



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.76.2020

Data ukończenia: 22.07.2020

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem „nie dotyczy” 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CTCL	Chłoniak skórny T-komórkowy (ang. cutaneous T cell lymphoma)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EMN	European Myeloma Network
ESMO	European Society for Medical Oncology
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
SC	Komórki Sezary'ego (ang. Sezary cell)
SS	Zespół Sezary'ego (ang. Sezary Syndrome)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.1.4. Dodatkowe informacje	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	17
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	18
6. Konkurencyjność cenowa	21
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	22
8. Piśmiennictwo	23
9. Załączniki.....	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 1 lipca 2020 r., znak PLD.4530.1744.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 1.07.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiołki 10 mg/ml we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10:C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

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., beksarotenenem 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.

Lek Opdivo nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu.

Problem zdrowotny

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. mieszkańców, 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.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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.

Efektywność 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 w ocenianej populacji pacjentów z zespołem Sezary'ego.

Odnaleziono jeden opis przypadku, Shen 2017, w którym niwolumab stosowany był z skojarzeniem 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 następujących 6 miesięcy.

Natomiast w badaniu Lesokhin 2016 nie odnotowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Mediana przeżycia całkowitego 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%).

Analizę skuteczności i bezpieczeństwa komparatora alemtuzumabu oparto na jednym badaniu klinicznym Bernengo 2007, na które powołują się wytyczne ESMO z 2018 r. Tam gdzie było to możliwe, wyniki przedstawiono dla populacji stosującej dawkę zalecaną przez przedmiotowe wytyczne, tj. 10 mg co drugi dzień.

U wszystkich pacjentów doszło do redukcji liczby komórek Sézary'ego (SC) do wartości umożliwiającej przerwanie terapii. 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. Zgon raportowano u 1/10 pacjentów leczonych maksymalną dawką 10mg. 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. 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.

Jako podstawowe ograniczenia należy wskazać brak badań z wyższego poziomu jakości dowodów dostarczających wyniki w zakresie efektywności klinicznej niwolumabu w ocenianym wskazaniu. Ponadto należy podkreślić, iż publikacja Shen 2017 przedstawia opis leczenia pojedynczego pacjenta, natomiast w badaniu Leshokin 2016 brak jest szczegółowej charakterystyki oraz opisu wyników dla dwóch pacjentów z zespołem Sezary'ego włączonych do badania. Ważnym ograniczeniem analizy jest również fakt, iż we włączonych badaniach niwolumab był dawkowany w innych schematach niż ten określony w zleceniu MZ.

Relacja korzyści zdrowotnych

Z uwagi na fakt, że produkt leczniczy Opdivo nie posiada rejestracji we wnioskowanym wskazaniu relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie jest możliwa do oceny.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

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 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 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.

Konkurencyjność cenowa

W ramach zlecenia MZ wskazano, że łączny koszt 3-mies. terapii niwolumabem (16 fiolek po 10 ml oraz 8 fiolek po 4 ml produktu wg zlecenia MZ) wyniesie ████████ PLN. Koszt ten jest ████████ od wyliczonego na podstawie Obwieszczenia MZ (128,8 tys. PLN brutto).

Jako terapię alternatywną w stosunku do niwolumabu przyjęto alemtuzumab (produkt leczniczy Lemtrada). Koszt 12-tygodniowej terapii przy zastosowaniu leku Lemtrada oszacowany na podstawie Obwieszczenia MZ to ok. 1,02 mln PLN brutto.

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.

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

Korzystając danych NFZ na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem C84.1 wg kodów ICD-10 w 2018 r., przeprowadzono oszacowania wydatków płatnika w wariantcie maksymalnym zakładającym, iż wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii niwolumabem. Oszacowano również roczny koszt stosowania produktu Opdivo u jednego pacjenta.

W obliczeniach wykorzystano ceny niwolumabu z aktualnego Obwieszczenia MZ oraz ceny obliczone na podstawie zlecenia MZ. Schemat dawkowania oparto o ChPL Opdivo. Natomiast obliczeniach kosztów komparatora uwzględniono dawkowanie określone w wytycznych klinicznych ESMO 2018 oraz cenę z Obwieszczenia MZ.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem dla płatnika publicznego w przeliczeniu odpowiednio na 1 i 95 pacjentów wyniesie:

- ok. ██████████ przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ;
- ok. 0,41 mln PLN i 41,30 mln 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).

