdopodobieństwo kosztowej opłacalności wnioskowanej technologii nad komparatorem wśród pacjentów z grupy R/R. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości nie wskazują na jednoznaczną opłacalność interwencji (prawdopodobieństwo opłacalności bliskie 50% dla obydwu grup pacjentów FL i R/R).

Oceniana interwencja stosowana jest wśród pacjentów z analizowanej populacji do zakończenia pięciu 35-dniowych cykli podawania immunoterapii, do momentu zaprzestania leczenia z innych powodów i zgonu. Horyzont czasowy dla rozważanego problemu decyzyjnego obejmuje oczekiwany czas życia pacjentów z analizowanej populacji, zatem w analizie podstawowej przyjęto 90 letnim horyzont czasowy, mając na uwadze dostępne informacje wskazujące, że przeżycie całkowite pacjentów po przebyciu nerwiaku zarodkowym jest niższe niż osób z populacji generalnej. W analizie wrażliwości uwzględniono horyzont na poziomie okresu zbliżonego do obserwacji danych klinicznych 10 lat lub 7 lat (grupa FL) i 4 lata (grupa R/R). W analizie wrażliwości w przypadku scenariusza dotyczącego skrócenia horyzontu czasowego analizy w grupie FL i grupie R/R, zaobserwowano największy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności.

Wartości użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięto z modelu oryginalnego oraz z modelu przygotowanego dla analogicznej technologii. Z modelu oryginalnego wartości pochodziły z następujących źródeł danych: z publikacji Portwine 2016 (pacjenci z NBL w dzieciństwie) oraz publikacji Barr 1999 (pacjenci z nowotworem centralnego układu nerwowego w dzieciństwie). Z modelu przygotowanego dla analogicznej technologii, uwzględniono wyłącznie dane z publikacji Barr 1999. Ograniczeniem analizy jest jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji, bowiem w analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie. W ramach analizy wrażliwości testowano wagi użyteczności osób z populacji generalnej Polski (ekstrapolacja) względna redukcja wagi użyteczności określona przy uwzględnieniu danych z UK (0,96) redukcja wagi użyteczności stanu „EFS” / „Stable” oraz stanu „Failure” / „Progresja/nawrót. W ramach analizy wrażliwości zaobserwowano stabilność wniosków z analizy podstawowej.

W ramach analizy ocenę zużycia wnioskowanej technologii (oraz leków jej towarzyszących) dokonano z uwzględnieniem informacji na temat odsetka pacjentów otrzymujących kolejne cykle leczenia w ramach badania

APN311-302 (grupa FL) oraz badania APN311-202 (grupa R/R). Jednakże ograniczeniem są informacje w zakresie zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji, bowiem brakuje szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z nerwiakiem zarodkowym w Polsce, a informacje uzyskano od eksperta. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości znaczny wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności zaobserwowano w przypadku m.in. scenariusza dotyczącego zmiany wysokości wejściowej masy i powierzchni ciała pacjenta. W modelu ekonomicznym dla dinutuksymab beta ocenianym przez NICE w 2018 roku, oszacowanie kosztu wnioskowanej technologii opierało się na średniej wadze ciała pacjentów, oszacowanej na podstawie badania APN311-302, natomiast nie uwzględniano liczby fiolek zużywanych na powierzchnię ciała.

W wyniku przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano częste zmiany wniosków w zależności od założeń. W wyniku deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano wzrost wartości ICER powyżej progu opłacalności zaobserwowano w przypadku 29% scenariuszy w grupie FL, oraz 18% scenariuszy w grupie R/R. Najwyższy wpływ na wysokość inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICER) zaobserwowano w przypadku skrócenia horyzontu czasowego analizy, uwzględnienia opcjonalnych parametrycznych modeli przeżycia wolnego od zdarzeń i przeżycia całkowitego, zmiany wysokości wejściowej masy i powierzchni ciała pacjenta. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości prawdopodobieństwo opłacalności wnioskowanej technologii oscylujące w okolicach 50%.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono:

- walidację wewnętrzną, która polegała na wprowadzaniu do modelu dozwolonych skrajnych wartości wejściowych oraz testowaniu powtarzalności wyników przy użyciu równoważnych wartości wejściowych,
- walidację konwergencji, która polegała na porównaniu wyników analizy z wynikami innych opublikowanych analiz ekonomicznych (NICE, NIHR)..
- walidacja zewnętrzną, w której nie zidentyfikowano opublikowanych informacji mogących posłużyć do walidacji zewnętrznej wyników niniejszej analizy w warunkach polskich.

W opinii analityków Agencji zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności (CEA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią zyskanych lat życia (LYG), dodatkowych lat życia skorygowane o jakość (QALYG). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER).

Analizę wykonano w dożywotnim (90-letnim) horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych) oraz płatnika za świadczenia medyczne (perspektywy rozszerzonej/wspólnej, perspektywy płatnika publicznego oraz świadczeniobiorcy).

W analizie refundację wnioskowanej technologii uwzględniono w ramach nowej grupy limitowej. Rozważana decyzja sprowadza się do objęcia refundacją kosztu stosowania leku sierociego niemającego żadnego odpowiednika i alternatywy terapeutycznej. W związku z powyższym refundacja w nowej grupie jest zgodna z zapisami art. 15 ust. 2 i 3 ustawy o refundacji.

Z uwagi na bardzo zbliżone wyniki analizy kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej w analizie podstawowej przedstawiono wyniki analizy ekonomicznej uwzględniające koszty z perspektywy płatnika publicznego. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w horyzoncie dożywotnim uzyskano wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICER):

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W wyniku przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zmiany wniosków w zależności od założeń.

[REDACTED]

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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.

##### **Perspektywa analizy:**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

##### **Horyzont czasowy:**

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

##### **Kluczowe założenia:**

W analizie rozważano dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący – zakłada brak finansowania produktu leczniczego Qarziba. Chorzy w ramach tego scenariusza otrzymują kwas 13-cis-retinowy.
- scenariusz nowy - przedstawia sytuację, w której oceniana interwencja jest objęta refundacją w ramach wnioskowanego programu lekowego. W ramach tego scenariusza przyjęto, że 100% pacjentów z analizowanej populacji otrzyma dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym z/bez IL-2.

