



Rekomendacja nr 48/2019

z dnia 27 czerwca 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktów leczniczych:

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

we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”, **pod warunkiem** zaproponowania mechanizmu instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) zapewniającego obniżenie ceny leku oraz opartego o efekt terapii.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanych technologii.

Analizę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT (APN311-302), w którym porównywano podawanie dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem 13-cis-retinowym z IL-2 lub bez w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Natomiast ocenę skuteczności dinutuksymabu beta w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym oparto na badaniach jenoramiennych.

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 (kwas 13-cis-retinowy) 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.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z Charakterystyka Produktu Leczniczego Qarziba 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%).

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy, przeprowadzona metodą kosztów-efektywności, wskazuje, że stosowanie wnioskowanej interwencji w miejsce wybranego komparatora jest [REDACTED] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej. Wartości inkrementalnego współczynnika kosztów efektywności (ang. *incremental cost effectiveness ratio* ICER) [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego w kolejnych latach refundacji w obu ocenianych perspektywach (NFZ i wspólnej) rzędu [REDACTED]

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują wnioskowaną technologię jako opcję terapeutyczną w leczeniu podtrzymującym w nerwiaku zarodkowym wysokiego ryzyka. Natomiast w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym

rekomendacje nie wskazują jednoznacznie na jedno ustalone postępowanie terapeutyczne, podkreślając trudność leczenia nawrotu lub oporności w przebiegu nerwiaka zarodkowego.

Zatem, biorąc pod uwagę bardzo dużą niepewność oszacowań, proponuje się przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka zapewniającego obniżenie ceny leku. Ponadto, instrument dzielenia ryzyka powinien uwzględniać efekty leczenia np. w postaci zwrotów jego kosztów w przypadku nie osiągnięcia przez leczonego pacjenta mediany wskaźników przeżycia osiągniętych w badaniach klinicznych.

Jednocześnie, ze względu na ograniczenia analizy klinicznej związane z brakiem wysokiej jakości badań nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem i rzadki charakter choroby, zasadne wydaje się wprowadzenie rejestru medycznego. Rejestr powinien zawierać wyniki terapii oraz dane nt. bezpieczeństwa stosowania leku, co umożliwi to ocenę efektów zdrowotnych u pacjentów stosujących ocenianą technologię.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych:

- Qarziba (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736, wnioskowana cena zbytu netto [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)“, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Nerwiak zarodkowy współczulny (*neuroblastoma*, NBL) jest nowotworem złośliwym, rozwijającym się z listewki nerwowej, z której w prawidłowych warunkach powstają nadnercza i zwoje układu współczulnego. Objawia się guzem lub masami guzowatymi w obrębie jamy brzusznej albo wokół rdzenia kręgowego, klatki piersiowej, szyi lub miednicy. 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%).

NBL jest jednym z najczęstszych nowotworów wieku dziecięcego i stanowi ok. 5-7% wszystkich nowotworów dziecięcych. Dotyczy głównie małych dzieci. Średni wiek, w którym choroba jest rozpoznana wynosi 2 lata. 25% rozpoznań stwierdzane jest u dzieci poniżej 1. roku życia. 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.

Pierwotna lokalizacja guza w obrębie głowy i szyi oraz jego występowanie w okresie niemowlęcym są czynnikami dobrego rokowania. Determinują one możliwość pełnego wyleczenia ponad 80% pacjentów, nawet pomimo obecności przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych. Rokowanie u dzieci z uogólnioną postacią NBL, u dzieci starszych oraz w przypadkach wznowy jest złe.

Rokowanie zależy nie tylko od wieku dziecka, ale także od innych czynników, przede wszystkim genetycznych i molekularnych. Obecnie ok 60% wszystkich dzieci może uzyskać wyleczenie. Wyleczalność niemowląt w 1., 2. i 3. stopniu zaawansowania bez amplifikacji genu N-Myc jest wyższa niż 90%, a u dzieci starszych wynosi ok 70%. Rokowanie w grupie wysokiego ryzyka jest nadal

niepomyślne. Zgodnie z danymi przedstawionymi w Krajowym Rejestrze Nowotworów tylko ok 1/3 dzieci z tej grupy uzyskuje długie przeżycie.