Należy podkreślić, iż obliczenia w scenariuszu maksymalnym mają na celu określenie górnego zakresu potencjalnych wydatków związanych refundacją niwolumabu w ocenianym wskazaniu. Z związku z tym, powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać potencjalnych, rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, głównie ze względu na niepewności dotyczące 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.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 1 lipca 2020 r., znak PLD.4530.1744.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 1.07.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolki 10 mg/ml

we wskazaniu: zespół Sezary'ego (ICD-10:C84.1) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia doprecyzowano, iż u analizowanego pacjenta zespół Sezary'ego z uogólnioną erytrodermią w rozpoznano w 2015 r. Wskazano również informacje dotyczące przebiegu terapii: gemcytabina - 05-07.2015, beksarotenenem w latach 2015-2018 w połączeniu w różnych okresach z leukeranem (chlorambucyl), encortonem (prednizon), endoxanem (cyklofosfamid), arabinozydem cytozyny (cytarabina). Każdorazowo obserwowano krótkotrwałą odpowiedź na stosowane leczenie lub przedłużoną stabilizację choroby. Od kwietnia 2019 r. rozpoczęto zabiegi fotoferezy w połączeniu z metotreksatem. Uzyskano okresową poprawę stanu ogólnego skóry. Od stycznia do marca 2020 r., ze względu na progresję zmian skórnych do leczenia włączono gemcytabinę, której stosowanie przerwano z powodu nawracających infekcji.

Dodatkowo wskazano, iż obecnie kontynuowane są zabiegi fotoferezy z uzyskując okresy stabilizacji choroby, niemniej następuje powolna progresja zmian skórnych oraz wzrost leukocytozy we krwi obwodowej.

Zgodnie z aktualnie obowiązującym Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, produkt leczniczy Opdivo jest refundowany w ramach 5 programów lekowych: B.59. „Leczenie czerniaka skóry lub błon śluzowych (ICD-10:C43)”, B.6. „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10: C34)”, B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)”, B.100. „Leczenie opornej i nawrotowej postaci klasycznego chłoniaka Hodgkina z zastosowaniem niwolumabu (ICD-10 C81)”, B.52. „Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi”.

Produkt nie podlegał ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu. Podlegał natomiast wielokrotnej ocenie w ramach procedury RDTL w innych wskazaniach, w tym m.in. w leczeniu: raka nerki, raka urotelialnego, raka jelita grubego, chłoniaka Hodgkina, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka jamy ustnej, gardła, nosogardła, gardła dolnego migdałka podniebiennego, raka języka i krtani oraz raku drobnokomórkowym płuc.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

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. Aktualny stan wiedzy wskazuje na złożoność patogenezy chłoniaków skórnych z komórek T. Uważa się, że w zjawisku utraty nadzoru immunologicznego, prowadzącym do klonalnej proliferacji limfocytów w skórze, szczególną rolę odgrywa jej mikrośrodowisko.

Źródło: Sokołowska-Wojdyło 2012

Epidemiologia

Zachorowalność na CTCL wynosi ok 0,7-0,8/100 tys. mieszkańców, 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.

Źródło: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/sezary-syndrome#statistics> (dostęp 9.07.2020 r.)

Większość zachorowań na chłoniaki nie-Hodgkina występuje u osób między szóstą a ósmą dekadą życia (około 70% u obu płci).

W tabeli poniżej zaprezentowano dane dotyczące zachorowalności i śmiertelności z powodu chłoniaka limfocytów T skóry w latach 2015-2017 r. na podstawie danych KRN.

Tabela 1. Zachorowalność i śmiertelność z powodu chłoniaka limfocytów T skóry ICD-10 C84 w Polsce w latach 2015-2017 (stan na lipiec 2020 r.)

Rok	Liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem C84			Zgony pacjentów z rozpoznaniem C84		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	122	115	237	79	54	133
2016	134	110	244	94	62	156
2017	134	110	244	94	65	159

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp 8.07.2020 r.)

Analitycy Agencji przeprowadzili oszacowanie własne bazując na danych KRN dotyczących zapadalności na chłoniaka limfocytów T skóry ICD-10 C84 (w populacji ogólnej wynosi ok 0,7-0,8/100 tys.) oraz na danych epidemiologicznych określających udział Zespołu Sezary'ego ICD 84.1 wśród wszystkich chłoniaków limfocytów T skóry na 3-5%.

Tabela 2. Szacunkowa zachorowalność z powodu Zespołu Sezary'ego ICD-10 C84.1 w Polsce w latach 2015-2017 (na podstawie danych z lipca 2020 r.)

Rok	Szacowana liczba nowych pacjentów z rozpoznaniem C84.1		
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
2015	4-6	3-6	7-12
2016	4-7	3-6	7-13
2017	4-7	3-6	7-13

Źródło: <http://onkologia.org.pl/raporty> (dostęp 8.07.2020 r.)

Rokowanie

Mediana czasu przeżycia wynosi 1-2 lata u starszych pacjentów i 3 lata u pacjentów, u których przeprowadzono autologiczny przeszczep komórek krwiotwórczych.

Klasyfikacja ISCL/EORTC (EORTC - European Society for Research and Treatment of Cancer, ISCL - International Society for Cutaneous Lymphoma) jest podstawą do określenia stadium zaawansowania choroby i pozwala dobrać odpowiednie na danym etapie leczenie, chociaż długości 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. Pacjenci umierają głównie na skutek powikłań oportunistycznych infekcji, którym sprzyja immunosupresja występująca u tych chorych.

