

## Rekomendacja nr 83/2015

z dnia 28 października 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego  
Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania  
koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, w ramach uzgodnionego  
programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci  
chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne  
i nieokreślone chłoniaki T)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, we wskazaniu: Choroba Hodgkina, pod warunkiem doprecyzowania kryteriów włączenia do programu lekowego, zgodnie z którymi będą to dorośli pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+ po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych (ASCT) szpiku lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia, u których nastąpiła progresja choroby.

**Prezes Agencji nie rekomenduje** objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545 we wskazaniu: układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T”.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe dla brentuksymabu vedotin, uważa za zasadne jego finansowanie ze środków publicznych tylko w jednym ze wskazań objętych proponowanym programem lekowym, tj. chorobie Hodgkina.

Dla powyższego wskazania wyniki badań mogą sugerować zbliżoną lub wyższą skuteczność kliniczną brentuksymabu vedotin w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w stosunku do komparatorów.

Należy mieć przy tym na uwadze, że kryteria proponowanego programu lekowego nie wprowadzają ograniczeń wiekowych dla stosowania brentuksymabu vedotin, natomiast

przedstawione dowody nie umożliwiają oceny skuteczności terapii w populacji pediatrycznej, zaś zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Adcetris, lek został zarejestrowany do stosowania w populacji pacjentów dorosłych.

Należy jednak wskazać, że oceniana technologia wiąże się z istotnym obciążeniem budżetu płatnika publicznego i jest nieopłacalna kosztowo, mimo zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka (wyniki analizy ekonomicznej z uwzględnieniem proponowanego instrumentu oscylują na granicy progu opłacalności). Wobec powyższego wskazane jest zaproponowanie takiego mechanizmu, który pozwoli na osiągnięcie efektywności kosztowej, a także na zmniejszenie wpływu na budżet związanego z finansowaniem terapii i realny podział ryzyka w tym zakresie.

Warunkiem pozytywnej decyzji refundacyjnej dla brentuksymabu vedotin w chorobie Hodgkina powinno być zawężenie populacji objętej programem lekowym do osób dorosłych z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem Hodgkina, wymagających leczenia w stanie progresji choroby po przeszczepieniu), wobec czego konieczne jest sprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do terapii w tym zakresie.

Jednocześnie, Prezes nie widzi uzasadnienia dla finansowania ze środków publicznych brentuksymabu vedotin u pacjentów z układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek.

Skuteczność ocenianej technologii w tym wskazaniu została oceniona na podstawie jednego jednoramiennego badania oraz abstraktów prezentujących dane dotyczące efektów obserwowanych w dłuższym okresie obserwacji, stanowiących dowody naukowe o niskiej jakości. Wobec braku możliwości zweryfikowania wyników otrzymanych dla brentuksymabu vedotin w oparciu o inne dowody naukowe oraz braku danych o przedziałach ufności dla tychże wyników, a także dużego rozrzutu wyników dla komparatora (ze względu na różnice w liczebności populacji i okresie obserwacji), skutkującego szerokimi przedziałami ufności, niemożliwe jest porównanie skuteczności brentuksymabu vedotin z ASCT i wykazanie przewagi jednej interwencji nad drugą.

Wprawdzie technologia przy zastosowaniu instrumentu dzielenia ryzyka staje się efektywna kosztowo, to jednak niepewny zysk kliniczny wynikający ze stosowania brentuksymabu vedotin w tym wskazaniu wpływa na niepewność oszacowań przedstawionych w ramach analizy ekonomicznej, które w tym wypadku nie powinny stanowić podstawy dla wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, dla którego proponowana we wniosku o objęcie refundacją cena zbytu netto wynosi [REDACTED].

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach nowej grupy limitowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

**Ziarnica złośliwa, choroba Hodgkina** (Hodgkin's lymphoma – HL) (ICD-10: C81) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz

Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL: klasyczny HL (cHL – classical HL) oraz nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NPLHL – nodular lymphocyte-predominant HL)

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Niestety nie są do końca poznane czynniki rokownicze, które pozwoliłyby przewidzieć z wysokim prawdopodobieństwem powodzenie terapii.

U około 70 - 90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie). Jednakże, u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia). Z tego ok. 75%, po zastosowaniu chemioterapii reindukcyjnej uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową i otrzyma chemioterapię wysokodawkową i auto-transplantację komórek. Połowa z tych pacjentów będzie wyleczona, ale nadal pozostanie 50% pacjentów, u których pojawią się kolejne nawroty. Ostatecznie ok. 25% pacjentów po chemioterapii reindukcyjnej i 50% po chemioterapii wysokodawkowej i auto-SCT będzie wymagało dalszego leczenia.

W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,7/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000.