Alternatywna technologia medyczna

W przypadku populacji pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka wytyczne praktyki klinicznej 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. Zdaniem ekspertów klinicznych brak jest alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta, a zastosowanie immunoterapii w skojarzeniu z izotretynoina stanowi leczenie podtrzymujące.

Natomiast w przypadku pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym wytyczne kliniczne nie wskazują jednoznacznie na jedno ustalone postępowanie terapeutyczne, podkreślając trudność leczenia nawrotu lub oporności w przebiegu nerwiaka zarodkowego. Jedynie wytyczne amerykańskie z 2017 r. wskazują na możliwość zastosowania chemioterapii w skojarzeniu z immunoterapią (temozolomid z irinotekaniem). Eksperci kliniczni wskazują na brak alternatywnej technologii względem dinutuksymabu beta, podkreślając że zastosowanie immunoterapii uzupełnia stosowane schematy leczenia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 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 ICD-10: C47.9, w ramach katalogu chemioterapii (załącznik C do obwieszczenia) są następujące substancje czynne: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, idarubicin, ifosfamidum, irinotecanum, isotretinoinum, thiotepum, topotecanum wstrzyknięcie, vincristinum, vinorelbinum, temozolomidum (wskazanie ograniczone do dzieci do 18 roku życia).

Wnioskodawca jako komparator dla dinutuksymabu beta przyjął brak immunoterapii (tj. stosowanie samej standardowej opieki wraz z kwasem 13-cis-retinowym) w obu analizowanych populacjach tj. u pacjentów z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, z dobrą odpowiedzią na leczenie chemioterapią indukcyjną macierzystych (grupa leczona w pierwszej linii, ang. *First-Line*, FL), jak i u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ang. *Relapsed or Refractory*, R/R).

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne wybór komparatora można uznać za zasadny w populacji FL. Natomiast wybór terapii alternatywnej w populacji R/R nie znajduje odzwierciedlenia w rekomendacjach klinicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dinutuksymab beta jest chimerycznym ludzko-mysim przeciwciałem monoklonalnym IgG1, swoiście skierowanym przeciw ugrupowaniu węglowodanowemu disialogangliozydu 2 (GD2), który charakteryzuje się dużą ekspresją na powierzchni komórek nerwiaka zarodkowego.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Qarziba lek jest wskazany do leczenia nerwiaka zarodkowego wysokiego ryzyka u pacjentów w wieku 12 miesięcy i starszych, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię indukcyjną z przynajmniej częściową odpowiedzią, a następnie terapię mieloablacyjną oraz przeszczepienie komórek macierzystych, a także u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez. Przed leczeniem nawrotowego nerwiaka zarodkowego aktywnie postępującą chorobę należy ustabilizować przy pomocy innych odpowiednich metod.

Według ChPL ocenianego leku, u pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie chorobą w wywiadzie oraz u pacjentów, którzy nie uzyskali całkowitej odpowiedzi na leczenie po terapii pierwszej linii, produkt Qarziba należy podawać w skojarzeniu z interleukiną-2 (IL-2).

Oceniany produkt leczniczy posiada status leku sierocego w zarejestrowanym wskazaniu.

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 oraz
- 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)”.

