



Opinia nr 86/2020

z dnia 31 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, wytyczne kliniczne oraz dostępne dowody naukowe, uważa za **niezasadne** finansowanie ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD 10 C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Wniosek dotyczy zastosowania leku niwolumab w populacji z zespołem Sezary'ego. Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych przez EMA dla leku Opdivo, a zatem jest to wskazanie pozarejestrycyjne (*off-label*).

W ramach analizy skuteczności stosowania niwolumabu w populacji z zespołem Sezary'ego nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, RCT lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa. Do analizy włączono jeden opis przypadku (Shen 2017) oraz badanie I fazy, do którego włączono dwóch pacjentów z zespołem Sezary'ego (Lesokhin 2016). W publikacji Shen 2017 po zastosowaniu niwolumabu z metyloprednizolonem zaobserwowano zmniejszenie pogrubienia skóry oraz złagodzenie świądu i redukcję nasilenia zmian skórnych, jednak nie przedstawiono danych z zakresu wpływu efektów terapii na jakość życia pacjenta. W drugim z włączonych do analizy badań nie raportowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Przedstawiono dane dotyczące bezpieczeństwa w całkowitej populacji badania – wystąpienie zdarzeń niepożądanych odnotowano u 96% pacjentów, zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym leczeniem



wystąpiły u 65% pacjentów, zaś 15% pacjentów przerwało terapię w wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Odnalezione badania charakteryzują się istotnymi ograniczeniami związanymi z populacją nie w pełni zgodną z populacją wnioskowaną, brakiem porównania technologii ocenianej z technologią alternatywną oraz niską jakością dostępnych dowodów naukowych, co wpływa na znaczną niepewność uzyskanych wyników i istotnie osłabia możliwość ich przełożenia na rzeczywistą praktykę kliniczną.

Odnalezione wytyczne kliniczne i rekomendacje towarzystw naukowych nie wskazują na możliwość stosowania niwolumabu w terapii zespołu Sezary'ego.

Dodatkowo Rada Przejrzystości w swojej opinii wskazuje, że pacjent, którego dotyczy wnioszek, nie wykorzystał wszystkich sposobów postępowania rekomendowanych przez wytyczne.

Należy także zaznaczyć, że zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu, czas niezbędny do przeprowadzenia wnioskowanej terapii obejmuje 99 dni i jest tym samym dłuższy niż maksymalny okres terapii określony w ustawie jako 3 miesiące lub 3 cykle leczenia.

Wobec powyższego, zastosowanie terapii niwolumabem w populacji pacjentów zespołem Sezary'ego w trybie ratunkowego dostępu do technologii lekowej nie jest uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem niwolumab miałby być stosowany u pacjenta, który stosował m.in. łącznie 4 uprzednie cykle leczenia. W terapii dotychczas wykorzystano: gemcytabinę w 2015 r., beksaroten w latach 2015-2018 z leukeranem (chlorambucyl), encortonem (prednizon), endoxanem (cyklofosfamid), arabinozydem cytozyny (cytarabina), zabiegi fotoferezy z połączeniu z metotreksatem od kwietnia 2019 r. Uzyskano okresową poprawę stanu ogólnego skóry. Ze względu na progresję zmian skórnych do leczenia włączono gemcytabinę, której stosowanie przerwano z powodu nawracających infekcji. Wskazano, iż obecnie kontynuowane są zabiegi fotoferezy, niemniej następuje powolna progresja zmian skórnych oraz wzrost leukocytozy we krwi obwodowej.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zespół Sezary'ego jest chłoniakiem z limfocytów T o prezentacji obwodowej i skórnej (SS, ang. *Sezary Syndrome*; ICD-10 C84.1). Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T (CTCL, ang. *cutaneous T cell lymphoma*) stanowią heterogenną grupę 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.