**Inne chłoniaki z dojrzałych komórek T / NK** (ICD-10 C84.5) zaliczane są do grupy chłoniaków niezziarnicznych. Chłoniaki z dojrzałych komórek T (mature T-cell neoplasms) są klonalnymi nowotworami wywodzącymi się z pograsiczych limfocytów T, natomiast chłoniaki z dojrzałych komórek NK (mature NK-cell neoplasms) pochodzą z limfoidalnych prekursorów różnicujących się w kierunku komórek naturalnej cytotoksyczności (natural killers).

Do wyżej wymienionej grupy nowotworów może być także zaliczony **układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek** (systemic anaplastic large cell lymphoma – ALCL) z uwagi na charakterystyczny klonalny rozrost komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych. Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 typy ALCL o odmiennych cechach klinicznych i kwalifikowanych do oddzielnych kodów ICD-10 (innych niż ICD-10 C84.5):

1. ALCL ALK-dodatni (marker dodatni ALK+) (ICD10: C84.6)
2. ALCL ALK-ujemny (marker ujemny ALK-) (ICD10: C84.7)
3. C-ALCL (skórna postać chłoniaka) (ICD10: C84.83)<sup>1</sup>

Piśmiennictwo wskazuje, że ok 60% ALCL stanowią ALK+, które cechują się lepszą wyleczalnością niż ALK-. W przypadku ALCL ALK+ wykazano 5-letnie przeżycie całkowite u 70% i 5-letni okres bez niepowodzeń u 60% chorych, natomiast w ALCL ALK- wartości te wynoszą odpowiednio 49 i 36%.

<sup>1</sup> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96>, data odczytu 21.10.2015 r.

Brak jest danych epidemiologicznych dla ALCL. Oszacowana na podstawie danych KRN dot. liczby zachorowań na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84) oraz wyników projektu International T-cell Lymphoma Project (ITLP) roczna zapadalność na ALCL w Polsce w latach 2000-2010 mogła wynosić od ok. 16 osób w 2000 roku do ok. 36 osób w roku 2010.

Dotychczas (zgodnie z danymi NFZ za 2007-2015) w rozpoznaniu C81 leczonych w poszczególnych latach było od ok. 600 do ok. 1300 chorych rocznie, a w C84.5 od ok. 50 do ok. 70 chorych rocznie. Łącznie, w obu wskazaniach było w tym okresie leczonych ok 650 - 1400 pacjentów rocznie.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w Polsce (i na świecie) nie ma ustalonego i przyjętego protokołu postępowania w populacji wnioskowanej. Rekomendacje kliniczne nie definiują w poszczególnych liniach leczenia konkretnych substancji czynnych. Wskazują jedynie, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie HL po ASCT rozważane mogą być: różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- radioterapia (RT), sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i w dobrym stanie ogólnym, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia. Natomiast w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie sALCL rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, RT, ASCT u pacjentów dość młodych i w dobrym stanie ogólnym. Alternatywnym rozwiązaniem dla populacji określonej we wniosku, może być także zakwalifikowanie ich do badań klinicznych.

Również uzyskane przez Agencję dane NFZ dotyczące leczenia pacjentów ze wskazaniem C81 oraz C84.5, nie pozwoliły na wskazanie aktualnie stosowanych standardów terapeutycznych. W związku z powyższym wszystkie źródła, potwierdzają to, że stosowane leczenie w głównej mierze zależy od doświadczenia ośrodka, w których chory jest prowadzony i konieczności indywidualizacji terapii.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała i leku (ADC, ang. antibody drug conjugate), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Według danych nieklinicznych aktywność biologiczna BV wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna aurystatyna E jednometylowana (MMAE, ang. monomethyl auristatin E). Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Objęcie refundacją jest wnioskowane dla stosowania produktu leczniczego Adcetris:

1. W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:
  - a) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
  - b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia
2. W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, którego kryteria kwalifikacji przedstawiono poniżej.

„Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:

- 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie HL
  - a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT),
  - b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;
- 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD 30;
- 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;
- 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.

Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek spełniający poniższe kryteria łącznie:

- 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie ALCL,;
- 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD 30;
- 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG,
- 4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.”

Wskazać należy, że wymienione kryteria w zatwierdzonym przez Ministerstwo Zdrowia projekcie programu są zbliżone do wskazań zarejestrowanych dla leku Adcetris, jednak w przeciwieństwie do nich nie ograniczają w żaden sposób populacji docelowej pod względem wieku. Natomiast zgodnie z ChPL Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HL lub ALCL (pkt 4.1. ChPL). Dokument ten stwierdza między innymi, że „nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. W badaniach nieklinicznych obserwowano zanik grasicy”. W związku z tym, przy zachowaniu treści proponowanego Programu Lekowego, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowana technologia będzie dopuszczona w populacji szerszej niż zezwala na to status rejestracyjny leku, tj. niezależnie od wieku chorych. Z uwagi na warunkową rejestrację leku, warto rozważyć wprowadzenie kryterium ograniczającego stosowanie leku do osób dorosłych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę kliniczną BV przeprowadzono w odniesieniu do poszczególnych wskazań.