Źródło: Sokołowska-Wojdyło 2012, PTOK 2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

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.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Opdivo]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Opdivo (niwolumab), koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka 10 mg/ml
Wnioskowane wskazanie	Zespół Sezary'ego (ICD-10: C84.1)
Wskazania zarejestrowane	<u>Czerniak</u> : Opdivo w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

	<p>W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony ty ko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające czerniaka:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca:</u> Opdivo jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy:</u> OPDIVO w monoterapii jest wskazany do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. OPDIVO w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem.</p> <p><u>Klasyczny chłoniak Hodgkina:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi:</u> Opdivo 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.</p> <p><u>Rak urotelialny:</u> Opdivo w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.</p>
Wnioskowane dawkowanie	240 mg co 2 tygodnie
Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące – 8 podań*

Źródło: ChPL Opdivo, zlecenie MZ

*dawkowanie określone w zleceniu obejmuje 8 podań leku, co przekracza okres 3 mies. terapii (8 dawka podana zostanie w 99 dniu terapii)

Komentarz Agencji

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach zarejestrowanych przez EMA dla leku Opdivo.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących stosowania niwolumabu w analizowanym wskazaniu wykonano przeszukanie w bazie informacji medycznej PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8.07.2020 r.

Zastosowaną strategię wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 4. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z zespołem Sezary'ego	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu (nie ograniczono dawki)	niezgodna ze wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	niespełniające kryteriów włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście; do przeglądu kwalifikowano również abstrakty konferencyjne dotyczące dłuższych okresów obserwacji oraz analiz dodatkowych z badania pierwotnego, którego wstępne wyniki opublikowano w postaci pełnotekstowej publikacje w postaci abstraktu lub listu w przypadku braku publikacji pełnotekstowych publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2. Opis badań włączonych do 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.

Do analizy włączono jeden opis przypadku Shen 2017, w którym niwolumab z metyloprednizolonem stosowano u pojedynczego pacjenta histologicznie potwierdzonym zespołem Sezary'ego oraz jedno 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.

Charakterystykę badań włączonych do analizy zaprezentowano wraz z wynikami w kolejnym rozdziale opracowania.

Ograniczenia badań i analizy

- 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).
- Brak jest szczegółowej charakterystyki oraz opisu wyników pacjentów z zespołem Sezary'ego włączonych do badania Leshokin 2016. Związku, z tym brak jest możliwości określenia zakresu zgodności populacji włączonej do badania z opisem pacjenta objętego zleceniem.

W publikacji 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.

- Historia leczenia pacjenta opisanego w badaniu Shen 2007 nie odpowiada w pełni historii leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę uprzednio stosowane linie leczenia (chemioterapia, aktywne terapie drugiej i kolejnej linii) oraz progresję zmian skórnych, stadium zaawansowania choroby wydaje się być porównywalne ze stanem pacjenta opisanego w zleceniu MZ.
- We włączonych badaniach niwolumab był dawkowany w innych schematach niż ten określony w zleceniu MZ.
- Brak badań porównujących ocenianą interwencję z wybranym komparatorem.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA INTERWENCJI

Tabela 5. Charakterystyka i wyniki badań opisowych włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta/ populacji	Wyniki
<p>Shen 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p><i>Brak informacji dotyczących finansowania</i></p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p><i>Nie zgłoszono</i></p>	<p>Typ badania: opis przypadku</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niwolumab - 3 mg/kg co 4 tyg. (cykl) • Metyloprednizolon dożylnie (0,8 mg/kg/d) <p>Okres obserwacji: ok. 6 mies.</p> <p><i>Brak danych dotyczących pełnego schematu badania</i></p>	<p>67-letni mężczyzna z histologicznie potwierdzonym, nawrotowym i opornym na leczenie zespołem Sezary'ego (klasyfikacja: T4N3M1B1).</p> <p>Historia leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fotochemioterapia (PUVA); • cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon; • metotreksat, bortezomib, gemcytabina, lenalidomid i chidamid. <p>Raportowano postęp choroby z rozproszoną złuszczacą się erytrodermią i pogrubieniem skóry. Zmianom skórnym towarzyszył: niekontrolowany świąd i parestezje, powiększenie wątroby i śledziony oraz limfadenopatia.</p> <p>W rozmazie widoczne było 20% komórek Sezary'ego, a w cytometrii przepływowej: nieprawidłowe immunofenotypowo komórki T CD4 + z ekspresją CD3, CD5 i CD25, stanowiące 98% wszystkich limfocytów</p>	<p>W pierwszych 2 dniach cyklu obserwowano wystąpienie gorączki a pęcherze na kończynach uległy powiększeniu. Poziom IL-6 oraz TNFa wzrósł odpowiednio do poziomu 104 pg/ml oraz 672 pg/ml.</p> <p>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).</p> <p>Raportowano stopniową normalizację poziomu IL-6 i TNF-α oraz szybkie zmniejszanie dawki steroidów w ciągu 2 tygodni.</p> <p>Po trzech dodatkowych cyklach niwolumabu nie wystąpiły żadne działania niepożądane. Zaobserwowano natomiast zmniejszenie pogrubienia skóry oraz znaczne złagodzenie świądu. Wskaźnik mSWAT1* spadł z 118 do 40 (zmiana wyniku o 47%).</p>

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjenta/ populacji	Wyniki
			Zmniejszyła się wie kość wężła pachwinowego, a komórki Sezary'ego zostały wyeliminowane z krwi obwodowej. Odnotowano również znaczny 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 następnyc 6 miesięcy.