Klasyfikacja ISCL/EORTC (ang. *International Society for Cutaneous Lymphoma/European Society for Research and Treatment of Cancer*) jest podstawą do określenia stadium zaawansowania choroby i pozwala dobrać odpowiednie na danym etapie leczenie, chociaż czasu trwania poszczególnych stadiów w chłoniakach skóry nie da się przewidzieć.

Zgodnie z danymi WHO z 2008 r. pięcioletnie przeżycie w Zespole Sezary'ego wynosi 24%, natomiast mediana przeżycia wynosi 2-4 lata. Zgon następuje głównie wskutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja immunosupresja występująca u tych chorych.

Alternatywne technologie medyczne

U pacjenta, w ramach I linii terapii przeprowadzono próbę stosowania monoterapii gemcytabiną, w II linii stosowano beksaroten z leukarenem, prednizonem, cyklofosfamidem, arabinozydem 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.

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie kolejnych linii leczenia, które nie zostały wykorzystane w leczeniu pacjenta wskazują na: liposomalną doksorubicynę, alemtuzumab lub wieloskładnikową chemioterapię.

Zgodnie z art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego 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 jest on skierowany przeciwko antygenowi powierzchniowemu CD52, 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 (alemtuzuab), EMA wprowadziła ograniczanie wskazań do stosowania alemtuzumabu do wybranych grup pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produktu leczniczego Opdivo zarejestrowane wskazania obejmują:

- Czerniak: w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.
- Leczenie uzupełniające czerniaka: w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.
- Niedrobnokomórkowy rak płuca: wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.
- Rak nerkowokomórkowy: w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych, zaś w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.

- Klasyczny chłoniak Hodgkina: w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku i leczeniu brentuksymabem z wedotyną.
- Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi: w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.
- Rak urotelialny: w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

Wnioskowane wskazanie, tj. Zespół Sezary'ego (ICD-10: C84.1), nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych przez EMA dla leku Opdivo, a zatem jest to wskazanie pozarejestacyjne (*off-label*).

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

W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono dowodów z wyższych poziomów klasyfikacji, tj. przeglądów systematycznych, RCT lub badań obserwacyjnych dotyczących oceny efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania niwolumabu w ocenianej populacji.

Do analizy włączono:

- opis przypadku Shen 2017, w którym niwolumab z metyloprednizolonem stosowano u pojedynczego pacjenta z histologicznie potwierdzonym zespołem Sezary'ego
- badanie jednoramienne Lesokhin 2016, w którym niwolumab podano m.in. dwóm pacjentom z zespołem Sezary'ego.

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa komparatora alemtuzumabu oparto na jednym badaniu klinicznym (Bernengo 2007), na które powołują się wytyczne ESMO z 2018 r. W przedmiotowym badaniu porównywano skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu stosowanego w niskiej dawce tj. 10 mg co drugi dzień, do alemtuzumabu w dotychczas stosowanej dawce wynoszącej 15 mg co drugi dzień. W niniejszej analizie tam, gdzie było to możliwe, przedstawiono jedynie wyniki uzyskane u pacjentów stosujących niższą dawkę leku, która jest zgodna z wytycznymi klinicznymi.

Skuteczność

Opis przypadku Shen 2017

Opis dotyczy 67-letniego mężczyzny z histologicznie potwierdzonym, nawrotowym i opornym na leczenie zespołem Sezary'ego, w którego historii leczenia znajdowały się: fotochemioterapia (PUVA); cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; metotreksat, bortezomib, gemcytabina, oraz lenalidomid i chidamid. Interwencję stanowił niwolumab w połączeniu z metyloprednizolonem. Okres obserwacji wyniósł 6 miesięcy.

W pierwszych 2 dniach cyklu poziom IL-6 oraz TNFa wzrósł odpowiednio do poziomu 104 pg/ml oraz 672 pg/ml. Po pierwszym tygodniu od rozpoczęcia leczenia niwolumabem objawy skórne nasiliły się wraz z dalszym rozwojem zmian na błonach śluzowych. W związku z tym, do terapii dołączono dożylny steryd uzyskując poprawę tolerancji leczenia (redukcję toksyczności skórnej). 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 oraz znaczne złagodzenie świądu.