Dla każdego ze scenariuszy przyjęto 3 możliwe warianty, zależne od oszacowanej na kolejne lata wielkości populacji docelowej: minimalny, prawdopodobny i maksymalny.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej, w ramach analizy wpływu na budżet uwzględniono konsekwencje kosztowe różnic między porównywanymi interwencjami w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń oraz przeżycia całkowitego.

W ramach analizy podstawowej założono, że 100% pacjentów z grupy nawrotowej i opornej choroby (R/R) i 0% z grupy leczonych w pierwszej linii (FL) będzie mieć dodaną IL-2 do wnioskowanej technologii.

##### **Grupa limitowa:**

Założono, że dinutuksymab beta finansowany będzie w ramach osobnej, nowej grupy limitowej.

##### **Analiza wrażliwości:**

W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne oszacowania liczebności populacji docelowej oraz wpływ wartości innych niepewnych parametrów (patrz. rozdz. 2.9. AWB wnioskodawcy oraz rozdz. 6.3.2. niniejszej analizy). Każdy z uwzględnionych w analizie wrażliwości scenariuszy przedstawiano w trzech wariantach wielkości populacji: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym.

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Według danych przedstawionych w AWB wnioskodawcy, populacja docelowa jest tożsama z populacją, w której wnioskowana technologia może być stosowana zgodnie z ChPL Qarziba.

W ramach populacji docelowej wyodrębniono dwie grupy pacjentów:

- chorzy z grupy wysokiego ryzyka nawrotu/progresji, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, FL),
- chorzy z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (R/R).

Wielkość populacji docelowej w analizie podstawowej określono na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród jednego eksperta klinicznego. W wariancie prawdopodobnym uwzględniono średnią wartość, zaś w wariancie minimalnym i maksymalnym odpowiednio wartość z dolnego i górnego zakresu przedziału wyznaczonego przez eksperta. Charakterystykę pacjentów przyjęto zgodnie z założeniami modelu ekonomicznego.

W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywną liczebność populacji wyznaczoną w oparciu o dostępne wskaźniki epidemiologiczne i publikacje.

Autorzy analizy założyli brak zmian liczebności docelowej populacji w horyzoncie czasowym analizy.

Założono, że wszyscy pacjenci z docelowej populacji (100%) otrzymają dinutuksymab beta w ramach wnioskowanego programu lekowego.

### Koszty

Uwzględnione w analizie wpływu na budżet dane kosztowe przyjęto na podstawie założeń i danych z analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Rozpatrywano następujące kategorie kosztów: koszt leków, koszt podania, koszt monitorowania i diagnostyki, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych oraz koszty dodatkowej opieki.

Zużycie wnioskowanej technologii określono w oparciu o estymowany EFS, będący wynikiem analizy ekonomicznej wnioskodawcy, a także danych na temat odsetka pacjentów otrzymujących poszczególne cykle leczenia z badania APN311-302 (populacja FL) i APN311-202 (populacja R/R). W sytuacji, gdy estymowany EFS był wyższy niż odsetek chorych stosujących dinutuksymab beta w w/w badaniach, w ramach analizy podstawowej przyjmowano niższą wartość (patrz również rozdz. 5.1.2. Dane wejściowe do modelu).

Na koszt dodatkowej opieki składały się koszty przypisane do stanu „EFS”/”Stable” oraz „Failure”/”Progresja/nawrót”. W wyniku modelowania dla analizy ekonomicznej wyznaczono roczne wartości tych kosztów w przeliczeniu na 1 pacjenta. W ramach niniejszej analizy uwzględniono wartości kosztów dodatkowej opieki medycznej oszacowane dla 1. roku od zastosowania wnioskowanej interwencji.

W ramach analizy podstawowej założono, że 100% pacjentów z grupy nawrotowej i opornej choroby (R/R) i 0% z grupy leczonych w pierwszej linii (FL) będzie mieć dodaną IL-2 do wnioskowanej technologii.

W ramach niniejszego wniosku nie przedstawiono propozycji dzielenia ryzyka.

Zestawienie parametrów kosztowych przedstawia poniższa tabela

**Tabela 43. Źródła danych kosztowych uwzględnione w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy**

Parametr	Wartość	Źródło
Maksymalna liczba cykli	Qarziba + kwas 13-cis-retinowy ± IL-2: 5 cykli Kwas 13-cis-retinowy: 6 cykli	Analiza ekonomiczna wnioskodawcy
Cena zbytu netto leku Qarziba/ koszt dla NFZ	■ PLN/ ■ PLN	Dane z wniosku
Koszt kwasu 13-cis-retinowego za 20 mg	3,02 PLN	Obwieszczenie MZ z dnia 30 kwietnia 2019 r.

Koszt IL-2	1 227,73 PLN		Ceny publikowane na stronie <a href="http://cena.sprawdzlek.pl">cena.sprawdzlek.pl</a>	
Koszt dodatkowych leków/cykl	Preparaty gabapentyny: 48,28 PLN Preparaty cetyryzyny: 9,81 PLN		Opinia eksperta	
Koszt podania/cykl	Komparator	1 135,68 PLN	Opinia eksperta, Załącznik nr 1 i 2 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r. Załącznik nr 1e i 1j do zarządzenia nr 56/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 25 czerwca 2018 r.	
	Qarziba	■ PLN		
	Qarziba + IL-2	■ PLN		
Koszt diagnostyki i monitorowania (za cały kurs leczenia – 5/6 cykli)	11 369,50 PLN		Opinia eksperta, Załącznik nr 1a i 1b do zarządzenia nr 119/2017/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 30 listopada 2017 r., Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 25/2018/DGL Prezesa NFZ z dnia 21 marca 2018 r.	
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Ból (w tym ból brzucha, kończyn, pleców, w klatce piersiowej lub bóle stawów)	540,80 PLN	Opinia eksperta.	
	Nadwrażliwość (w tym niedociśnienie, pokrzywka, skurcz oskrzeli, zespół uwalniający cytokin, poważne reakcje anafilaktyczne)	540,80 PLN		
	Zespół przecieku kapilarnego	4 348,05 PLN		
	Choroby oka	70,43 PLN		
	Neuropatia obwodowa	548,85 PLN		
	Gorączka, infekcje	540,80 PLN		
	Wymioty, biegunka	640,63 PLN		
Średni koszt dodatkowej opieki, w tym leczenia progresji/nawrotu		Qarziba+SoC	SoC	Model ekonomiczny wnioskodawcy
	Grupa FL	25 847,45 PLN	38 844,13 PLN	
	Grupa R/R	48 059,66 PLN	60 163,99 PLN	

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

### 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	■	■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	■	■
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	■	■

\* ■ chorych z grupy FL oraz ■ osób z grupy R/R; \*\* przyjęto 100% udział wnioskowanej technologii.