*Współczynnik mSWAT (ang. Severity Weighted Assessment Tool) stanowi miarę nasilenia choroby, oszacowany poprzez pomnożenie odsetka całkowitej powierzchni ciała zajmowanej przez pojedynczą zmianę przez wagę przypisaną do typu zmiany (zmiana rumieniowa (ang. patch) oznacza każdą zmianę skórną, która nie jest w istotny sposób uniesiona i twarda = 1; zmiana naciekowa (ang. plaque) oznacza każdą zmianę skórną, która jest uniesiona lub twarda = 2; guz (ang. tumour) oznacza zmianę litą o średnicy ≥ 1 cm wrastającą w głąb skóry i/lub wyrastającą ponad jej poziom = 3 lub 4.

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki badania I-fazy (Lesokhin 2016) włączonego do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Charakterystyka pacjentów	Wyniki
<p>Lesokhin 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bristol-Myers Squibb, National Institutes of Health</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy przedstawili deklaracje konfliktu interesów</p>	<p>Typ badania: otwarte, fazy Ib, z eskalacją dawki</p> <p>Liczebność: 2 pacjentów z zespołem Sezary'ego</p> <p>Ogółem do badania włączono pacjentów z chłoniakiem komórek T (n = 5), w tym dwóch pacjentów z zespołem Sezary'ego; chłoniakiem grudkowym (n = 10); rozlanym chłoniakiem z dużych komórek B (n = 11); innymi chłoniakami z komórek B (n = 10); ziarniniakiem grzybiastym (n = 13) oraz szpiczakiem mnogim (n = 27).</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niwolumab – 1 lub 3 mg/kg co 2 tyg. (cykl) <p>Okres obserwacji (mediana): 66,6 tygodni (1,6 – 132,0) – ogółem dla całkowitej populacji objętej badaniem</p>	<p>Nie podano szczegółowego opisu oraz przebiegu leczenia pacjentów z zespołem Sezary'ego.</p> <p>Wskazano, iż odpowiednio 6/23, 9/23, 5/23 pacjentów z chłoniakiem komórek T stosowało dotychczas 2-3, 4-5 oraz >6 terapii.</p>	<p>Skuteczność</p> <p>Nie raportowano wystąpienia odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby u pacjentów z zespołem Sezary'ego. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 7 tygodni (95%CI: 6; NO)^a</p> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Nie podano odrębnych wyników analizy bezpieczeństwa dla pacjentów z zespołem Sezary'ego.</p> <p>Zdarzenia niepożądane raportowano u 17 / 23 (74%) z chłoniakiem z limfocytów T. Zdarzenia niepożądane > 3 stopnia wystąpiły u 5/23 pacjentów (22%).</p> <p>W populacji całkowitej badania wystąpienie zdarzeń niepożądanych notowano u 79. (96%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane 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.</p> <p>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, wzrost poziomu fosfokinazy kreatynowej i wysypki; zapalenia płuc 4. stopnia, wysypki krostkowej i sepsy.</p> <p>U jednego pacjenta wystąpiło zapalenie płuc ze skutkiem śmiertelnym.</p>

^apodano wynik dla populacji określonej w publikacji źródłowej „jako Other CTCL (ang. cutaneous T cell lymphoma)” - Chłoniaki pierwotnie skórne z komórek T. Jednocześnie należy zauważyć, iż w publikacji źródłowej, w tabeli nr. 3 raportującej szczegółowe wyniki badania, liczba pacjentów w tej grupie została określona jako 3, natomiast w treści głównej podano informacje o 2 pacjentach z zespołem Sezary'ego zakwalifikowanych do grupy „Other CTCL”. Skróty: NO - nie osiągnięto