#### CHOROBA HODGKINA (HL)

Dla choroby Hodgkina analiza podstawowa dla BV obejmowała:

- 5 badań oceniających BV w populacji dorosłych – 3 badania retrospektywne (Garciaz 2013, Gibb 2013, Sasse 2013) oraz jedno badanie prospektywne (Han 2013):
  - mediana okresu obserwacji wynosiła: od 6 mies. (Han 2013) przez ok. 12-13 miesięcy (Sasse 2013, Gibb 2013) , do 20 miesięcy (Garciaz 2013),
  - liczba uczestników wynosiła: 14 osób w badaniu Sasse 2013, po 24 osoby w Garciaz 2013, Gibb 2013 i 52 osoby w Han 2013;
- 5 badań w populacji mieszanej (tj. dorośli i dzieci) - 4 badania retrospektywne (Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013) oraz jedno badanie prospektywne (Younes 2012) wraz z jego uzupełnieniem (publikacje Gopal 2015 oraz EMA 2012):
  - mediana okresu obserwacji wynosiła: od 13,2 mies. (Zinzani 2013), przez 16 mies. (Kahraman 2014) i 20 mies. (Yang 2014) do 28 mies. (Salihoglu 2014); w przypadku badania Younes 2012 mediana obserwacji wynosiła 18,5 mies., zaś mediana kontynuacji okresu obserwacji 33,3 mies.,
  - liczba uczestników wynosiła: od 12 osób (Kahraman 2014), przez 22 osoby (Yang 2014), 58 osób (Salihoglu 2014), 65 osób (Zinzani 2013) do 102 osób (Younes 2012);

W skali NOS dla badań kohortowych prawie wszystkie badania otrzymały 9 gwiazdek na 9 możliwych do uzyskania (oceniono „dobór próby” oraz „punkt końcowy”). W skali NICE badania Salihoglu 2014, Garciaz 2013, Han 2013, Sasse 2013, Zinzani 2013 i Younes 2012 otrzymały 7 punktów (na 8 możliwych), natomiast badaniom Gibb 2013, Kahraman 2014 i Yang 2014 przyznano po 6 punktów.

Ocenę BV poszerzono o dodatkowe 3 badania przeprowadzone w populacji dorosłych:

- 1 badanie I fazy (Younes 2010) (badanie eskalacji dawki - gdzie pacjentom podawano różne dawki leku, inne niż w ChPL ostatecznie nieuwzględnioe w prezentowanych wynikach) – w badaniu uczestniczyło 102 pacjentów, mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 18,5 mies. (1,8 - 23); mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 33,3 mies. (1,8 - 57,3), jakość badania oceniono w skali NICE na 7 punktów z 8 możliwych do uzyskania;
- 1 badanie randomizowane AETHERA (Moskowitz 2015) dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa BV względem PLC, w którym BV stosowany był jako leczenie podtrzymujące a populacja pacjentów tylko częściowo spełniała kryteria refundacyjne dla wnioskowanej interwencji (nie uwzględnia pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia (CHEM) nie stanowią opcji leczenia, dlatego zostało wykorzystane do oceny bezpieczeństwa) - w badaniu uczestniczyło 165 osób w grupie badanej i 164 osoby w grupie kontrolnej, mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 30 (0 - 50) mies., badanie otrzymało 5/ 5 punktów w skali Jadad w zakresie oceny jakości metodologicznej;
- 1 badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną (Chen 2014), dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV jako terapii ratunkowej (leczenie kondycjonujące ) przed allo-SCT, gdzie analizowano terapię BV w połączeniu z następującym po niej allo-SCT, co stanowi niezgodność z populacją wnioskowaną. Grupę badaną stanowiło 21 osób, a grupę kontrolną 23. Mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła: 29,9 (12,4 - 48,5) mies. w grupie badanej oraz 85,3 (51,5 - 103,3) mies. w grupie kontrolnej; badanie uzyskało maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach („dobór próby”, „punkt końcowy”, „porównywalność”) w skali NOS.

Do analizy skuteczności komparatorów w chorobie Hodgkina włączono 15 publikacji (badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną).