### Komentarz Agencji

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie przez wnioskodawcę, część pacjentów stosowała już dinutuksymab beta w ramach badań klinicznych lub leczenia w innych krajach. Według danych otrzymanych przez Agencję od NFZ, od 2018 r. finansowanie leczenia chorych w Polsce odbywa się również

w ramach procedury RDTL<sup>1</sup>. Z przekazanych informacji od NFZ wynika, że od 2018 r. wydano 16 zgód na leczenie Qarziba w ramach RDTL, z czego 3 stanowiły kontynuację leczenia. W związku z tym założenie o braku dotychczasowego finansowania wnioskowanej interwencji wydaje się nieprawidłowe.

**Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny (na podstawie modelu wnioskodawcy) [PLN]**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ	
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe*	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	■	■
Koszty sumaryczne	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku	■	■
Koszty pozostałe*	■	■
Koszty sumaryczne	■	■

\* do pozostałych kosztów zaliczono: koszt kwasu 13-cis-retinowego, koszt IL-2, koszt podania, koszt diagnostyki i monitorowania, koszt dodatkowej opieki, koszt leczenia zdarzeń niepożądanych

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Qarziba będzie związane z ■ dla płatnika publicznego wielkości ■ PLN, zarówno w I roku jak i w II roku refundacji. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, koszt wnioskowanej technologii wyniesie ■ mln PLN w każdym analizowanym roku.

<sup>1</sup> Zasadność finansowania dinutuksymabu beta we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oceniana była przez Agencję w 2018 r. ([zlecenie 42/2018](#) w BIP AOTMiT).



### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Liczebność populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym wyznaczono w oparciu o opinię 1 eksperta. Oszacowania ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone do założeń wnioskodawcy i mieszczą się w wariancie maksymalnym analizy (szerzej w rozdz. 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Założono, iż dinutuksymab beta nie zastąpi aktualnie stosowanych technologii, a będzie terapią dodaną do standardowego leczenia. W przypadku populacji pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym nie wskazują jednoznacznie na jedno ustalone postępowanie terapeutyczne, podkreślając trudność leczenia nawrotu lub oporności w przebiegu nerwiaka zarodkowego (patrz. rozdz. 3.6 Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	Autorzy analizy wnioskodawcy założyli, że obecnie wnioskowana technologia nie jest stosowana. Natomiast z przekazanych informacji od NFZ wynika, że od 2018 r. finansowanie terapii lekiem Qarziba odbywa się w ramach RDTL: wydano 16 zgód, z czego 3 stanowiły kontynuację leczenia.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK/?	Wskazywany we wniosku poziomem sprzedaży wynoszący [ ] opakowania [ ] oszacowane w ramach analizy zużycie zasobów w wariancie prawdopodobnym [ ], ale [ ] dla wariantu maksymalnego [ ].
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz rozdz. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania.</b>
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Patrz rozdz. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła o dwołania.</b>
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach analizy wrażliwości testowano warianty skrajne oszacowania liczebności populacji docelowej oraz wpływ wartości innych niepewnych parametrów. Każdy z uwzględnionych w analizie wrażliwości scenariuszy przedstawiano w trzech wariantach wielkości populacji: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym (rozdz. <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b> ).

#### Ograniczenia analizy według Wnioskodawcy (rozdz. 8 AWB Wnioskodawcy):

„W ramach niniejszej analizy część parametrów określono na podstawie wyników modelowania opisanego w Analizie ekonomicznej. Tym samym niektóre ograniczenia przeprowadzonego modelowania dotyczą również niniejszej analizy wpływu na budżet.

Ograniczeniem związanym z oceną wielkości populacji pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku jest zarówno charakter uwzględnionych źródeł informacji jak i poczynione założenia w odniesieniu do oceny

wielkości analizowanej populacji pacjentów. Przy braku w pełni wiarygodnych opublikowanych danych epidemiologicznych wykorzystano informacje uzyskane od eksperta klinicznego.”

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano na podstawie opinii jednego eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę. Oparcie oszacowań AWB tylko na jednej opinii eksperckiej może stanowić ograniczenie analizy. Analitycy mają również wątpliwości, czy odpowiedzi eksperta zostały w pełni uwzględnione w modelu. Przyjęta w analizie wnioskodawcy wielkość populacji docelowej wynosiła [redacted] w grupie FL. Natomiast zgodnie z ankietą udostępnioną przez wnioskodawcę, zakres podany przez eksperta dla grupy FL wynosił [redacted] osób, z komentarzem [redacted]. Odpowiedzi eksperta z ankiety, którą udostępnił wnioskodawca wskazują zatem, iż populacja docelowa w wariancie minimalnym oraz prawdopodobnym może być [redacted] niż przyjęto w analizie wnioskodawcy. Niemniej jednak wariant maksymalny pozostanie bez zmian. Z kolei szacunki ekspertów ankietowanych przez Agencję są zbliżone do założeń wnioskodawcy i mieszczą się w wariancie maksymalnym niniejszej analizy (patrz również **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.** Liczebność populacji wnioskowanej). Według danych otrzymanych przez Agencję od NFZ, od 2018 r. finansowanie leczenia chorych w Polsce odbywa się również w ramach procedury RDTL<sup>2</sup>. Z przekazanych informacji od NFZ wynika, że od 2018 r. wydano 16 zgód na leczenie Qarziba w ramach RDTL, z czego 3 stanowiły kontynuację leczenia. Wnioski te obejmowały wyłącznie pacjentów wysokiego ryzyka, w tym w dziewięciu przypadkach zawarto informację o wznowie choroby.