OCENA SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA KOMPARATORA**Tabela 7. Skrócona charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu w ramieniu komparatora-alemtuzumabu**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Bernengo 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji dotyczących finansowania</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zgłoszono</p>	<p>Typ badania: nierandomizowane badanie kliniczne</p> <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> alemtuzumab 15 (ALE15) – podanie podskórne – 3 mg 1. dnia, 10 mg 3. dnia, a następnie 15 mg co drugi dzień. Po podaniu 4. dawki w wysokości 15 mg przerywano leczenie w przypadku obniżenia poziomu komórek Sezary'ego we krwi do poziomu $<1,000/\text{mm}^3$. U 4 pacjentów dawkę zmniejszono do 10 mg, ze względu na powikłania infekcyjne. U jednego pacjenta dawkę dodatkowo zmniejszono do 1 mg 1. dnia, 3 mg dnia 3. i 5., a następnie 6 mg dnia 7 ze względu na achondroplazję alemtuzumab 10 (ALE10) – podanie podskórne – 3 mg 1. dnia, a następnie 10 mg co drugi dzień. Przed każdym podaniem leku badano poziom komórek Sezary'ego. Podawanie leku przerywano, gdy poziom komórek Sezary'ego we krwi wyniósł $<1,000/\text{mm}^3$ <p>Terapia była powtarzana w przypadku gdy liczba komórek Sezary'ego we krwi przekroczyła $2000/\text{mm}^3$. W przypadku ponownej terapii dawka początkowa wynosiła 3 mg 1. dnia i 3 lub 10 mg co drugi dzień, do momentu aż liczba komórek SC powróci do wartości $<1000/\text{mm}^3$.</p> <p>Wszyscy pacjenci otrzymywali premedykację 30 min. przed podaniem alemtuzumabu.</p> <p>Okres obserwacji: badanie prowadzono od kwietnia 2003 r. do września 2006 r.</p>	<p><u>Kryteria włączenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nawrotem lub opornym na leczenie zespołem Sezary'ego, lub pacjenci z wysokim poziomem komórek Sezary'ego (SC) we krwi obwodowej ekspresja CD52 na komórkach nowotworu skóry i komórek krwi wiek >18 lat ECOG ≤ 2 odpowiednia funkcja szpiku kostnego prawidłowa funkcja wątroby, nerek i płuc <p><u>Kryteria wykluczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obecność aktywnej infekcji, niewystarczająco kontrolowanej z zastosowaniem antybiotyków obecność zakażenia HIV obecność innych ciężkich chorób lub chorób psychicznych <p><u>Liczebność populacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 14 pacjentów (6 mężczyzn, 8 kobiet, mediana wieku 72 lata) <ul style="list-style-type: none"> ALA10 – 9 ALA15 – 5 	<p>Ocenę odpowiedzi na leczenie oparto na następujących kryteriach: klinicznej obecności zmian na skórze, zajęcia węzłów chłonnych, obecności komórek SC we krwi obwodowej i definiowano na podstawie kryteriów ECOG:</p> <ul style="list-style-type: none"> odpowiedź całkowita (CR)*, odpowiedź częściowa (PR)**, obecność choroby stabilnej (SD) progresja choroby (PD) <p>Ponadto oceniano:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite czas do niepowodzenia leczenia

Odpowiedź na leczenie oceniano co 1 mies.

Po zakończeniu terapii pacjenci byli monitorowani klinicznie i immunologicznie co 2 tyg. w okresie pierwszych 2 mies., a następnie co miesiąc.

*Odpowiedź całkowitą w badaniu definiowano jako zanik wszystkich dowodów klinicznych na istnienie choroby ≥ 4 tyg. (całkowita kliniczna odpowiedź)

**Odpowiedź częściową definiowano jako $\geq 50\%$ zmniejszenie guza i $\geq 50\%$ redukcję liczby komórek SC we krwi obwodowej w okresie minimum 4 tyg., bez pojawienia się nowych zmian. Istnienie odpowiedzi uznawano w przypadku, gdy poprawa nastąpiła we wszystkich miejscach zajętych chorobowo.

Odpowiedź skórna była oceniana w punktacji skórnej (0 = norma; 1 = ledwie dostrzegalny rumień i łuszczenie; 2 = łatwo wykrywalny rumień, obrzęk i łuszczenie; 3 = wyraźny rumień i łuszczenie; 4 = pęknięcia skóry, duży rumień, stwardnienie i guzy) oraz jako odsetek zajętej skóry

Odpowiedź węzłów chłonnych była oceniana za pomocą badania palpacyjnego oraz obrazowania ultrasonograficznego. Całkowita kliniczna odpowiedź była definiowana jako zmniejszenie wszystkich powierzchniowych adenopatii ($\leq 1,5$ cm dla średnicy guza w najszerszej części węzła $\geq 1,5$ cm przed terapią). Węzły chłonne, których średnica na początku badania mieściła się w zakresie od 1,1 do 1,5 cm musiały ulec zmniejszeniu do ≤ 1 cm.

Odpowiedź w badaniu krwi oceniano poprzez porównanie liczby krążących atypowych komórek CD4⁺CD26⁻ przed leczeniem i po leczeniu.

Skuteczność i bezpieczeństwo alemtuzumabu we wskazaniu zespół Sezary'ego na podstawie badania Bernengo 2007, tam gdzie było to możliwe, przedstawiono dla populacji stosującej dawkę zalecaną przez wytyczne kliniczne ESMO 2018.

Skuteczność

U wszystkich pacjentów doszło do redukcji liczby komórek Sézary'ego (SC) 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 10mg. Jako przyczynę wskazano rozlane przerzuty raka jelita grubego.