Wskaźnik nasilenia choroby, wyrażony jako wartość liczbowa procentowej powierzchni ciała przez wagę dla typu zmian – mSWAT, spadł z 118 do 40 (zmiana wyniku o ok. 66%), co należy interpretować jako poprawę stanu klinicznego pacjenta. Zmniejszyła się wielkość węzła pachwinowego, a komórki Sezary'ego zostały wyeliminowane z krwi obwodowej. Odnotowano również spadek liczby limfocytów T CD4+.

Raportowano wystąpienie globalnej częściowej odpowiedzi na terapię niwolumabem oraz wskazano na dalszą kontynuację leczenia. Nie obserwowano postępu choroby w ciągu następujących 6 miesięcy.

Nie przedstawiono danych z zakresu wpływu terapii na jakość życia pacjenta.

Badanie jednoramienne Lesokhin 2016

W populacji badania (N = 82) znajdowało się dwóch pacjentów z zespołem Sezary'ego (2,44%). Interwencję stanowił niwolumab. Okres obserwacji w populacji ogólnej badania wyniósł 66,6 tygodni (od 1,6 do 132 tygodni).

Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Mediana przeżycia całkowitego subpopulacji pacjentów z chłoniakiem komórek T (n = 5), która obejmowała pacjentów z zespołem Sezary'ego (n = 2), wyniosła 7 tygodni (95%CI: 6; nie osiągnięto).

Bezpieczeństwo

Opis przypadku Shen 2017

Po rozpoczęciu leczenia wystąpiła gorączka, zaś pęcherze na kończynach uległy powiększeniu. Tolerancję leczenia poprawiono przez dołączenie do terapii dożylnego sterydu, którego dawkę stopniowo zmniejszano w kolejnych podaniach. W późniejszych cyklach nie obserwowano działań niepożądanych.

Badanie jednoramienne Lesokhin 2016

Nie podano odrębnych wyników analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z zespołem Sezary'ego.

Zdarzenia niepożądane raportowano u 17/23 (74%) z chłoniakiem z limfocytów T (w tym u 2 pacjentów z zespołem Sezary'ego). Zdarzenia niepożądane >3 stopnia wystąpiły u 5/23 pacjentów (22%).

W populacji całkowitej badania wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego odnotowano u 79/82 (96%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*) związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 53/82 (65%) pacjentów: u 15 (18%) AE stopnia 3-go, u 3 stopnia 4-tego oraz u jednego 5-go stopnia. Zdarzenia niepożądane (głównie 1. i 2. stopnia) o podłożu immunologicznym obserwowano u 28/82 (34%). Ogółem 12 (15%) pacjentów przerwało terapię w wyniku wystąpienia AE. Jako przyczyny wskazano wystąpienie: zapalenia mięśni, zapalenia jelit i zapalenia płuc; zapalenia płuc stopnia 3., zapalenia jamy ustnej, neutropenii, zaburzeń widzenia, wzrostu poziomu fosfokinazy kreatynowej i wysypki; zapalenia płuc 4. stopnia, wysypki krostkowej i sepsy. U jednego pacjenta wystąpiło zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

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.). Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 3 mg/kg mc. stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 2578), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL), Amerykańskiej Agencji np. Żywności i Leków (FDA) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa innych, niż te już opisane w ChPL Opdivo.

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.

Ograniczenia analizy

Brak badań porównujących ocenianą interwencją z wybranym komparatorem.

Brak jest badań z wyższego poziomu jakości dowodów dostarczających wyniki w zakresie efektywności klinicznej niwolumabu w ocenianym wskazaniu. Dostępne dowody naukowe obejmują jedynie jeden opis przypadku (Shen 2017) oraz badanie I fazy, do którego włączono dwóch pacjentów z zespołem Sezary'ego (Leshokin 2016).