Wskazanie rejestracyjne leku nie jest w pełni zgodne ze wskazaniami wnioskowanymi. W ramach kryteriów włączenia do programu lekowego rozpoznanie nerwiaka zarodkowego współczulnego ma odbywać się zgodnie z kryteriami *International Neuroblastoma Staging System* (INSS). Natomiast w przypadku wskazań rejestracyjnych brak jest ww. warunku. Ponadto, w populacji chorych z noworozpoznanym nerwiakiem zarodkowym współczulnym wskazanie rejestracyjne jest szersze (nie zawęża populacji do pacjentów z amplifikacją (zwiększeniem liczby kopii protoonkogenu N-myc, MYCN).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

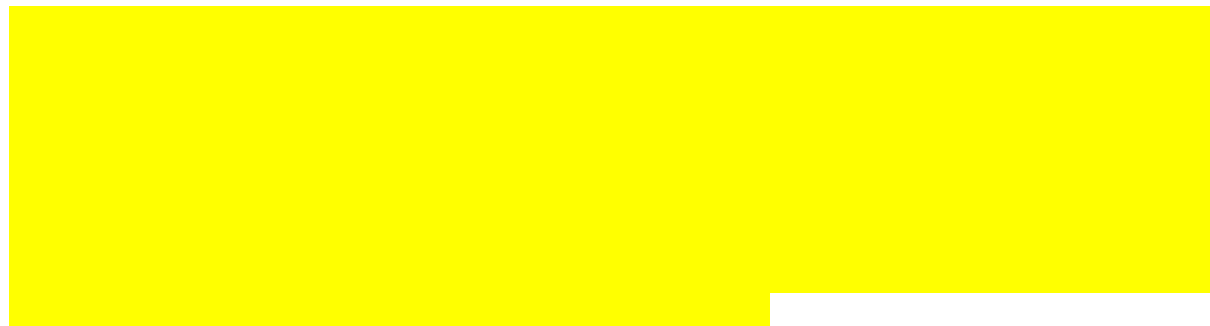
W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy uwzględniono 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące stosowanie dinutuksymabu beta + kwas 13-cis-retinowy vs dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 w populacji pacjentów w wieku do 21 roku życia z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka:

- APN311-302 (HR-NBL-1/SIOPEN) – wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane, fazy 3, w układzie równoległym badanie kliniczne przeprowadzone w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka w wieku do 21 r.ż. Badanie stanowiło jeden z etapów badania HR-NBL-1/SIOPEN i zostało 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 przeprowadzono 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. Okres leczenia w badaniu wynosił 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. Liczba pacjentów wynosiła w grupie

badanej (dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2) N=200, a w grupie kontrolnej (dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy) N=206. Ocenę jakości badania przeprowadzono przy wykorzystaniu narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration i odnotowano: wysokie ryzyko błędu systematycznego w domenach: zaślepienie uczestników i personelu medycznego oraz zaślepienie osób oceniających wystąpienie punktów końcowych, niejasne ryzyko w odniesieniu do sposobu randomizacji i raportowania wyników oraz niskie ryzyko w przypadku metody randomizacji.

Należy podkreślić, iż w trakcie trwania badania APN311-302 nastąpiła zmiana protokołu badania. 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 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.

W związku z powyższym wszyscy pacjenci biorący udział w badaniu APN311-302 otrzymywali dinutuksymab beta. Zatem ww. badanie nie dostarcza dowodów na skuteczność dinutuksymabu beta w porównaniu z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem czyli izotretynoiną, stosowaną bez immunoterapii.



W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono również 6 badań prospektywnych:

- APN311-201 - eksperymentalne, jednoramiennie, oceniające dinutuksymab beta + IL-2 w populacji pacjentów w wieku 1-21 lat z nawrotowym, przerzutowym nerwiakiem zarodkowym współczulnym po przeszczepie komórek macierzystych. Liczba pacjentów: Grupa badana: dinutuksymab beta + IL-2; N=34. Najnowsze wyniki dla: N=56. Okres leczenia: Okres obserwacji: 6 cykli dinutuksymabu beta co 4 tygodnie. Okres obserwacji: 1 rok. Ocena jakości badania w skali NICE: 6/8 punktów;
- APN311-202 - eksperymentalne, jednoramiennie, 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. Liczba pacjentów: Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=124 (przedstawiono również wyniki wstępnej analizy dla populacji pacjentów liczącej 44 chorych). Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (cykl po ustaleniu dawki w 1 etapie trwał 35 dni). Okres obserwacji: nie podano (w przypadku analizy wstępnej (N=44) czas trwania badania od włączenia 1. pacjenta do ostatniej wizyty kontrolnej w ramach analizy wstępnej wynosił od 25 stycznia 2012 roku do 29 czerwca 2015 roku). Ocena jakości badania w skali NICE: 7/8 punktów;