W badaniach dotyczących komparatorów oceniano skuteczność i bezpieczeństwo następujących terapii:

- GVD, tj. gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna (Bartlett 2007);
- gemcytabina (GEM) w monoterapii oraz w schematach (Cole 2009, Validire 2008, Oki 2008, Venkatesh 2004);
- bendamustyna (BEN) w monoterapii (Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Moskowitz 2013);
- chemioterapia ± radioterapia (Martinez 2013, Thomson 2008);
- allo-SCT (Marcais 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Robinson 2009, Sureda 2008);

w tym:

- 11 badań w populacji dorosłych (Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Martinez 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Oki 2008, Thomson 2008, Validire 2008, Bartlett 2007 i Venkatesh 2004):
  - mediana okresu obserwacji wynosiła: od 14 mies. (Validire 2008), 16,5 mies. (Ghesquieres 2013), 19 mies. (Moskowitz 2013), 20 mies. (Corazzelli 2013), 23 mies. (Venkatesh 2004), 26 mies. (Robinson 2009), 41 mies. (Oki 2008), 43,2 mies. (Bartlett 2007), 49 mies. (Martinez 2013), 72 mies. (Thomson 2008); zaś okres obserwacji w badaniu Sarina 2010 wynosił 47,9 mies.
  - liczba uczestników wynosiła: od 28 osób (Ghesquieres 2013), przez 29 osób (Venkatesh 2004), 33 (Oki 2008), 34 osoby (Thomson 2008), 36 osób (Moskowitz 2013), 40 (Bartlett 2007), 41 osób (Corazzelli 2013), 55 osób (Validire 2008), 185 osób (Sarina 2010), 285 osób (Robinson 2009), do 462 osób (Martinez 2013);
- 4 badania w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) (Marcais 2013, Cole 2009, Devetten 2009 i Sureda 2008):
  - mediana okresu obserwacji wynosiła: od 22 mies. (Cole 2009), 25 mies. (Devetten 2009), do 36 mies. (Marcais 2013); czas trwania badania Sureda 2008 wynosił 59 mies.
  - liczba uczestników wynosiła: od 30 osób (Cole 2009), przez 143 osoby (Devetten 2009), 168 osób (Sureda 2008), do 191 osób (Marcais 2013).

W skali NICE badania Robinson 2009 i Sureda 2008 otrzymały po 8 punktów, badania Corazzelli 2013, Martinez 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Oki 2008, Validire 2008, Bartlett 2007 i Venkatesh 2004 po 7 punktów, natomiast pozostałe badania po 6 punktów. W skali NOS (kategorie „dobór próby oraz „punkt końcowy”) prawie wszystkie badania uzyskały maksymalną ilość punktów, z wyłączeniem badania Ghesquieres 2013 oraz Venkatesh 2004, które w kategorii „punkt końcowy” otrzymały po 2 punkty. W kategorii „porównywalność” wnioskodawca ocenił badania Thomson 2008 i Sureda 2008, którym przyznano po jednej gwiazdce.

Wnioskodawca nie przedstawił badań umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji.

#### Skuteczność

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pozytywna decyzja rejestracyjna dla leku Adcetris w rozpatrywanej populacji chorych została wydana warunkowo. Warunkami dopuszczenia do obrotu, które jeszcze nie zostały spełnione są m.in.: konieczność przeprowadzenia odpowiedniego jednoramiennego badania klinicznego u osób z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia, w oparciu o protokół uzgodniony z Komitetem ds. Produktów Medycznych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP). Termin przedstawienia ostatecznego uzupełniającego raportu dotyczącego skuteczności klinicznej przypada na 2 kwartał 2016 r.

### Populacja dorosłych

W badaniach przeprowadzonych na populacji osób dorosłych, rozbieżności w okresie obserwacji chorych (dłuższe okresy obserwacji dla komparatorów) nie pozwalają na wskazanie przewagi jakiegokolwiek technologii w ocenie punktów końcowych. Wyniki, dla których możliwe było zestawienie wartości, przedstawiono poniżej:

- W analizowanych badaniach oceniano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego (OS), które w przypadku badań z zastosowaniem BV wynosiło 69-80% w okresie roku. Roczne prawdopodobieństwo przeżycia dla komparatorów GEM, BEN i allo-SCT było zbliżone lub niższe i mieściło się w zakresie 59-69%.
- W badaniu jednoramiennym dotyczącym stosowania BV mediana OS nie została osiągnięta. Mediana OS dla komparatorów nie została osiągnięta w jednym badaniu o takim samym (rocznym) okresie obserwacji, natomiast w przypadku pozostałych badań o dłuższym okresie obserwacji mediana OS mieściła się w zakresie 19–41,8 miesięcy.
- Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) w badaniach oceniających BV wynosiła od 5,1 do 9 miesięcy. W badaniach oceniających komparatory najdłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano dla BEN - 11,1 miesiąca (Corazzelli 2013), jednak w badaniu Moskowitz 2013 mediana PFS dla BEN była niższa i wynosiła 5,2 miesiąca. W przypadku innych komparatorów mediana PFS wynosiła dla GEM - 6,4 miesiąca, allo-SCT – 7 miesięcy, a dla GVD - 8,5 miesiąca.
- W przypadku badań oceniających stosowanie BV w populacji osób dorosłych obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, objective response rate) wynosiła od 60% do 72,2% (najdłuższa mediana czasu obserwacji w badaniach wynosiła 12,9 miesiąca). Odsetek ORR w badaniach oceniających komparatory był wyższy w przypadku GVD, a niższy w przypadku GEM i BEN. Wyniki badań oceniających całkowitą odpowiedź (CR) u pacjentów przyjmujących BV były zróżnicowane i mieściły się w zakresie od 16,7% do 45,8%. Wartości te były niższe niż uzyskane w badaniach oceniających pacjentów poddanych przeszczepieniu.
- Wyniki dla porównania BV+allo-SCT vs. allo-SCT na podstawie Chen 2014 w ramach dodatkowej oceny skuteczności wskazują, że:
  - W dwuletnim okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów poddanych terapii BV+allo-SCT względem historycznej grupy kontrolnej, poddanej jedynie allo-SCT (odpowiednio: 71,1% (43,2; 87) vs 56,5% (34,3; 73,8); p=0,22);
  - W dwuletnim okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) było znamienne statystycznie wyższe u pacjentów, poddanych terapii BV+allo-SCT, niż u pacjentów poddanych allo-SCT (odpowiednio: 59,3% (33,9; 77,7) vs 26,1% (10,6; 44,7); p=0,04);
  - Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów otrzymujących BV niż pacjentów, u których nie prowadzono terapii BV przed przeszczepem (odpowiednio: 23,8% (11,1; 51,2) vs 56,5% (39,5; 80,9); p=0,03).

Ponadto badania oceniające allo-SCT po leczeniu BV wskazują, że:

- 16 z 24 chorych poddano allo-SCT - u 12 chorych, których poddano allo-SCT w czasie o medianie 20 miesięcy (zakres 10,5–43,2 miesięcy) nie odnotowano żadnego nawrotu ani zgonu (Garciaz 2013);



- 4 z 22 chorych poddano allo-SCT, u 1 z chorych wykazano poprawę odpowiedzi z częściowej na całkowitą, u 1 chorego zareportowano wystąpienie zapalenia jelita grubego oraz brodawkowatość narządów płciowych 3. Stopnia (Gibb 2013);
- 2 z 14 chorych poddano allo-SCT - obaj pacjenci zmarli (Sasse 2013).

Możliwość przeszczepienia badano również u pacjentów poddanych terapii BEN - po zakończonej terapii BEN przeprowadzono przeszczep u 5 pacjentów. W wyniku allo-SCT 4 pacjentów uzyskało CR i 1 PR. Dwóch chorych pozostawało następnie w remisji przez okres 19 i 31 miesięcy. U pozostałych 3 chorych został odnotowany nawrót po 100 dniach, 16 miesiącach i 21 miesiącach od allo-SCT (Moskowitz 2013).

#### Populacja mieszana

Zestawienie wyników dla poszczególnych badań wskazuje, że:

- Roczne lub 20-miesięczne prawdopodobieństwo OS badane w populacji otrzymującej BV wyniosło 67,2–89%. W jedynym badaniu dotyczącym schematu GEM+VIN roczne prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 86%. W badaniach dotyczących allo-SCT uzyskano zróżnicowane wyniki dla OS: najwyższe, 3-letnie, wynoszące 63%, 2-letnie – 37% i roczne – 56%.
- Spośród badań oceniających medianę OS przy zastosowaniu BV, tylko w jednym została ona osiągnięta i według aktualizacji badania Younes 2012 (Gopal 2015) wyniosła 40,5 miesięcy. Jedynym komparatorem, dla którego również oszacowano medianę OS, jest allo-SCT; dla którego wyniosła ona 55 miesięcy.
- Prawdopodobieństwo PFS w okresie obserwacji w badaniach oceniających BV wyniosło od 24,2% przy najdłuższym okresie obserwacji (19,4 miesiąca) do 58% przy najkrótszym okresie obserwacji (12 miesięcy). Wyniki dla tego punktu końcowego uzyskano tylko dla jednego komparatora, allo-SCT. Prawdopodobieństwo PFS wyniosło od 20% w okresie 24 miesięcy do 39% w okresie 36 miesięcy.
- Mediana PFS w badaniach, w których stosowano BV, wyniosła 5,7–12,5 miesięcy przy okresie obserwacji od 12 do 33,3 miesięcy. W jedynym badaniu dotyczącym allo-SCT 3-letnia mediana PFS wyniosła 13 miesięcy.