We włączonych badaniach niwolumab był dawkowany w innych schematach niż ten określony w zleceniu MZ.

Brak jest szczegółowej charakterystyki pacjentów oraz pełnego raportowania wyników dla pacjentów z zespołem Sezary'ego włączonych do badania Leshokin 2016. W zakresie charakterystyki podano jedynie informacje dla populacji szerszej, tj. pacjentów z chłoniakiem komórek T, w tym pacjentów z zespołem SS. Wskazano, iż odpowiednio 6/23, 9/23, 5/23 stosowało dotychczas 2-3, 4-5 oraz >6 terapii. Związku, z tym brak jest możliwości określenia zakresu zgodności populacji włączonej do badania z opisem pacjenta objętego zleceniem.

Historia leczenia pacjenta opisanego w badaniu Shen 2017 nie odpowiada w pełni historii leczenia pacjenta, którego dotyczy wnioszek. Niemniej biorąc pod uwagę uprzednio stosowane linie leczenia oraz progresję zmian skórnych, stadium zaawansowania choroby, wydaje się porównywalna ze stanem pacjenta opisanego w zleceniu MZ.

Efektywność technologii alternatywnych

Bernengo 2007

Publikacja Bernengo 2007 przedstawia nierandomizowane badanie kliniczne. Populację stanowili pacjenci z nawrotem lub opornym na leczenie zespołem Sezary'ego, lub pacjenci z wysokim poziomem komórek Sezary'ego (SC) we krwi obwodowej (N = 14). Interwencją było podskórne podanie alemtuzumabu w dawce 10 mg (n = 9) lub 15 mg (n = 5). Badanie prowadzono od kwietnia 2003 do września 2006, jednak mediana okresu obserwacji nie jest znana. Wśród punktów końcowych przewidziano analizę przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*), odpowiedzi całkowitej (CR, ang. *complete response*), odpowiedzi częściowej (PR, ang. *partial response*), obecności choroby stabilnej (SD, ang. *stable disease*), progresji choroby oraz czasu do niepowodzenia leczenia. Leczenie oparto na następujących kryteriach: klinicznej obecności zmian na skórze, zajęcia węzłów chłonnych, obecności komórek SC we krwi obwodowej. Gdzie było to możliwe, przedstawiono wyniki dla populacji stosującej dawkę zalecaną przez wytyczne kliniczne ESMO 2018.

U wszystkich pacjentów stosujących dawkę 10 mg doszło do redukcji liczby komórek Sézary'ego do wartości umożliwiającej przerwanie terapii. Wartości $<1000/\text{mm}^3$ uzyskano w okresie od 3 do 13 dni od rozpoczęcia leczenia. U pacjenta nr 9 powolna redukcja zarówno procentowa, jak i w liczbie całkowitej komórek SC była obserwowana 4 mies. po zakończeniu terapii alemtuzumabem. Całkowita odpowiedź kliniczna oraz odpowiedź częściowa wystąpiła odpowiednio u 1/9 pacjentów oraz u 7/9

pacjentów. U jednego pacjenta notowano stabilizację choroby. W zależności od lokalizacji zmian, u dwóch pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź skórna, natomiast u jednego całkowita odpowiedź węzłów chłonnych. Dwóch z 9 analizowanych pacjentów przeszło tylko jeden cykl leczenia, u 3 przeprowadzono dwa cykle leczenia, pozostali 4 pacjenci stosowali od 3 do 7 cykli leczenia alemtuzumabem. Zgon raportowano u 1/10 pacjentów leczonych maksymalną dawką 10 mg. Jako przyczynę wskazano rozsiane przerzuty raka jelita grubego.