- APN311-102 - eksperymentalne, jednoramiennie, oceniające dinutuksymab beta w populacji pacjentów pediatryczni (2-9 lat) z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym z Japonii. Liczba pacjentów: Grupa badana: dinutuksymab beta; N=10 (ale tylko u 9 pacjentów możliwa była ocena toksyczności i odpowiedzi na leczenie). Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (infuzje 10-dniowe), cykl co 5 tygodni. Okres obserwacji: mediana: 10 miesięcy; zakres: 7-17 miesięcy. Ocena jakości badania w skali NICE: 4/8 punktów;
- APN311-101 - eksperymentalne, jednoramiennie, 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). Liczba pacjentów: Grupa badana: dinutuksymab beta; N=16. Okres leczenia: maksymalnie dopuszczalne 3 cykle terapii w odstępach 4-6 tygodni. Okres obserwacji: mediana 39 miesięcy. Ocena jakości badania w skali NICE: 6/8 punktów;
- Lode 2015 i abstrakt konferencyjny Loibner H 2016 - 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. Grupę badaną stanowili pacjenci przyjmujący dinutuksymab beta + IL-2 (N=53), a grupę kontrolną pacjenci otrzymujący dinutuksymab beta (N=21). Okres leczenia: 5 cykli dinutuksymabu beta (6 miesięcy). Okres obserwacji: nie podano; analizę punktów końcowych przeprowadzono w dniach 1., 8., 15. oraz 8-17 cyklu oraz w 6. miesiącu. Ocena jakości badania w skali NOS: średnia;
- Lang 2011 - eksperymentalne, jednoramiennie, 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. Liczba pacjentów: N=12. Okres obserwacji: nie podano. Ocena jakości badania w skali NICE: 4/8 punktów;

oraz 1 badanie retrospektywne:

- APN311-303 – opisowe, bez grupy kontrolnej oceniające dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2 w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, opornym na leczenie/nawrotowym. Liczba pacjentów: Grupa badana: dinutuksymab beta + kwas 13-cis-retinowy + IL-2; N=54 (w części referencji wyniki podano dla populacji pacjentów liczącej 53 chorych). Okres leczenia: do 6 cykli terapii (cykl 28-35 dni). Okres obserwacji: nie podano, ale obserwacja wynosiła 3,2 lata w przypadku oceny EFS oraz 3,9 lat w przypadku oceny OS. Ocena jakości badania w skali NICE: 5/8 punktów.

Skuteczność kliniczna

Populacja z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka - badanie APN311-302



[redacted]

Wnioskodawca przedstawił także zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie pełnotekstowej publikacji Ladenstein 2018).

3-letnie EFS 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. 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, nie podano informacji nt. istotności statystycznej dotyczące różnicy w zakresie 5-letniego EFS.

3-letnie OS 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, nie podano informacji nt. istotności statystycznej dotyczące różnicy w zakresie 3-letniego OS.

Populacja z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym - badanie APN311-202

Wyniki dotyczące skuteczności stosowania dinutuksymabu beta+kwas 13-cis-retinowy+IL-2 w ww. populacji pacjentów przedstawiono na podstawie badania APN311-202 (dane niepublikowane).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Porównanie z historyczną grupą kontrolną

W ramach analizy przedstawiono wyniki następujących porównań:

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

[redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

Badania o niższej wiarygodności

Dodatkowo do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono m.in. dane z jednego badania retrospektywnego (APN311-303) i badań prospektywnych (APN311-201, APN311-101, APN311-102). Wyniki w oparciu o badania niższej wiarygodności były spójne i zgodne z wynikami badań rejestracyjnych.