Zgodnie z wynikami dla allo-SCT po leczeniu BV :

- Ocena dokonana po co najmniej 6 cyklach BV wykazała, iż 14 chorych poddano przeszczepieniu, w tym 7 – allogenicznemu przeszczepowi. Trzech chorych, których poddano allo-SCT w momencie CR, pozostawało w CR odpowiednio po 1, 1 oraz 7 miesiącach od przeszczepu. Pacjenci, u których wykonano przeszczep w chorobie stabilnej (SD) lub w chorobie progresywnej (PD) nie uzyskali remisji (Salihoglu 2014)
- U 4 z 10 chorych z CR, u których nie odnotowano zgonu, przeprowadzono konsolidujące allo-SCT - wszyscy pacjenci pozostawali w CR po 10, 15, 16 oraz 20 miesiącach (Zinzani 2013)
- U 8 chorych w momencie CR (5 chorych) lub PR (3 chorych) przeprowadzono allo-SCT - mediana PFS u chorych po przeszczepie z CR wyniosła 21,1 miesięcy, podczas gdy u 30 chorych z CR, u których nie przeprowadzono allo-SCT wyniosła 21,7 miesięcy (Younes 2012)
- W dłuższym okresie obserwacji o medianie 33,3 miesiące, u 6 chorych (4 z CR i 2 z PR) przeprowadzono konsolidujące allo-SCT - po jego przeprowadzeniu 2 chorych z częściową odpowiedzią (PR) uzyskało odpowiedź całkowitą (Younes 2012 i Gopal 2015).

W przypadku populacji mieszanej nie przedstawiono danych dla allo-SCT po zastosowaniu komparatorów ocenianej technologii medycznej.

### UKŁADOWY ANAPLASTYCZNY CHŁONIAK Z DUŻYCH KOMÓREK (ALCL)

Dla wskazania ALCL do analizy klinicznej BV włączono 1 badanie Pro 2012 (uzupełnione o badanie EMA 2012 do oceny bezpieczeństwa i dwa abstrakty konferencyjne Pro 2014a i Pro 2014b do dodatkowej oceny skuteczności) przeprowadzone na populacji mieszanej (dorośli i dzieci). W badaniu Pro 2012 uczestniczyło 58 pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia wyniosła około 12 mies., mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 46,3 mies. (0,8 - 57,7). Jakość badania oceniono na maksymalną liczbę punktów w skali NOS (kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”), zaś w skali NICE badaniu przyznano 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów.

Do analizy skuteczności komparatorów w ALCL włączono 4 badania dotyczące autologicznego przeszczepu komórek macierzystych (ASCT):

- Fukano 2014 – w badaniu brało udział 23 pacjentów  $\leq$  18 r. ż., okres trwania badania wynosił 246 mies, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 154 mies. (9 - 224);
- Smith 2007 - w badaniu brało udział 32 pacjentów (populacja mieszana), z czego pacjenci z ALCL to 21 osób, okres trwania badania wynosił 108 mies., mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 30 mies. (7,8 - 95,2);
- Jantunen 2004 - w badaniu brało udział 14 dorosłych pacjentów, mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 24 (0 - 139) mies.;
- Zamkoff 2004) - w badaniu brało udział 16 dorosłych pacjentów, okres trwania badania wynosił 143 mies.

W skali NICE badaniom Fukano 2014, Smith 2007 oraz Zamkoff 2004 przyznano po 6 punktów, natomiast badaniu Jantunen 2004 7 na 8 możliwych. W skali NOS wszystkie badania otrzymały 9 gwiazdek na 9 możliwych do uzyskania w kategoriach dobór próby oraz punkt końcowy.

Wnioskodawca nie przedstawił badań umożliwiających ocenę skuteczności praktycznej wnioskowanej interwencji.

#### Skuteczność

##### *Populacja mieszana*

Rozbieżności w okresie obserwacji chorych w poszczególnych badaniach uniemożliwiają porównanie i nie pozwalają na wskazanie przewagi jakiegokolwiek technologii. Wyniki, dla których możliwe było zestawienie wartości, przedstawiono poniżej:

- W badaniu oceniającym BV medianę OS osiągnięto po 55,1 miesiącach. Mediana OS u pacjentów po ASCT wyniosła 16,6 miesięcy, jednak bardzo szeroki przedział ufności dla tego oszacowania wskazuje, że jest ono wysoce nieprecyzyjne.
- Mediana PFS przy 4-letnim okresie obserwacji wyniosła dla BV 20 miesięcy. W badaniu dotyczącym ASCT została ona oszacowana na 2,8 miesięcy, jednak bardzo szeroki przedział ufności dla tego oszacowania wskazuje, że jest ono wysoce nieprecyzyjne.

#### Bezpieczeństwo

Z uwagi na mnogość raportowanych epizodów, w niniejszej rekomendacji odniesiono się jedynie do ciężkich działań, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń i działań niepożądanych o 3.-4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u więcej niż 10% pacjentów:

- W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy zaraportowano występowanie ciężkich działań niepożądanych u 13-17% pacjentów leczonych BV oraz działań niepożądanych u 90-91% pacjentów.

- Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi BV raportowanymi w badaniach były zakażenia dróg moczowych, polineuropatia demielinizacyjna i gorączka, natomiast do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia związanych z terapią BV należą trombocytopenia i neutropenia.
- Zgony związane z terapią BV w analizowanych populacjach nie były raportowane. Spośród komparatorów najwięcej zgonów odnotowano w związku z przeprowadzeniem allo-SCT (zgony związane z leczeniem).

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) leku Adcetris działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są: zakażenia, neutropenie, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, nudności, wymioty, łysienie, świąd, ból mięśni, zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu.

Należy podkreślić, że terapia BV jest stosunkowo nową interwencją, która na chwilę obecną nie została poddana badaniom o dłuższym okresie obserwacji, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie wszystkich działań niepożądanych. Jednym z warunków dopuszczenia BV do obrotu przez EMA było przeprowadzenie nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na grupie pacjentów zarówno z HL, jak i ALCL. Termin przedstawienia uzupełniającego raportu w tym zakresie przypada na 31 grudnia 2018 r.

#### Ograniczenia

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- głównym ograniczeniem analizy jest brak badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię BV z komparatorami (badania typu head-to-head), a także brak badań umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (próby włączone do analizy są zróżnicowanie metodologiczne). W analizowanym wskazaniu brak jest także badań RCT. Dostępne są jedynie dowody naukowe w postaci badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), przy czym należy mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie tych danych może mieć jedynie charakter poglądowy i nie umożliwia wnioskowania na temat różnic w skuteczności między interwencjami;
- w badaniach oceniających skuteczność leku brentuksymab vedotin nie ma możliwości odniesienia się do wyników analizy klinicznej dotyczących populacji pediatrycznej, gdyż badania włączone do analizy obejmują jedynie grupy mieszane, w których mediany wieku wynoszą od 26 do 38,5 lat. W przypadku ALCL dla BV odnaleziono tylko jedno badanie na populacji mieszanej, wobec czego niemożliwe jest odniesienie się także do wyników w grupie dorosłych;
- w odniesieniu do wskazania ALCL wnioskowanie o skuteczności BV oparto na 1 badaniu, wobec czego nie jest możliwa weryfikacja otrzymanych wyników z innymi próbami, ponadto w badaniu uczestniczyła mała liczba populacja chorych;
- w przypadku badania Sureda 2008, w którym wyniki przedstawiono w podziale w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej, zdecydowano o przedstawieniu łącznych wyników dla obu ramion;
- do analizy włączono badania Martinez 2013 i Thomson 2008, w których jako interwencję badaną chorym podawano chemioterapię bez rozróżnienia ze względu na konkretne schematy, gdyż uznano, że można traktować je jako jedną klasę leczenia;
- w badaniu Martinez 2013 chorzy otrzymywali różne terapie, przy czym u 294 (63,6%) z 462 chorych zastosowano chemioterapię i/lub radioterapię (w badaniu brak charakterystyki wyjściowej dla tej podgrupy chorych);

- w badaniu Oki 2008 obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek nowotworowych wykazano u 5 (15,2%) z 33 włączonych chorych, natomiast u 1 (3,0%) chorego ocena nie była możliwa. W ramach analizy przyjęto założenie, iż w związku z tym, u większości włączonych do badania chorych na powierzchni komórek nowotworowych występował antygen inny niż CD20 (głównie CD30), w związku z tym stanowili oni populację docelową;
- wyniki z badań Kahraman 2014 dotyczą mało licznej populacji, która w obu badaniach wynosiła po 12 osób;
- nie odnaleziono informacji na temat dawki BEN, którą należy stosować u chorych na HL, dlatego włączono wszystkie odnalezione badania, niezależnie od stosowanej dawki (Corazzelli 2013, Ghesquières 2013, Moskowitz 2013);
- w badaniu Ghesquières 2013 część chorych przyjmowała dodatkowo rytuksymab lub winorelbinę;
- w badaniach Gibb 2013, włączano również chorych z innymi zaburzeniami, którzy nie stanowili populacji docelowej, co skutkowało tym, że w przypadku, gdy nie było danych dostępnych wyłącznie dla podgrupy chorych na HL, włączano wyniki dla całej populacji (najczęściej HL i ALCL)
- część wyników odczytano z wykresów, z czym wiąże się ryzyko niedokładnego odczytu danych (badanie Han 2013);
- w badaniu Smith 2007 w przypadku 11 z 32 (34,4%) chorych włączonych do badania rozpoznano chłoniaka z obwodowych komórek typu T (innego niż ALCL). Ponadto u 6 z 32 (18,8%) chorych nie wykazano nawrotu lub oporności (chorzy w CR lub PR). Ponieważ jednak chorzy stanowiący populację docelową stanowili ponad 50% chorych uczestniczących w badaniu zdecydowano o przedstawieniu zarówno wyników dla podgrupy chorych na ALCL, jak również wyników podanych łącznie dla wszystkich chorych;
- do badania Jantunen 2004 zakwalifikowano także chorych z pierwotną skórną postacią ALCL (brak danych dotyczących dokładnego odsetka chorych z tą postacią ALCL).