Zapisy wnioskowanego programu lekowego nie przewidują powtórnego leczenia dinutuksymabem beta pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Według ankiety wnioskodawcy, w ocenie eksperta [redacted]. W związku z tym, zgodnie z oszacowaniami eksperta, liczebność populacji R/R [redacted].

W modelu wnioskodawcy założono, iż w nowym scenariuszu udziały wnioskowanego produktu leczniczego wyniosą 100% zarówno w I i II roku refundacji. Parametr ten nie był testowany w ramach analizy wrażliwości. Należy jednak zauważyć, iż obecnie nie ma dostępnego w Polsce alternatywnego leczenia pacjentów z NBL. U chorych objętych niniejszym wnioskiem stosowane jest standardowe leczenie w postaci kwasu 13-cis-retinowego (co zostało uwzględnione w modelu wnioskodawcy). Zgodnie z założeniami wnioskodawcy, oceniany produkt leczniczy nie będzie zastępował dotychczasowego leczenia, a będzie terapią do niego dodaną. Powyższe założenie potwierdzają opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Dane dotyczące kosztów, które uwzględniono w analizie, były aktualne na dzień złożenia wniosku. Parametry kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, w związku z czym wszelkie ograniczenia zidentyfikowane w AE będą również występować w analizie wpływu na budżet.

<sup>2</sup> Zasadność finansowania dinutuksymabu beta we wskazaniu: nerwiak zarodkowy współczulny (ICD-10: C47.9) u pacjentów pediatrycznych z wysokim ryzykiem wznowy choroby w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych oceniana była przez Agencję w 2018 r. ([zlecenie 42/2018](#) w BIP AOTMiT).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

#### Warianty skrajne liczebności populacji

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – warianty skrajne (na podstawie modelu wnioskodawcy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ			
	Wariant minimalny		Wariant maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

Przy uwzględnieniu minimalnej wielkości populacji, finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje ■ dla NFZ wynoszące ■ PLN w obu analizowanych latach. Natomiast w wariacie maksymalnej liczebności populacji, oszacowany ■ dla NFZ będzie wynosić ■ PLN w każdym roku.

#### Pozostałe parametry testowane w analizie wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano następujące parametry (każdy w trzech wariantach oszacowania populacji: prawdopodobnym, minimalnym i maksymalnym):

- Zachorowalność na NBL wg kryteriów INRG z uwzględnieniem:
  - danych KRN i odsetka NBL wg eksperta klinicznego (DSA 04-06),
  - szacunków konsultanta krajowego przekazanych przez eksperta (DSA 07-09),
  - bazy RARECARE (DSA 10-12),
  - publikacji Maris 2010 (DSA 13-15),
  - opinii eksperta – docelowa zapadalność (DSA 16-18),
  - publikacji Spix 2006 (DSA 19-21),
- Zachorowalność na NBL wg kryteriów COG i eksperta (DSA 22-24),
- Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią i komparatorem = 100% w każdym cyklu (DSA 25-27),
- Przeżycie na terapii wnioskowaną technologią na podstawie badań klinicznych (DSA 28-30),
- Rozliczanie pełnych fiolek Qarziba u wszystkich pacjentów (DSA 31-33),
- Minimalna powierzchnia ciała pacjenta (DSA 34-36),
- Maksymalna powierzchnia ciała pacjenta (DSA 37-39),
- Perspektywa wspólna (DSA 40-42),
- Ryzyko zdarzeń niepożądanych na podstawie badania APN311-202 (DSA 43-45),
- Koszt leków szpitalnych na podstawie komunikatu DGL NFZ styczeń-grudzień 2018 (DSA 46-48),
- Koszt Proleukin na podstawie opinii eksperta (DSA 49-51),
- Koszt podawania -30% (DSA 52-54),
- Koszt podawania +30% (DSA 55-57),

- Bardziej intensywny schemat dawkowania Qarziba u wszystkich pacjentów (DSA 58-60),
- 100% chorych z grupy FL stosujących skojarzenie Qarziba z IL-2 (DSA 61-63),
- 0% chorych z grupy R/R stosujących skojarzenie Qarziba z IL-2 (DSA 64-66),
- Dane dotyczące kursu Euro od początku roku (DSA 67-69),
- Dane dotyczące kursu Euro za czerwiec 2018 (DSA 70-72).

Szczegółowy opis testowanych scenariuszy znajduje się w rozdz. 2.9. BIA wnioskodawcy.

W ramach analizy wrażliwości [redacted]  
[redacted]  
w I i II roku analizy. Z kolei [redacted] w obu latach  
[redacted] horyzontu czasowego analizy.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Qarziba będzie związane z [redacted] dla płatnika publicznego wielkości [redacted] PLN, zarówno w I roku jak i w II roku refundacji. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, koszt wnioskowanej technologii wyniesie [redacted] PLN w każdym analizowanym roku.

Analiza wariantów skrajnych wykazała, że przy uwzględnieniu minimalnej wielkości populacji, finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] dla NFZ wynoszące [redacted] PLN w obu analizowanych latach. Natomiast w wariantcie maksymalnej liczebności populacji, oszacowany [redacted] dla NFZ będzie wynosić [redacted] mln PLN w każdym roku.

W ramach analizy wrażliwości [redacted]  
[redacted]  
w I i II roku analizy. Z kolei [redacted] w obu latach  
[redacted] horyzontu czasowego analizy.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji nowego scenariusza analizy wpływu na budżet, uwzględniającego finansowanie produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) ze środków publicznych w leczeniu nerwiaka zarodkowego, w trakcie dwóch pierwszych lat obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej Ministra Zdrowia.

Autorzy analizy racjonalizacyjnej przedstawili dwie propozycje rozwiązań, mające na celu uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego:

1. Wynegocjowanie redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej. W ramach pierwszego rozwiązania zidentyfikowano leki stosowane w programach lekowych, na refundację których płatnik przeznaczał znaczne środki w 2017 r., których okres decyzji refundacyjnej upływie w 2018-2020 r., ale jednocześnie dla których okres ochrony patentowej nie skończy się w latach 2018-2020. Ustalono, iż kryteria te spełniają produkty lecznicze [redacted] oraz [redacted]. Następnie przeanalizowano jak zmniejszały się oficjalne ceny leków, dla których w 2017 r. przedłużano decyzję refundacyjną. Na tej podstawie wyznaczono średnią redukcję ceny wynoszącą 15%.
2. Objęcie refundacją wybranych produktów biopodobnych lub leków generycznych z redukcją ceny zapewniającą obniżenie wydatków z budżetu przeznaczonych na refundację leku oryginalnego. W celu przedstawienia drugiej propozycji, ustalono produkty lecznicze, dla których wygasa ochrona patentowa: [redacted] oraz [redacted]. Ponadto, w oparciu o wykazy leków refundowanych przeprowadzono analizę obniżenia cen leków oryginalnych po wprowadzeniu leków generycznych i biopodobnych. Oszacowano, że minimalny poziom redukcji ceny leków wyniósł 25%.