Bezpieczeństwo

Populacja z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka (pacjenci po terapii indukcyjnej) - badanie APN311-302

W badaniu APN311-302 oceniano bezpieczeństwo dodania IL-2 do terapii dinutuksymabem beta skojarzonej z kwasem 13-cis-retinowym, a więc porównania nie odpowiadającego problemowi decyzyjnemu. W związku z powyższym w niniejszej rekomendacji przedstawiono jedynie podsumowanie oceny bezpieczeństwa na podstawie badania APN311-302.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- [Redacted list item]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił zaktualizowane dane z badania APN311-302 (na podstawie publikacji Ladenstein 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 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 (wskazano wartość parametru p-value $p < 0,05$):

- 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 włósniczek 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.

Populacja z pierwotnie opornym lub nawracającym nerwiakiem zarodkowym współczulnym - badanie APN311-202

W badaniu raportowano 20 zgonów - 19 zgonów spowodowanych progresją nerwiaka zarodkowego współczulnego, 1 zgon nastąpił w wyniku sepsy.



Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Qarziba 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%).

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. European Medicines Agency - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. Food and Drug Administration - FDA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Ograniczenia

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należy fakt, iż nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących dinutuksymab beta z izotretynoiną w populacji pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka i z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym.

Badanie RCT APN311-302 uwzględnione przez wnioskodawcę nie dostarcza dowodów na skuteczność dinutuksymabu beta w porównaniu z wybranym przez wnioskodawcę komparatorem czyli izotretynoiną stosowaną bez immunoterapii. Powyższe wynika z faktu, iż wszyscy pacjenci

z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka w ww. badaniu otrzymywali dinutuksymab beta.

Ponadto zidentyfikowano następujące ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania z analizy klinicznej dotyczące badania z randomizacją APN311-302:

- wyniki zostały opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez wnioskodawcę, co utrudnia pełną weryfikację danych;
- niejasne ryzyko wystąpienia błędów systematycznych;
- badanie przeprowadzone zostało bez zaślepienia, wobec czego istnieje ryzyko subiektywnej interpretacji wyników;
- 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, co koresponduje z zapisami programu lekowego;
- mała liczba pacjentów, którzy ukończyli badanie, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków dot. efektów terapii na całą populację docelową dla ocenianej technologii;
- nie podano podejścia do testowanej hipotezy (badanie *superiority*, *noninferiority*, *equivalence*), co utrudnia interpretację uzyskanych wyników;
- 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*).

Dane dotyczące populacji z nawrotowym/opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym pochodzą z jednego eksperymentalnego badania jednoramiennego (APN311-202). W przypadku ww. badania zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- brak randomizacji i zaślepienia (badanie jednoramienne), w związku z czym na podstawie wyników nie jest możliwa ocena relatywnej skuteczności i bezpieczeństwa terapii, jak również wyeliminowanie wpływu nierównomiernej dystrybucji czynników zakłócających na efekty terapii;
- wyniki analizy wstępnej dotyczyły tylko 44 pacjentów, co ogranicza możliwość uogólnienia wniosków dot. efektów terapii na całą populację docelową dla ocenianej technologii;
- w I etapie badania mającym na celu określenie dawki pacjenci otrzymywali dinutuksymab beta również w dawce niezgodnej z zaleceniami przedstawionymi w proponowanym programie lekowym, tym samym efekt możliwy do uzyskania w rzeczywistej praktyce klinicznej może odbiegać od tego wykazanego w badaniu;
- brak danych o liczbie pacjentów utraconych z badania, co podważa wiarygodność przedstawionych odsetków pacjentów uzyskujących poszczególne punkty końcowe;
- brak precyzyjnych danych o czasie trwania okresu obserwacji;
- badanie opisane na podstawie abstraktów konferencyjnych, danych z rejestrów badań klinicznych oraz raportu dostarczonego przez wnioskodawcę, co utrudnia pełną weryfikację danych;
- nieadekwatny projekt badania; OS oraz EFS nie były głównymi punktami końcowymi ocenianymi w badaniu, mimo że są to punkty istotne klinicznie w omawianym problemie zdrowotnym.

