



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości
nr 185/2020 z dnia 27 lipca 2020 roku
w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych,
w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku
Opdivo (niwolumabum) we wskazaniu: zespół Sezary'ego
(ICD-10:C84.1)

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Opdivo (niwolumabum), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10:C84.1).

Rada sugeruje wykorzystanie sposobów postępowania rekomendowanych przez wytyczne, a do tej pory nie stosowanych u pacjenta.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zespół Sezary'ego to obwodowy i skórny chłoniak limfocytów T (ang. Sezary Syndrome -SS), ICD-10 C84.1. Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T (ang. cutaneous T cell lymphoma –CTCL) to heterogenna grupa złośliwych rozrostów limfoproliferacyjnych wywodzących się z komórek T pamięci CD4+, tzw. skin-homing. Komórki te, wykazujące potencjał do naciekania skóry, również obserwuje się w przebiegu innych przewlekłych procesów zapalnych, co nierzadko jest przyczyną istotnych trudności diagnostycznych, szczególnie w początkowej fazie CTCL. Zachorowalność na CTCL wynosi ok. 0,7-0,8/100 tys. osób, z czego Zespół Sezary'ego wg. szacunków stanowi ok 3-5% z wszystkich pierwotnych nowotworów skórnych z dojrzałych komórek T i NK oraz komórek B. Zgodnie ze zleceniem MZ niwolumab miałby być stosowany u pacjenta, który stosował 4 uprzednie cykle leczenia. U pacjenta, w ramach I linii terapii przeprowadzono próbę stosowania monoterapii gemcytabiną, w II linii stosowano beksaroten z leukarenem, prednizon, cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, następnie w III linii zastosowano zabiegi fotoforezy z doustnym metotreksatem i dołączoną okresowo gemcytabiną. W chwili obecnej jako IV linię leczenia pacjent kontynuuje zabiegi fotoforezy z powolną progresją zmian skórnych oraz wzrostem leukocytozy we krwi. Odnaleziono wytyczne kliniczne jako terapie kolejnych linii leczenia, które nie zostały wykorzystane w leczeniu



pacjenta wskazują na: liposomalną doksorubicynę, alemtuzumab lub wieloskładnikową chemioterapię.

Nie odnaleziono danych pozwalających na określenie użyteczności związanych z analizowanym stanem zdrowia ani z użytecznością stanu zdrowia po włączeniu terapii niwolumabem u pacjentów z zespołem Sezary'ego.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeglądu nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, badań RCT, lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ocenianej populacji pacjentów z zespołem Sezary'ego. Odnaleziono jeden opis przypadku, Shen 2017, w którym niwolumab stosowany był w skojarzeniu z metyloprednizonem oraz jedno badanie jednoramienne Lesokhin 2016, w którym niwolumab podano w monoterapii dwóm pacjentom.

W publikacji Shen 2017 raportowano stopniową normalizację poziomu IL-6 i TNF- α oraz szybkie zmniejszanie dawki steroidów w ciągu 2 tygodni. Po trzech dodatkowych cyklach niwolumabu nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Zaobserwowano natomiast zmniejszenie pogrubienia skóry, znaczne złagodzenie świądu oraz redukcję nasilenia zmian skórnych (ocena w skali mSWAT1). Zmniejszyła się wielkość węzła pachwinowego, a komórki Sezary'ego zostały wyeliminowane z krwi obwodowej. Wskazano na wystąpienie globalnej częściowej odpowiedzi na terapię niwolumabem oraz dalszą kontynuację leczenia. Nie obserwowano postępu choroby w ciągu następnych 6 miesięcy. Natomiast w badaniu Lesokhin 2016 nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 7 tygodni (95%CI:6; NO). Nie podano odrębnych wyników analizy bezpieczeństwa dla ocenianej populacji. Jednocześnie podano, iż w populacji z chłoniakiem z limfocytów T, w tym pacjentów z SS, zdarzenia niepożądane raportowano u 17/23 (74%). Zdarzenia niepożądane > 3 stopnia wystąpiły u 5/23 pacjentów (22%).