Tabela 48. Wysokość uwolnionych środków w ramach proponowanych rozwiązań [PLN]

Parametr		Ekstrapolowana wartość świadczeń bez redukcji <sup>^</sup>		Ekstrapolowana wartość świadczeń z redukcją	
		I rok	II rok	I rok	II rok
Rozwiązanie 1	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rozwiązanie 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Łączna kwota oszczędności</b>				[redacted]	[redacted]

<sup>^</sup> na podstawie DGL NFZ styczeń-grudzień 2018; <sup>^^</sup> wartość bez redukcji - wartość z redukcją

Tabela 49. Wyniki analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy [PLN]

Parametr	I rok	II rok
A. Oszczędności wynikające z proponowanych rozwiązań	[redacted]	[redacted]
B. Wyniki analizy wpływu na budżet*	[redacted]	[redacted]
<b>Wynik B-A</b>	[redacted]	[redacted]

\* maksymalne wyniki AWB uzyskane w analizie wrażliwości

Analiza racjonalizacyjna wnioskodawcy wykazała, iż realizacja proponowanych rozwiązań pozwoli uzyskać

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperci kliniczni nie zgłosili uwag do zapisów projektu programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania dinutuximabu beta w leczeniu pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 29.04.2019 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Qarziba, dinutuximab beta. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacje refundacyjne (SMC 2018 – rekomendacja pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych, NICE 2018 – rekomendacja pozytywna – tylko dotycząca pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, HAS 2017 – rekomendacja pozytywna dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast negatywna dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym, G-Ba 2018 i AWMSG 2018 nie wydały opinii).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla Qarziba (dinutuksymab beta) we wnioskowanym wskazaniu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
The National Institute for Health and Clinical Excellence 2018 (NICE TA538)	pacjenci z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka	<p>NICE rekomenduje stosowanie dinutuksymabu beta jako opcji terapeutycznej u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, w wieku 12 miesięcy i starszych, z co najmniej częściową odpowiedzią po chemioterapii indukcyjnej, po terapii mieloablacyjnej i przeszczepie komórek macierzystych, w przypadku gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy nie otrzymywali wcześniej immunoterapii anti-GD2;</li> <li>- producent zapewni dostęp do dinutuksymabu beta na ustalonych warunkach</li> </ul> <p>Dinutuximab beta ma również pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu nawrotowej lub opornej choroby. Wskazanie to nie zostało uwzględnione w tej ocenie, ponieważ nie dotyczy aktualnej praktyki NHS (...).</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Porównanie pośrednie z izotretynoiną sugeruje, że dinutuksymab beta zwiększa przeżywalność i wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby, w porównaniu z obecnym leczeniem.</p> <p>Dinutuximab beta nie spełnia kryteriów NICE dla „life-extending treatment at the end of life”. Ponadto przedstawiony zakres szacunków efektywności kosztowej jest wyższy niż to, co zazwyczaj NICE uważa za kosztowo-efektywne. Biorąc jednak pod uwagę niezaspokojone korzyści zdrowotne, rzadkość i ciężkość choroby oraz potencjalne korzyści dla dzieci z nerwiakiem, dinutuksymab beta może być zalecany dla neuroblastomy wysokiego ryzyka.</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
Scottish Medicines Consortium 2018 (SMC 2105)	W ramach wszystkich wskazań rejestracyjnych	<p><u>Rekomendacja pozytywna</u></p> <p>Porównania z historyczną grupą kontrolną wskazują, że dinutuksymab beta i izotretynoina z/i bez aldesleukiny (interleukiny-2) poprawiły przeżycie wolne od zdarzeń i całkowite przeżycie u pacjentów poddawanych leczeniu pierwszego rzutu z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka i poprawiły całkowity czas przeżycia u pacjentów z nawrotowym nerwiakiem. U pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem, dinutuksymab beta w skojarzeniu z izotretynoiną i aldesleukiną związany był z uzyskaniem odpowiedzi.</p> <p>Ta rekomendacja uwzględnia korzyści wynikające z umowy podziału ryzyka (Patient Access Scheme - PAS), która poprawia opłacalność kosztową dinutuksymabu beta. Rekomendacja jest uzależniona od ciągłej dostępności PAS w NHS Scotland lub od ceny leku.</p>
All Wales Medicines Strategy Group 2018 (AWMSG)	W ramach wszystkich wskazań rejestracyjnych	W przypadku niezłożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dinutuksymabu beta (Dinutuximab beta Apeiron®), lek ten nie może być zatwierdzony do stosowania wewnątrz NHS Wales.
Der Gemeinsame Bundesausschuss 2018 (G-Ba)	W ramach wszystkich wskazań rejestracyjnych	Brak opinii. Dinutuksymab beta został zwolniony ze standardowej oceny korzyści ze względu na niewielki przewidywany wpływ na budżet.
Haute Autorité de Santé 2017 (HAS)	W ramach wszystkich wskazań rejestracyjnych	<p>Znacząca korzyść kliniczna i niewielka kliniczna wartość dodana w leczeniu fazy podtrzymującej pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast nie wykazano klinicznej wartości dodanej w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie nerwiaka zarodkowego współczulnego.</p> <p>Rzeczywista korzyść* DINUTUXIMAB BETA EUSA jest znacząca. DINUTUXIMAB BETA EUSA zapewnia niewielką kliniczną wartość dodaną (CAV IV**) w leczeniu fazy podtrzymującej nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka i brak klinicznej wartości dodanej (CAV V**) w leczeniu nawracającego lub opornego nerwiaka zarodkowego. Komitet ds. Przejrzystości zaleca refundację na liście produktów do użytku szpitalnego.</p>