Badania o niższej wiarygodności uwzględnione w analizie klinicznej również charakteryzują się ograniczeniami, które dotyczą m.in. małej liczby pacjentów, braku precyzyjnych informacji o czasie trwania okresu obserwacji, braku danych o liczbie pacjentów utraconych z okresu obserwacji lub którzy nie ukończyli badania, braku precyzyjnych kryteriów włączenia i wykluczenia z badania.



Ograniczenia porównań względem historycznych grup kontrolnych dotyczą następujących kwestii:

- brak randomizacji, co nie pozwala na wyeliminowanie wpływu nierównomiernej dystrybucji czynników zakłócających na efekty terapii;
- porównanie względem historycznych grup kontrolnych R1 i Garaventa 2009 było możliwe tylko dla OS;
- potencjalne różnice w postępowaniu z pacjentami po wznowie przy porównaniu APN311-302 a historyczną grupą kontrolną Yu 2010, z racji faktu że są to dwa niezależnie przeprowadzone badania, co ogranicza możliwość porównywania uzyskanych w tych próbach wyników;
- 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 2010, co ogranicza możliwość porównywania uzyskanych w tych próbach wyników;
- w przypadku porównania z historyczną grupą kontrolną z badania Garaventa 2009, u większości z pacjentów uwzględnionych w tym badaniu raczej nie było stosowane żadne przeciwciało anti-GD2, jednak nie można wykluczyć możliwości, że niektórzy pacjenci otrzymywali dinutuksymab lub dinutuksymab beta w ramach innych badań klinicznych.

Należy także zaznaczyć, że populacja pacjentów objęta wnioskiem, zgodnie z aktualnym opisem programu lekowego jest węższa niż populacja zarejestrowana.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

W ramach przedłożonych analiz nie przedstawiono propozycji instrumentów dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

W celu oceny efektywności kosztów produktu leczniczego Qarziba (dinutuksymab beta) w analizowanych wskazaniach przeprowadzono analizę kosztów-efektywności (ang. *cost effectiveness analysis*, CEA).

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 (FL);
- pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym w wywiadzie, z chorobą resztkową lub bez (R/R).

Oszacowania przedstawiono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i świadczeniobiorców) w 90-letnim (dożywotnym) horyzoncie czasowym.

Jako komparator dla dinutuksymabu beta w skojarzeniu z kwasem cis-13-retinowym, z lub bez interleukiną-2 przyjęto stosowanie standardowej opieki SOC (ang. *standard of care*), 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).

W analizie uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne związane z leczeniem nerwiaka zarodkowego wśród pacjentów z analizowanej populacji.

Ze względu na fakt, iż oszacowania z perspektywy NFZ i wspólnej są bardzo zbliżone, przedstawiono jedynie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w ramach CEA 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]

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

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 ramach analiz wrażliwości przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

Ograniczenia

W analizie ekonomicznej przyjęto dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanego produktu leczniczego i komparatora na podstawie analizy klinicznej. Zatem ograniczenia analizy klinicznej mają odnośną się również do analizy ekonomicznej.