Bezpieczeństwo stosowania

Do bardzo często ($\geq 10\%$) występujących działań niepożądanych produktu Opdivo należą: uczucie zmęczenia (30%), wysypka (17%), świąd (13%), biegunka (13%) i nudności (12%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wnioszek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Opdivo. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka. W związku

z tym, relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia wskazano, że do przeprowadzenia 3-mies. terapii potrzebne będzie wykorzystanie 16 fiolek po 10 ml oraz 8 fiolek po 4 ml, natomiast łączny koszt brutto wyniesie [REDAKTOWANE]. Nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Opdivo. Zgodnie zaś z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Obwieszczenie MZ) cena hurtowa brutto (CHB) opakowania 1 fiołka 4 ml wynosi 2 683,32 zł PLN, natomiast CHB opakowania 1 fiołka 10ml, to 6708,30 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań poszczególnych prezentacji daje koszt brutto 3-mies. terapii w wysokości 128 799,36 PLN.

Jako terapię alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada). Schemat dawkowania określony w wytycznych klinicznych ESMO 2018 wskazuje na stosowanie alemtuzumabu w dawce 10mg 3 razy w tygodniu przez okres nie dłuższy niż 12-tyg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ alemtuzumab jest dostępny w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10mg/ml w fiołce o objętości 1,2ml. Koszt jednego opakowania leku Lemtrada na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 33883,92 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii to ok. 1,02 mln PLN brutto.

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

Przy założeniu, że 95 pacjentów z populacji docelowej (dane NFZ z 2018r.) byłoby leczonych przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem dla płatnika publicznego w przeliczeniu odpowiednio na 1 i 95 pacjentów wyniósłby:

- [REDAKTOWANE]; przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ;
 - ok. 0,43mln PLN i 41,30mln PLN przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ.
- Natomiast roczne wydatki na terapię lekiem Lemtrada w przeliczeniu na jednego pacjenta oraz na 95 pacjentów oszacowano na ok. 1,02 mln PLN oraz 96,57 mln PLN (obliczenia wg ceny z Obwieszczenia MZ).

Jednakże wyniki te mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego. Ograniczenia przedmiotowych obliczeń stanowią również niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku, liczby pacjentów oraz czasu trwania leczenia. Ponadto, należy zauważyć, iż w obliczeniach dla komparatora uwzględniono cenę z Obwieszczenia MZ, natomiast realna cena uwzględniająca ewentualny mechanizm podziały ryzyka może być niższa.

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

Odnalezione polskie wytyczne Towarzystwa Onkologii Klinicznej (zaktualizowane w 2020) u pacjentów z gwałtowniejszą progresją zespołu Sezary'ego (SS) zalecają monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną. Europejskie wytyczne ESMO 2018 w II linii leczenia wskazują na zastosowanie alemtuzumabu w niskiej dawce (10 mg podskórnie, 3 razy w tygodniu przez 12 tyg.) lub monoterapię z użyciem gemcytabiny lub pegylowanej doksorubicyny liposomalnej.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli udanego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. W związku z powyższym z grona ewentualnych komparatorów wykluczono chemioterapię refundowaną ze środków publicznych. Jako potencjalny komparator dla niwolumabu w analizowanym wskazaniu przyjęto przeciwciało monoklonalne –alemtuzumab. Należy jednak mieć na uwadze, iż alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym m.in. na powierzchni limfocytów T, a w badaniach prowadzonych w populacji pacjentów z chorobą Sezary'ego, był stosowany u pacjentów z obecnością nadekspresji antygenów CD52. Jednocześnie w zleceniu MZ nie sprecyzowano informacji dotyczących profilu antygenowego pacjenta objętego zleceniem. Dodatkowo w świetle wystąpienia nowych ciężkich działań niepożądanych zgłoszonych podczas stosowania produktu Lemtrada (alemtuzumab), EMA wprowadziła ograniczanie jego wskazań terapeutycznych do wybranych grup pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Uwaga Rady

Rada zwraca uwagę, iż według posiadanych informacji, pacjent nie wykorzystał do tej pory wszystkich sposobów leczenia rekomendowanych przez wytyczne w tym stanie klinicznym. Niwolumab nie jest ujęty w żadnych wytycznych dla tego stanu chorobowego.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.76.2020 „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1)”, data ukończenia: 22.07.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG. 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: Bristol- Myers Squibb Pharma EEIG.