Tabela 8. Wyniki dotyczące skuteczności alemtuzumabu we wskazaniu zespół Sezary'ego

Pacjent	Odpowiedź*	Odpowiedź w zależności od lokalizacji					Czas indukcji odpowiedzi (dni)	Liczba cykli leczenia	Czas do niepowodzenia terapii (mies.)
		Komórki SC we krwi obwodowej**		Skóra	Węzły chłonne				
		Przed	Po		Odp.	Rozmiar (cm)			
5	PR	1998	105	CCR	2-5	PR	8	7	35
6	PR	4189	928	PR	2-5	PR	3	1	17+
7	PR	2930	610	PR	≤2	PR	4	7	17+
8	PR	8257	421	PR	≤2	PR	4	2	12
9	CCR	30863	591	CCR	>5	CCR	13	1	16+
11	PR	3269	48	PR	2-5	PR	7	2	7+
12	SD	4268	603	SD	>5	PR	7	3	6
13	PR	8146	764	PR	2-5	PR	4	3	7+
14	PR	9324	59	PR	2-5	PR	8	2	6+

*oceniona w 4 tyg. leczenia

**analiza morfologiczna i fenotypowa

*** pacjent uzyskał CCR 4 mies. od rozpoczęcia leczenia

SD – stabilna choroba, PR – odpowiedź częściowa, CCR – całkowita kliniczna odpowiedź

Bezpieczeństwo

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.

3.1.4. Dodatkowe informacje

OCENIANA INTERWENCJA

Informacje na podstawie ChPL Opdivo:

- 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

- Nie odnaleziono aktualnych sygnałów bezpieczeństwa odnoszących się do działań innych niż opisane w ChPL Opdivo.

KOMPARATOR

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 dokonany 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 (ang. relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS).

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 limfohistiocytozą hemofagocytarną (ang. haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH). 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) kręgowej, przebyty udar mózgu, przebyta dławica piersiowa lub zawał mięśnia sercowego, koagulopatia, leczenie przeciwplatekcyjne lub leczenie przeciwzakrzepowe, współistniejące choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane.

Źródło: komunikaty EMA 2019 i URPL 2020

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek 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.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 08.07.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO) <https://www.esmo.org/guidelines>
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) <https://www.eortc.org/>
- światowe:
 - National Cancer Institute (NCI) <https://www.cancer.gov>
 - The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) <https://www.nccn.org>

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polska Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2019 (aktualizacja 2020)</p>	<p><u>Leczeniem z wyboru</u> u chorych na SS (Sezary Syndrome – zespół Sezary’ego) jest fotofereza pozaustrojowa, często w połączeniu z beksarotenenem lub IFNa.</p> <p>W zaawansowanych postaciach zaleca się rozpoczynanie leczenia systemowego od leków, takich jak IFNa, beksaroten, romidepsyna czy denileukin diftitox. U pacjentów z powolnym przebiegiem choroby leczenie można rozpocząć od MTX (metotreksat) w dawce 15–25 mg raz/tydzień lub chlorambucylu w dawce 2–4 mg/dobę.</p> <p>U chorych z gwałtowniejszą progresją zaleca się monochemioterapię gemcytabiną lub liposomalną doksorubicyną.</p> <p>U młodych chorych, ze względu na krótką medianę czasu przeżycia, warto rozważyć możliwość wykonania allo-HSCT. Obiecujące wydaje się wdrożenie nowego leczenia cząsteczką anty-KIR3DL2/CD158.</p> <p><i>Brak informacji o sile zaleceń</i></p>
<p style="text-align: center;">Europa European Society for Medical Oncology ESMO 2018</p>	<p>Leczenie systemowe jest wymagane - terapie ukierunkowane na poprawę kondycji skóry, takie jak PUVA (psoralen and ultraviolet A) lub silne miejscowe sterydy, mogą być stosowane jako leczenie uzupełniające. Pozaustrojowa fotofereza (ECP), stosowana jako monoterapia lub w połączeniu z innymi metodami leczenia, takimi jak IFNa, retinoidy (beksaroten), TSEBT (Total Skin Electron Beam Therapy – terapia skóry wiązką elektronów) i PUVA, została zaproponowana jako <u>leczenie z wyboru</u>. [poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: B]</p> <p>Długotrwałe leczenie kombinacją niskiej dawki chlorambucilu i prednizonu jest często skuteczne w zwalczaniu choroby, ale jest mało prawdopodobne, aby przyniosło pełne odpowiedzi.</p> <p><u>Leczenie II rzutu:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alemtuzumab w niskiej dawce (10 mg podskórnie, 3 razy w tygodniu przez 12 tygodni) [poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: A] • ChT jednoskładnikowa (gemcytabina, pegylowana doksorubicyna liposomalna) [poziom dowodów: V, siła rekomendacji: B] • wieloskładnikowa chemioterapia [poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: B] <p>U młodych pacjentów oporną na leczenie, progresywną postacią choroby przeszczep alloSCT (allogeniczny przeszczep komórek macierzystych) powinien być rozważony [poziom dowodów: IV, siła rekomendacji: C]. Wytyczne wskazują również, iż mogamulizumab w dotychczas raportowanych badaniach klinicznych wykazał znaczącą skuteczność kliniczną u pacjentów z zespołem Sezary’ego oraz ziarniniakiem grzybiastym, szczególnie u pacjentów z obecnością komórek nowotworowych we krwi. Jednocześnie w wytycznych nie określono jeszcze rekomendacji dla jego stosowania.</p> <p><u>W wytycznych podkreślono, iż porównanie wyników leczenia z zastosowaniem różnych produktów pomiędzy badaniami jest prawie niemożliwe ze względu na różnice w zastosowanych kryteriach diagnostycznych zespołu Sezary’ego.</u></p> <p><u>Poziomy dowodów:</u></p> <p>I – Dowody z co najmniej jednej dużej randomizowanej, kontrolowanej próby; dobra jakość metodologiczna (niski potencjał błędów) lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</p> <p>II – Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy tych badań lub badań z wykazaną heterogenicznością</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	III – Prospektywne badania kohortowe IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Siła rekomendacji:</u> A – Silne dowody na skuteczność przy istotnej korzyści klinicznej, zdecydowanie zalecane B – Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonym obrazem klinicznym korzyści, ogólnie zalecane C – Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższające ryzyka lub wady (zdarzenia niepożądane, koszty itp.)
Europa European Organisation for Research and Treatment of Cancer 2017	<u>Rekomendacje wskazane dla leczenia II linii:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia (schemat CHOP: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon; gemcytabina, doksorubicyna liposomalna, schematy polichemioterapii CHOP-podobne) (poziom dowodów: 3) • Alemtuzumab (poziom dowodów: 4) • Allogeniczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych*(poziom dowodów: 3) <u>Poziom dowodów:</u> <ol style="list-style-type: none"> 1 - Rekomendacja w oparciu o przeglądy systematyczne lub wiele randomizowanych badań klinicznych (RCT); 2 - Rekomendacja w oparciu o pojedyncze RCT lub badania obserwacyjne wskazujące na znaczące efekty kliniczne (ang. observational study with dramatic effect) 3 - Rekomendacja w oparciu o badanie nierandomizowane, kohortowe z grupą kontrolną lub badania obserwacyjne 4 - Rekomendacja w oparciu o serie przypadków, badania typu case-control lub badania retrospektywne 5 - Rekomendacja uzasadniona o mechanizm działania