Ponadto na niepewność wyniku mają wpływ dane dotyczące zużycia zasobów medycznych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Brak jest szczegółowych informacji na temat przekrojowych kosztów związanych z nerwiakiem zarodkowym w Polsce, oszacowania oparto zatem na opinii eksperta klinicznego. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości znaczny wpływ na wysokość ICER zaobserwowano w przypadku m.in. scenariusza dotyczącego zmiany wysokości wejściowej masy i powierzchni ciała pacjenta. W modelu ekonomicznym dla dinutuksymabu beta ocenianym przez NICE w 2018 r., oszacowanie kosztu wnioskowanej technologii opierało się na średniej wadze ciała pacjentów na podstawie badania APN311-302, natomiast nie uwzględniano liczby fiolek zużywanych na powierzchnię ciała.

Ograniczeniem analizy jest również jakość dowodów naukowych dotyczących wag użyteczności pacjentów z analizowanej populacji. W analizowanej populacji (pacjenci pediatryczni chorujący na rzadką chorobę), nie jest możliwa wiarygodna estymacja wag użyteczności i/lub zmian tych wartości w długoterminowej perspektywie. Parametr dotyczący wagi użyteczności był testowany w ramach analizy wrażliwości i nie odnotowano zmiany wnioskowania w próbowaniu z analizą podstawową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.);

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z brakiem w analizie klinicznej randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości leku wnioskowanego nad refundowanymi komparatorami w opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Urzędowa cena zbytu produktu leczniczego Qarziba, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi:

[REDAKTOWANE]

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

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 2 letnim horyzoncie czasowym. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja docelowa wynosi [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] zarówno w I jak i w II roku analizy.

W modelu uwzględniono koszty medyczne analogicznie jak w analizie ekonomicznej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy finansowanie ocenianej technologii spowoduje [REDAKTOWANE] płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] w każdym analizowanym roku.

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości wykazano, że największy wpływ na wyniki mają parametry dotyczące maksymalnej liczebności populacji docelowej. Przy uwzględnieniu minimalnej wielkości populacji, finansowanie wnioskowanej technologii spowoduje [REDAKTOWANE] dla NFZ wynoszące ok. [REDAKTOWANE] w obu analizowanych latach. Natomiast w wariancie maksymalnej liczebności populacji, oszacowany wzrost wydatków dla NFZ będzie wynosił ok. [REDAKTOWANE] w każdym roku.

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ przyjęte założenia dotyczące:

- liczebności populacji docelowej – Oszacowania liczebności populacji docelowej dokonano na podstawie opinii jednego eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę. Przyjęta w analizie wnioskodawcy wielkość populacji docelowej wynosiła [REDAKTOWANE] w grupie FL. Zdaniem ankietowanego przez wnioskodawcę eksperta populacja docelowa w wariancie minimalnym oraz prawdopodobnym może być [REDAKTOWANE] niż ostatecznie przyjęto w analizie wnioskodawcy

(zakres podany przez eksperta dla grupy FL wynosił [redacted] osób). Niemniej jednak wariant maksymalny pozostanie bez zmian. Ponadto, zapisy wnioskowanego programu lekowego nie przewidują powtórnego leczenia dinutuksymabem beta pacjentów z nawrotowym lub opornym nerwiakiem zarodkowym współczulnym. W ocenie eksperta ankietowanego przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] W związku z tym, zgodnie z oszacowaniami eksperta, liczebność populacji R/R [redacted].

- spójności danych w zakresie aktualnej sprzedaży leku z danymi NFZ – W analizie przyjęto, iż dinutuksymab beta nie był dotychczas finansowany. Należy podkreślić, iż zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ, finansowanie leczenia chorych w Polsce odbywa się również w ramach procedury RDTL (od 2018 r. wydano 16 zgód na leczenie Qarziba w ramach RDTL, z czego 3 stanowią kontynuację leczenia). Wnioski te obejmowały wyłącznie pacjentów wysokiego ryzyka, w tym w dziewięciu przypadkach zawarto informację o wznowie choroby. Zatem założenie wnioskodawcy o braku dotychczasowego finansowania wnioskowanej interwencji wydaje się nieprawidłowe.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu podziału ryzyka. [redacted]