W zakresie bezpieczeństwa część danych podana jest łącznie dla pacjentów stosujących alemtuzumab w dawce 10 i 15 mg. Nie przedstawiono danych dotyczących wyłącznie pacjentów stosujących dawkę 15 mg. Rumień i obrzęk w miejscu podania 1. stopnia wystąpiły u 2 pacjentów. U 3 pacjentów wystąpiła gorączka, ból głowy i bóle kostno-stawowe 1. stopnia. Zdarzenia te były związane z pierwszym podaniem i ustąpiły w ciągu 12 h. Toksyczność hematologiczna była umiarkowana.

U żadnego z pacjentów stosujących alemtuzumab w dawce 10 mg nie wystąpiły powikłania infekcyjne.

Informacje na podstawie ChPL Lemtrada:

- Najważniejszymi działaniami niepożądanymi były choroby autoimmunologiczne (immunologiczna plamica małopłytkowa, choroby tarczycy, nefropatie, cytopenie), reakcje związane z infuzją i zakażenia.
- Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego Lemtrada (u $\geq 20\%$ pacjentów) były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych.

Dodatkowe informacje ze strony EMA i URPL:

W grudniu 2019 roku Europejska Agencja Leków (EMA) zweryfikowała stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Lemtrada po wprowadzeniu do obrotu, w świetle wystąpienia nowych, ciężkich działań niepożądanych zgłoszonych podczas jego stosowania, prowadzących niekiedy do zgonu.

W przeglądzie dokonanym przez Europejską Agencję Leków stwierdzono potrzebę ograniczenia wskazań terapeutycznych dla produktu Lemtrada oraz wprowadzenia nowych przeciwwskazań i środków minimalizacji ryzyka. Wskazania ograniczono do stosowania w wybranych grupach dorosłych pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (RRMS, ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*).

EMA doszła do wniosku, że niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, krwotok mózgowy, rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgowej, krwawienie do światła pęcherzyków płucnych i małopłytkowość mogą rzadko występować w bliskim odstępie czasu po podaniu wlewu dożylnego produktu leczniczego Lemtrada. W wielu przypadkach początek reakcji nastąpił w ciągu kilku dni po dożylnym podaniu leku, a pacjenci nie mieli klasycznych czynników ryzyka wystąpienia tych zdarzeń.

Uważa się, że istnieje związek przyczynowy między stosowaniem produktu leczniczego Lemtrada a występowaniem autoimmunologicznego zapalenia wątroby, hemofilią A i limfocytocytosą hemofagocytarną (HLH, ang. *haemophagocytic lymphohistiocytosis*). HLH jest zagrażającym życiu zespołem patologicznej aktywacji immunologicznej, charakteryzującym się gorączką, powiększeniem wątroby i cytopenią. Stan ten wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu, jeśli nie zostanie wcześniej rozpoznany i leczony. Zaburzenia autoimmunologiczne pojawiają się w ciągu miesięcy lub lat po rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Lemtrada.

Stwierdzono również, że u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lemtrada zgłaszano reaktywację wirusa Epsteina-Barr (EBV), w tym przypadki ciężkiego zapalenia wątroby wywołanego przez wirusa EBV.

Jako dodatkowe przeciwwskazania do stosowania: ciężkie aktywne zakażenia aż do całkowitego ich ustąpienia, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, przebyte rozwarstwienie tętnicy szyjnej i (lub) kręgosłupowej, przebyte udar mózgu, przebyte dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwkrwotoczne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.

Ocena konkurencyjności cenowej

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii niwolumabem przy wykorzystaniu dwóch prezentacji produktu leczniczego: Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 8 fiolek po 4 ml oraz Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml, 16 fiolek po 10 ml. 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 nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Opdivo. Podany w zleceniu MZ łączny koszt brutto to [REDAKTOWANE]. Zgodnie zaś z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. 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 10 ml, to 6 708,30 PLN, co przy wskazanej potrzebnej liczbie opakowań poszczególnych prezentacji daje koszt brutto 3-miesięcy 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 10 mg 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 10 mg/ml w fiołce o objętości 1,2 ml. Koszt jednego opakowania leku Lemtrada na podstawie Obwieszczenia MZ wynosi 33 883,92 PLN brutto. Natomiast koszt 12-tygodniowej terapii to ok. 1,02 mln PLN brutto.