*ograniczenie stosowania do wybranych pacjentów; SS – zespół Sezary'ego; MF – ziarniak grzybiasty; MTX – metotreksat; ECP – fotoforeza pozaustrojowa, IFN – interferon; HSCT – przeszczep komórek macierzystych szp ku, PUVA – terapia psolaremem i promieniowaniem ultrafioletowym A, TSEB – terapia wiązką elektronową

Opis odnalezionych wytycznych

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.

Wytyczne EORTC 2017 w II linii leczenia SS wskazują na wykorzystanie alemtuzumabu, chemioterapii z zastosowaniem gemcytabiny lub doksorubicyny liposomalnej, schematu CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon;) i polichemioterapii opartej o schematy CHOP-podobne.

Wytyczne nie wskazują na możliwość stosowania niwolumabu.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

U pacjenta, w ramach I linii terapii przeprowadzono próbę stosowania monoterapii gemcytabiną, w II linii stosowano beksaroten z leukaremem, 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.

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 technologią 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 (alemtuzumab), EMA wprowadziła ograniczenie wskazań do stosowania alemtuzumabu do wybranych grup pacjentów z wysoce aktywną, rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.1.4)

6. Konkurencyjność cenowa

Zlecenie MZ dotyczy oceny zastosowania terapii niwolumabem przy wykorzystaniu dwóch produktów leczniczych:

- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ ml, 8 fiol. po 4 ml,
- Opdivo, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ ml, 16 fiol. 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 łączny koszt brutto wyniesie [REDAKTOWANE]. Nie podano kosztu poszczególnych prezentacji leku Opdivo. 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 fiolka 4 ml wynosi 2 683,32 zł PLN, natomiast CHB opakowania 1 fiolka 10 ml, to 6 708,30 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 10 mg 3 razy w tygodniu przez okres nie dłuższy niż 12-tyg. Zgodnie z Obwieszczeniem MZ alemtuzumab jest dostępny postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji o stężeniu 10 mg/ml w fiole 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.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej i komparatora.