[redacted] Zatem, biorąc pod uwagę bardzo dużą niepewność oszacowań, proponuje się przyjęcie mechanizmu dzielenia ryzyka, w oparciu o efekty leczenia, w postaci zwrotów jego kosztów w przypadku nie osiągnięcia przez leczonego pacjenta mediany wskaźników przeżycia osiąganych w badaniu randomizowanym. Jednocześnie, ze względu na ograniczenia analizy klinicznej związane z brakiem wysokiej jakości badań nt. skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w porównaniu z komparatorem i rzadki charakter choroby, zasadne wydaje się wprowadzenie rejestru medycznego. Rejestr powinien zawierać wyniki terapii oraz dane nt. bezpieczeństwa stosowania leku, co umożliwi to ocenę efektów zdrowotnych u pacjentów stosujących ocenianą technologię.

Uwagi do programu lekowego

W opiniach ekspertów klinicznych nie przedstawiono uwag do zapisów projektu programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach przedłożonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował dwa rozwiązania mające na celu uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego:

- wynegocjowanie redukcji kosztu wybranych leków przy kolejnej decyzji refundacyjnej - zidentyfikowano dwa produkty lecznicze [redacted] [redacted] stosowane w programach lekowych, na refundację których płatnik przeznaczał znaczne środki w 2017 r.

- obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych i biopodobnych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych tj. [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

Wdrożenie proponowanych rozwiązań pozwoli [REDAKTOWANE]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu nerwiaka zarodkowego (neuroblastomy) u dzieci, w tym 1 polskie:

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

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. PTOK 2011 i SIOP/PODC 2015, w przypadku progresji lub wznowy choroby po przeprowadzeniu intensywnego leczenia zaawansowanej postaci NBL, rekomendują chemioterapię (CTH) z użyciem temodalu i irinotekanu. Jedynie NCI 2017 wymienia chemioterapię w skojarzeniu z immunoterapią (temozolomid w skojarzeniu z irinotekaniem i dinutuksymabem) jako opcję w przypadku nawrotowego nerwiaka zarodkowego współczulnego, zaklasyfikowanego do wysokiego ryzyka.

Spośród 5 ww. 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 anti-GD2 (SIOP 2015, CCLG 2017), nie precyzując rodzaju substancji (dinutuksymab bądź dinutuksymab beta).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do dinutuksymabu beta:

- Scottish Medicines Consortium (SMC 2018), Szkocja;
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2018), Wielka Brytania;
- All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG 2018), Walia;
- Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-Ba 2018), Niemcy;

- Haute Autorité de Santé 2017 (HAS 2017), Francja.

Rekomendacja SMC 2018 jest pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych. NICE 2018 rekomenduje pozytywnie finansowanie dinutuksymabu beta tylko u pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka. Rekomendacja HAS 2017 jest pozytywna dla pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym wysokiego ryzyka, natomiast negatywna dla pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie nerwiakiem zarodkowym. G-Ba 2018 nie wydał opinii, ponieważ dinutuksymab beta został zwolniony ze standardowej oceny korzyści ze względu na niewielki przewidywany wpływ na budżet. Z kolei AWMSG 2018 nie wydał opinii ze względu na niezłożenie wniosku dla dinutuksymabu beta.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Qarziba jest finansowany w 6 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w żadnym o PKB *per capita* zbliżonym do Polski. Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.04.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.3446.2018.19.NB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4,5 mg, 1 fiol., 1 ml, kod EAN: 5060146291736, we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 50/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta) w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 50/2019 z dnia 24 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Qarziba (dinutuksymab beta) w ramach programu lekowego „Leczenie dinutuksymabem beta pacjentów z nerwiakiem zarodkowym współczulnym (ICD-10 C47.9 – M9500/3)”;
2. Raport nr OT.4331.16.2019. 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. Data ukończenia: 14.06.2019 r.