\* Rzeczywista korzyść (actual benefit - AB) produktu leczniczego opisuje jego korzyść przede wszystkim pod względem skuteczności klinicznej i istotności stanu klinicznego. Komitet ds. Przejrzystości HAS ocenia AB w skali: „znaczny”, „umiarkowany”, „niski” lub „niewystarczający” do zwrotu kosztów;

\*\* Kliniczna wartość dodana (clinical added value - CAV) opisuje poprawę leczenia po zastosowaniu ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z istniejącymi metodami leczenia. Komitet ds. Przejrzystości HAS ocenia stopień CAV w skali od I (główny) do IV (mały). CAV poziomu V oznacza „brak klinicznej wartości dodanej”;

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	TAK	100%	NIE
Belgia	NIE	-	Nie dotyczy
Bułgaria	NIE	-	Nie dotyczy
Chorwacja	NIE	-	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy*	-	Nie dotyczy
Czechy	NIE	-	Nie dotyczy
Dania	NIE	-	Nie dotyczy
Estonia	NIE	-	Nie dotyczy
Finlandia	NIE	-	Nie dotyczy
Francja	NIE	-	Nie dotyczy
Grecja	NIE	-	Nie dotyczy
Hiszpania	NIE	-	Nie dotyczy
Holandia	TAK	U pacjentów wysokiego ryzyka	NIE
Irlandia	NIE	-	<b>Nie dotyczy</b>
Islandia	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Litwa	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Łotwa	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Malta	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Niemcy	TAK	100%	NIE
Norwegia	NIE	-	Nie dotyczy
Portugalia	NIE	-	Nie dotyczy
Rumunia	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Słowacja	NIE	-	Nie dotyczy
Słowenia	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Szwecja	TAK	Z budżetu szpitalnego	NIE
Węgry	Nie dotyczy	-	Nie dotyczy
Wielka Brytania	TAK	100%	NIE
Włochy	TAK	100%	NIE

\*Nie dotyczy – lek nie dostępny w obrocie;

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Qarziba jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). W żadnym z 6 krajów refundujących lek Qarziba nie jest stosowany instrument podziału ryzyka. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 09.04.2019, znak PLR.4600.3446.2018.19.NB, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Qarziba (dinutuksymab beta)**, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736.

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją populacji pacjentów pediatrycznych (>12 miesięcy w momencie rozpoznania) z:

- noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym (NBL) wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną zgodnie z obowiązującym protokołem i
- nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym

w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”.

Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o włączenia produktu leczniczego Qarziba do nowej grupy limitowej oraz nie przedstawił propozycji umowy podziału ryzyka.

Podczas rejestracji produktu leczniczego Qarziba wystąpiły "wyjątkowe okoliczności" "symbol E" – „exceptional circumstances”, dotyczące zatwierdzenia tego leku. Wnioskodawca nie był w stanie dostarczyć pełnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku, dla którego wnioskuje się o zezwolenie, ze względu na rzadkość występowania danego stanu chorobowego, ograniczoną wiedzę naukową w danym obszarze, względy etyczne związane z gromadzeniem takich danych.

### Problem zdrowotny

Nerwiak zarodkowy współczulny jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego.

Nerwiak zarodkowy współczulny może się rozwijać wszędzie tam, gdzie znajdują się embrionalne komórki części współczulnej układu autonomicznego. Najczęstsze umiejscowienia ogniska pierwotnego to: okolica zaotrzewnowa jamy brzusznej (60–80%), tylne śródpiersie (15%), szyja (2–5%), miednica (2–5%). U 90% pacjentów stwierdza się podwyższone stężenie metabolitów katecholamin w moczu, a 60–70% przypadków rozpoznaje się w IV stopniu zaawansowania.

### Alternatywne technologie medyczne

#### Populacja pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka

Wybór technologii alternatywnej (definiowanej jak standardowa opieka wraz z kwasem 13-cis-retinowym) jest zasadny oraz zgodny z aktualną polską praktyką kliniczną (opisaną w stanowisku prof. Walentyny Balwierz i potwierdzoną danymi NFZ dotyczącymi finansowania dinutuksymabu beta w ramach RDTL).

Wytyczne i eksperci (prof. Michał Matysiak, prof. Jan Styczyński, prof. Walentyna Balwierz) spólnie wskazują, że dinutuksymab beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis retinowym (izotretynoina) powinien być stosowany w ramach leczenia podtrzymującego w nerwiaku zarodkowym wysokiego ryzyka zgodnie z protokołem SIOPEN HR-NB-1. Eksperci wskazują na brak alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta.

#### Populacja pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym

Wybór technologii alternatywnej (definiowanej jak standardowa opieka wraz z kwasem 13-cis-retinowym) u pacjentów z nawrotem lub wznową nie znajduje odzwierciedlenia w wytycznych klinicznych.

Wytyczne kliniczne w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym nie wskazują jednoznacznie na jedno ustalone postępowanie terapeutyczne, podkreślając trudność leczenia nawrotu lub oporności w przebiegu nerwiaka zarodkowego.

Jedynie wytyczne NCI 2017 wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii (temozolomid z irinotekaniem) w skojarzeniu z immunoterapią.

Eksperci wskazują na brak alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta, podkreślając że zastosowanie immunoterapii uzupełnia stosowane schematy leczenia.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej „jest ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym, z/lub bez IL-2, dodanego do standardowej opieki (kwasu 13-cis-retinowego) w porównaniu do wybranego komparatora – braku immunoterapii dinutuksymabem beta (inaczej: stosowania tylko standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym)”.

#### Populacja z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka

Dane dotyczące populacji z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka pochodzą w analizie z wielośrodkowego, otwartego, randomizowanego badania klinicznego APN311-302 w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym z IL-2 lub bez.

Wnioskodawca przedstawił zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie pełnotekstowej publikacji Ladenstein R et al. 2018). W badaniu APN311-302 3-letnie przeżycie wolne od zdarzeń wyniosło 60% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 56% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym, natomiast 5-letnie EFS oszacowano na poziomie 57% i 53% odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami w zakresie 3-letniego EFS nie była istotna statystycznie. 3-letnie przeżycie całkowite wyniosło 70% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2 oraz 69% w grupie pacjentów stosujących dinutuksymab beta z kwasem 13-cis-retinowym (populacja ITT), natomiast 5-letnie OS oszacowano na poziomie 62% i 63% odpowiednio w grupie badanej i w grupie kontrolnej. Różnica pomiędzy grupami, w zakresie 5-letniego OS nie była istotna statystycznie.