Tabela 10. Koszty i ceny produktu leczniczego Opdivo oraz technologii alternatywnej w zależności od źródła danych

Źródło danych	Prezentacja leku	Cena netto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 mies. terapii brutto [PLN]
Opdivo (niwolumab)				
Według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	1 fiol. po 4 ml	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
	1 fiol. po 10 ml	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	1 fiol. po 4 ml	2 366,24*	2 683,32	128 799,36
	1 fiol. po 10 ml	5 915,61*	6 708,30	
Lemtrada (alemtuzumab)				
Według obwieszczenia MZ (18.02.2020 r.)	1 fiol. 12 mg/1,2 ml	29 880,00*	33 883,92	1 016 517,60

^cena obliczona przez Analityków Agencji na podstawie określonego w zleceniu MZ łącznego kosztu brutto terapii oraz planowanego zużycia leku Opdivo (w przeliczeniu na mg substancji); *cena netto z Obwieszczenia MZ została obliczona na podstawie podanej urzędowej ceny zbytu i stanowi cenę bez podatku VAT

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.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust. 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

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

W toku prac nad opracowaniem pozyskano dane z bazy NFZ na temat liczby pacjentów z rozpoznaniem C84.1 wg kodów ICD-10. Całkowita liczba chorych z przedmiotowym rozpoznaniem w 2018 roku wyniosła 95 pacjentów. Korzystając z powyższych danych przeprowadzono oszacowania wydatków płatnika w wariantach maksymalnym zakładającym, iż wszyscy raportowani pacjenci mogą kwalifikować się do terapii niwolumabem. Oszacowano również roczny koszt stosowania produktu Opdivo u jednego pacjenta.

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

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, roczny koszt terapii niwolumabem dla płatnika publicznego w przeliczeniu odpowiednio na 1 i 95 pacjentów wyniesie:

- ok. ██████████ przy uwzględnieniu ceny ze zlecenia MZ;
- ok. 0,43 mln PLN i 41,30 mln 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).

Tabela 11. Wyniki oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Kategoria kosztów	Opdivo (niwolumab)		Lemtrada (alemtuzumab)
	Wg zlecenia MZ [mln PLN]	Wg Obwieszczenia MZ [mln PLN]	Wg Obwieszczenia MZ [mln PLN]
Minimalny wariant oszacowania - 1 pacjent			
Koszt rocznej terapii	████████	0,43	1,02
Maksymalny wariant oszacowania - 95 pacjentów populacji docelowej			
Koszt rocznej terapii	████████	41,30	96,57

*przy założeniu schematu dawkowania obejmującego podanie alemtuzumabu 10 mg 2 razy/tydzień przez okres 12 tygodni.

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.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

- Shen 2017 Shen K, Liu Y, Cao X, Zhou D, Li J. Successful treatment of refractory Sezary syndrome by anti-PD-1 antibody (nivolumab). *Ann Hematol.* 2017;96(4):687-688.
- Lesokhin 2016 Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in Patients With Relapsed or Refractory Hematologic Malignancy: Preliminary Results of a Phase Ib Study. *J Clin Oncol.* 2016;34(23):2698-2704. doi:10.1200/JCO.2015.65.9789
- Bernengo 2007 Bernengo MG, Quaglino P, Comessatti A, et al. Low-dose intermittent alemtuzumab in the treatment of Sézary syndrome: clinical and immunologic findings in 14 patients. *Haematologica.* 2007;92(6):784-794.

Rekomendacje kliniczne

- PTOK 2019 Sokołowska-Wojdyło M, Pierwotne chłoniaki skóry (aktualizacja 26.05.2020 r.). Zalecenia postępowania. diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK 2019.
- EORTC 2017 Trautinger F, Eder J, Assaf C, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendations for the treatment of mycosis fungoides/Sézary syndrome - Update 2017. *Eur J Cancer.* 2017;77:57-74.
- ESMO 2018 Willemze R, Hodak E, Zinzani PL, Specht L, Ladetto M; ESMO Guidelines Committee. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv30-iv40. doi:10.1093/annonc/mdy133

Pozostałe publikacje

- ChPL Opdivo Charakterystyka Produktu Leczniczego Opdivo https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2018/20180730141869/anx_141869_pl.pdf, data dostępu: 10.07.2020 r.
- ChPL Lemtrada Charakterystyka Produktu Leczniczego Lemtrada, https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lemtrada-epar-product-information_pl.pdf
- URPL 2020 <http://www.urpl.gov.pl/pl/lemtrada-alemtuzumab-12mg-koncentrat-do-sporz%C4%85dzania-roztworu-do-infuzji-ograniczone-wskazanie-0>
- EMA 2019 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada#key-facts-section>
- Sokołowska 2012 Sokołowska-Wojdyło M, Jankowska-Konsur A, Grzanka A, Maciejewska-Radomska A. Pathogenesis of mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny.* 2012;99(3):235-240.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 8.07.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
9	Search: #5 and #8	8
8	Search: #6 or #7	509
7	Search: "nivolumab"[MeSH Terms]	2435
6	Search: Nivolumab[Title/Abstract] OR opdivo[Title/Abstract] OR "BMS-936558"[Title/Abstract] OR "ONO-4538"[Title/Abstract] OR "MDX-1106"[Title/Abstract]	4581
5	Search: #1 or #2 or #3 or #4	11612
4	Search: "lymphoma, t-cell, cutaneous"[MeSH Terms]	9746
3	Search: "Cutaneous T cell lymphoma"[Title/Abstract]	4202
2	Search: "sezary syndrome"[MeSH Terms]	1741
1	Search: Sezary[Title/Abstract] OR Sézary[Title/Abstract]	2403