Porównanie kosztu wnioskowanej terapii z kosztem terapii alternatywnej:

- Opdivo (niwolumab)
 - wg wniosku załączonego do zlecenia MZ: [REDAKTOWANE]
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 128 799,36 PLN brutto
- Lemtrada (alemtuzumab)
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 1 016 517,60 PLN brutto

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt terapii wynosi [REDAKTOWANE]. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ. Koszt terapii alternatywnej oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ jest [REDAKTOWANE] koszt niwolumabu wynikający ze zlecenia MZ.

Podkreślenia wymaga fakt, że zgodnie z art. 47d ust 3 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej wydawana jest na okres nie dłuższy niż 3 miesiące lub 3 cykle leczenia. Jednocześnie w załączonej do zlecenia informacji dotyczącej dawkowania wskazano, iż zaplanowane jest podanie 8 dawek leku (zgodnie z ChPL Opdivo lek jest podawany w dawce 240 mg co 2 tygodnie). Czas niezbędny do przeprowadzenia całej terapii obejmuje tym samym 99 dni i jest dłuższy niż okres terapii określony w ustawie.

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

Na podstawie danych pozyskanych z bazy Narodowego Funduszu Zdrowia na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem C84.1 wg kodów ICD-10, tj. kodem dla zespołu Sezary'ego, całkowita liczba chorych w 2018 roku wyniosła 95 osób. Tę liczbę przyjęto za wariant maksymalny zakładając, że wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii niwolumabem.

W obliczeniach wykorzystano ceny niwolumabu z Obwieszczenia MZ oraz ceny obliczone na podstawie zlecenia MZ. Schemat dawkowania oparto o ChPL Opdivo. W obliczeniach kosztów komparatora uwzględniono dawkowanie określone w wytycznych klinicznych ESMO 2018 (10 mg 3× tydzień przez okres nie dłuższy niż 12 tygodni) oraz cenę z Obwieszczenia MZ.

Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych dla populacji 95 pacjentów i czasu leczenia 12 miesięcy:

- Opdivo (niwolumab)
 - wg wniosku załączonego do zlecenia MZ: ██████████
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 41,30 mln PLN brutto
- Lemtrada (alemtuzumab)
 - na podstawie danych z Obwieszczenia MZ: 96,57 mln PLN brutto

Należy podkreślić, że obliczenia w scenariuszu maksymalnym mają na celu określenie górnego zakresu potencjalnych wydatków związanych refundacją niwolumabu w ocenianym wskazaniu. W związku z tym, uzyskane wyniki 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 podziału ryzyka może być niższa.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W toku prac analitycznych w celu wskazania alternatywy dla ocenianej technologii lekowej odnaleziono następujące wytyczne kliniczne:

- PTOK 2019 – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (Polska)
- ESMO 2018 – European Society for Medical Oncology (Europa)
- EORTC 2017 – European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Europa)

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 tygodni) lub monoterapię z użyciem gemcytabiny lub pegylowanej doksorubicyny liposomalnej. Wytyczne EORTC 2017 w II linii leczenia SS wskazują na wykorzystanie alemtuzumabu, chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny lub doksorubicyny liposomalnej, schematu CHOP (cyklofosamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizolon) i polichemioterapii opartej o schematy CHOP-podobne.

Wytyczne nie wskazują na możliwość stosowania niwolumabu.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 01.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1744.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.), Opinii 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) oraz opracowania nr OT.422.76.2020 pn. „Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10 C84.1) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych” data ukończenia 22.07.2020 r.