Należy podkreślić, że wszyscy pacjenci w badaniu APN311-302 otrzymywali dinutuksymab beta w związku z czym badanie nie dostarcza dowodów na skuteczność dinutuksymabu beta w porównaniu z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem czyli izotretynoiną stosowaną bez immunoterapii. Nie zidentyfikowano żadnych badań bezpośrednio porównujących dinutuksymabu beta z izotretynoiną w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka i z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym.

Wnioskodawca podkreślił fakt zmiany protokołu w trakcie trwania badania APN311-302. Początkowo, w fazie podtrzymującej, zakładano porównywanie dinutuksymabu beta podawanego wraz kwasem 13-cis-retinowym względem kwasu 13-cis-retinowego w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Po opublikowaniu wyników badania Yu et al. 2010, wskazujących na istotny, korzystny wpływ na przeżycie pacjentów z neuroblastomą terapii dinutuksymabem stosowanym z IL-2, GM-CSF i kwasem 13-cis-retinowym w porównaniu do monoterapii kwasem 13-cis-retinowym, uznano za nieetyczne pozbawienie chorych immunoterapii, w związku z czym zmieniono 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.

#### Populacja z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym

Dane dotyczące populacji z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym pochodzą z jednego badania jednoramiennego (APN311-202). Badanie APN311-202 jest przeprowadzone bez randomizacji i zaślepienia, wyniki nie zostały zaprezentowane w formie pełnotekstowej publikacji, a te przedstawione w analizie klinicznej wnioskodawcy dotyczą tylko 44 pacjentów i pochodzą z raportu dostarczonego od wnioskodawcy. Dodatkowo nie przedstawiono informacji dotyczących liczby pacjentów utraconych z badania i czasu trwania okresu obserwacji.

### Porównanie z historyczną grupą kontrolną



### Badania o niższej wiarygodności

Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dane z jednego badania retrospektywnego (APN311-303), badań prospektywnych (APN311-201, APN311-101, APN311-102, Lang 2011 i Lode 2015), opisów przypadków oraz opracowań wtórnych. Wyniki w oparciu o badania niższej wiarygodności były spójne i potwierdzają wyniki rejestracyjnych badań opisanych w niniejszym opracowaniu.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Analiza bezpieczeństwa zawarta w ChPL została przeprowadzona w oparciu o dane pochodzące z randomizowanego kontrolowanego badania (APN311-302), w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta z IL-2 lub bez w leczeniu pierwszej linii pacjentów z nerwiakiem zarodkowym wysokiego ryzyka oraz dwóch badań jednoramiennych (APN311-201, APN311-202) i jednego badania retrospektywnego (APN311-303) u osób z nerwiakiem zarodkowym nawrotowym/opornym na leczenie. Dinutuksymabu beta 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. Innymi częstymi działaniami niepożądanymi były: nadwrażliwość (63%), wymioty (57%), biegunka (51%), zespół przesiąkania włóściczek (40%) i niedociśnienie (39%).

Stosowanie produktu Qarziba z IL-2 zwiększa ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w porównaniu z produktem Qarziba bez IL-2, zwłaszcza pod względem gorączki (92% vs 79%), zespołu przesiąkania włóściczek (50% vs 25%), bólu związanego z dinutuksymabem beta (75% vs 63%), niedociśnienia (43% vs 26%) i neuropatii obwodowej (14% vs 7%).

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie publikacji Ladenstein R et al. 2018). Przeprowadzona analiza zaktualizowanych danych wykazała, że zastosowanie u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z brakiem istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu niezwiązanego z nawrotem choroby i przerwania immunoterapii z powodu progresji choroby.

Ponadto analiza wykazała, że zastosowanie dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym i IL-2, w porównaniu do dinutuksymabu beta z kwasem 13-cis-retinowym, wiąże się z istotnie statystycznie większym ryzykiem:

- nieukończenia pełnych cykli immunoterapii;
- przerwania/zaprzestania leczenia;
- przerwania immunoterapii z powodu jej toksyczności,
- nieprawidłowej liczby płytek krwi o 1-4 stopniu nasilenia;
- toksyczności związanej ze stanem ogólnym o 1-4 stopniu nasilenia;
- infekcji o 1-4 stopniu nasilenia;
- pokrzywki o 1-4 stopniu nasilenia;
- zespołu przesiąkania włóściczek o 1-4 stopniu nasilenia;

- zespołu uwalniania cytokin o 1-4 stopniu nasilenia;
- bólu związanego z immunoterapią o 1-4 stopniu nasilenia;
- nudności lub wymiotów o 1-4 stopniu nasilenia;
- biegunki o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowej funkcji skurczowej lewej komory serca podczas badania echokardiograficznego (LV/SV) o 1-4 stopniu nasilenia;
- hipotensji o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu kreatyniny o 1-4 stopniu nasilenia;
- neurotoksyczności w obrębie obwodowego układu nerwowego o 1-4 stopniu nasilenia;
- nieprawidłowego poziomu bilirubiny o 1-4 stopniu nasilenia;
- rozszerzenia źrenic o 1-4 stopniu nasilenia;
- zaburzeń akomodacji oka o 1-4 stopniu nasilenia.

Wyniki pozostałych badań i opracowań w zakresie bezpieczeństwa (badania: APN311-202, APN311-101, APN311-102, Lang 2011 i Lode 2015, opisy przypadków oraz opracowania wtórne) prezentowanych w AKL wnioskodawcy były spójne i potwierdzają wnioski zaprezentowane w ChPL Qarziba.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-efektywności (CEA), w której efekty zdrowotne przedstawiono pod postacią zyskanych lat życia (LYG), dodatkowych lat życia skorygowane o jakość (QALYG). Obliczono inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w horyzoncie dożywoznym uzyskano wartości inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów (ICER) [redacted]

W wyniku przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości zaobserwowano zmiany wniosków w zależności od założeń. [redacted]

W związku z brakiem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

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

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji dotyczącej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wykazały, iż objęcie finansowaniem produktu leczniczego Qarziba będzie związane z [redacted] dla płatnika publicznego wielkości [redacted] PLN, zarówno w I roku jak i w II roku refundacji. Zgodnie z obliczeniami wnioskodawcy, koszt wnioskowanej technologii wyniesie [redacted] PLN w każdym analizowanym roku.

Analiza wariantów skrajnych wykazała, że przy uwzględnieniu minimalnej wielkości populacji, finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje [redacted] dla NFZ wynoszące [redacted] PLN w obu analizowanych



latach. Natomiast w wariancie maksymalnej liczebności populacji, oszacowany [redacted] dla NFZ będzie wynosić [redacted] mln PLN w każdym roku.

W ramach analizy wrażliwości [redacted]  
[redacted]  
w I i II roku analizy. Z kolei [redacted] w obu latach  
horyzontu czasowego analizy.

#### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacje refundacyjne (SMC 2018 – rekomendacja pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych, NICE 2018 – rekomendacja pozytywna – tylko dotycząca pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, HAS 2017 – rekomendacja pozytywna dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast negatywna dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym, G-Ba 2018 i AWMSG 2018 nie wydały opinii).



## **12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych**

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Analizy przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Bauters et al. 2013	Bauters T, De Moerloose B, Robays H, i wsp. Highly elevated liver enzymes related to the use of gabapentin in a child treated for high-risk neuroblastoma. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 2013; 60(3):116
Garaventa A et al. 2009	Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, i wsp. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. <i>European Journal of Cancer</i> . 2009; 45: 2835-2842.
Greenwood KL i Foster JH 2018	Greenwood KL, Foster JH. The safety of dinutuximab for the treatment of pediatric patients with high-risk neuroblastoma. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2018;17(12):1257-1262
Ladenstein R 2018	Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D i wsp. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2018;19(12):1617-1629.
Levy G et al. 2015	Levy G, Bonneville M, Rocourt N, i wsp. Necrotizing enterocolitis as an adverse effect of recombinant interleukin-2 and Ch14.18 in maintenance therapy for high-risk neuroblastoma. <i>J. Pediatr. Hematol. Oncol</i> . 2015; 37(4): e250-e252
Lode H et al. 2013	Lode H, Siebert N. Disialoganglioside GD2 directed immunotherapy of neuroblastoma. <i>European Journal of Cancer</i> . 2013; 49: S75
Ladenstein R et al. 2015	Ladenstein R, Poetschger U, Gray J, i wsp. Short (STI) and long term infusion (LTI) of ch14.18/cho immunotherapy: Toxicity profiles and outcomes in 530 high risk neuroblastoma (HR-NBL) patients in two siopen trias. <i>Pediatric Blood and Cancer</i> . 2015; 62: S145.
Lode HN et al. 2015	Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, i wsp. Long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO in combination with interleukin-2 (IL2) activity and efficacy in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . 2015; 33(15):
Lode HN et al. 2016	Lode HN, Valteau-Couanet D, Garaventa A, i wsp. Immunotherapy with ch14.18/CHO in combination with IL2 is active and effective in high-risk relapsed/refractory neuroblastoma patients. <i>Cancer Immunology Research</i> . 2016;4(1): A032
Yu et al. 2010	Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, i wsp. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. <i>N Engl J Med</i> . 2010;363(14):1324-34.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

ACS 2016	American Cancer Society, Treatment of Neuroblastoma by Risk Group, <a href="https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html/2/">https://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/treating/by-risk-group.html/2/</a>
AWMSG 2018	AWMSG ADVICE SUPERSEDED BY NICE GUIDANCE (TA538), Dinutuximab beta (Qarziba®) Concentrate for solution for infusion, EUSA Pharma (Europe) Ltd, August 2017
CCLG 2017	CCLG Neuroblastoma SIG statement: Management of high-risk neuroblastoma. V1.0 June 2017
G-BA 2017	35a Freistellung, Dinutuximab-beta, F-004, Berlin, den 19. Oktober 2017
HAS 2017	Brief Summary Of The Transparency Committee Opinion, Dinutuximab Beta EUSA (dinutuximab beta), monoclonal antibody, November 2017
NCI 2017	Neuroblastoma Treatment – Health Professional Version 2017. <a href="https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/243">https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq#link/243</a>
NICE 2018	Dinutuximab beta for treating neuroblastoma, Technology appraisal guidance Published: 22 August 2018 (TA538) Final appraisal document – Dinutuximab beta for treating neuroblastoma Issue date: July 2018
SIOP 2015	Parikh et al., SIOP-PODC Adapted Risk Stratification and Treatment Guidelines: Recommendations for Neuroblastoma in Low- and Middle-Income Settings, <i>Pediatr Blood Cancer</i> 2015;62:1305–1316.
SMC 2018	Dinutuximab beta 4.5mg/mL concentrate for solution for infusion (Qarziba®), 05 October 2018
PTOK	Balwierz W., Nerwiak zarodkowy współczulny, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2011 r.

### Pozostałe publikacje

ChPL Qarziba	Charakterystyka Produktu Leczniczego Qarziba (30.04.2019)
--------------	---

## 15. Załączniki

- Załącznik 1.** Analiza problemu decyzyjnego (APD). Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. [REDACTED]. Kraków, czerwiec 2018.
- Załącznik 2.** Analiza kliniczna (AK) - przegląd systematyczny badań. Qarziba® (dinutuksymab beta, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) w leczeniu noworozpoznanego nerwiaka zarodkowego współczulnego wysokiego ryzyka u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym. Wersja 1.0, [REDACTED]. Kraków, maj 2019.
- Załącznik 3.** Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej finansowania ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED]. Wersja 1.2. Kraków, maj 2019.
- Załącznik 4.** Analiza wpływu na budżet. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego i pacjentów decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED]. Wersja 1.2. Kraków, maj 2019.
- Załącznik 5.** Analiza racjonalizacyjna. Stosowanie produktu leczniczego Qarziba® (dinutuksymab beta) w leczeniu nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych oraz pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie. [REDACTED]. Wersja 1.1. Kraków, maj 2019
- Załącznik 6.** Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Qarziba. Kraków, maj 2019