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

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

Ocenę opłacalności terapii brentuksymabem vedotin przeprowadzono względem terapii:

- chemioterapia ± radioterapia (CHEM±RT) i bendamustyna ± radioterapia (BEN±RT) które stanowią pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (allo-SCT) - dla choroby Hodgkina (HL),
- chemioterapia ± radioterapia (CHEM±RT) która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autogenicznego (ASCT) - dla ALCL.

Wykorzystano technikę kosztów-użyteczności. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjenta. Przyjęto dożywotni horyzont czasowy, technicznie obejmujący 30 lat w przypadku HL i 35 lat w przypadku ALCL.

#### Choroba Hodgkina

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie brentuksymabu vedotin we wskazaniu HL w miejsce chemioterapii jest skuteczniejsze (zysk 1,12 QALY względem CHEM+/-RT+/-alloSCT i 1,44 QALY względem BEN+/-RT+/-alloSCT) oraz droższe. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł w perspektywie płatnika publicznego:

- 199 566 zł/QALY (z RSS 121 299 zł/QALY) względem CHEM+/-RT+/-alloSCT,
- 174 452 zł/QALY (z RSS 113 655 zł/QALY) względem BEN+/-RT+/-alloSCT.

Wyniki z perspektywy wspólnej nie odbiegają w znaczący sposób od wyników z perspektywy płatnika.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na wyniki i zmianę wnioskowania mają:

- W przypadku porównania BV vs. CHEM +/- RT +/- allo-SCT - stopa dyskonta kosztów i wyniku zdrowotnego, liczba cykli podania BV, średnia dawka BV (mg) w jednym podaniu, odsetek chorych leczonych BV kwalifikowany do allo-SCT - zmiana wartości wymienionych parametrów (lub wariantu modelowania) powoduje spadek wartości ICUR względem oszacowania dla wariantu podstawowego o co najmniej 20% (technologia nieopłacalna staje się opłacalną).
- W przypadku BV vs. BEN +/- RT +/- allo-SCT - jakość życia chorych (wariant zakładający minimalną użyteczność dla stanów w modelu), koszt tygodniowy leczenia po progresji, ekstrapolacja PFS dla bendamustyny - zmiana wartości wymienionych parametrów (lub wariantu modelowania) powodują wzrost wartości wyniku ICUR o co najmniej 20% (technologia opłacalna staje się technologią nieopłacalną).

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi z perspektywy płatnika:

- Dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-alloSCT: 11 673 zł z RSS i 10 908 zł bez RSS,
- Dla porównania BV vs BEN+/-RT+/-alloSCT: 12 147 zł z RSS i 11 351 zł bez RSS.

#### ALCL

We wskazaniu ALCL stosowanie brentuksymabu vedotin jest droższe i skuteczniejsze (zysk 1,98 QALY) od terapii CHEM+/-RT+/-ASCT. Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności wyniósł z perspektywy płatnika publicznego 153 037 zł/QALY (z RSS 117 213 zł/QALY). Wyniki z perspektywy wspólnej nie odbiegają w znaczący sposób od wyników z perspektywy płatnika.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała, iż przyjęcie w wariancie RSS całego horyzontu danych dla OS u chorych leczonych BV skutkuje zmianą wnioskowania - technologia opłacalna staje się technologią nieopłacalną (zakres zmienności ok. 20%).

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania wartości progowej ceny zbytu netto dla wnioskowanej technologii, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy o refundacji (art. 12 pkt 13).

#### Ograniczenia

Na ograniczenie wiarygodności oszacowań ma wpływ:

- Ograniczona wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość interwencji nad komparatorem (brak bezpośredniego porównania, niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego) – wyniki dot. skuteczności pochodzą z badań jednoramiennych.
- Wykorzystanie dożywnotnego horyzontu czasowego, podczas gdy nie ma przekonujących dowodów na utrzymującą się skuteczność ocenianego leku po zaprzestaniu terapii. Mediana czasu obserwacji pacjentów ze wskazaniem HL w badaniu Younes 2012 wyniosła 17 miesięcy, zaś ze wskazaniem ALCL w badaniu Pro 2014 46 miesięcy. Mając na uwadze nawrotowy charakter omawianych nowotworów, taka ekstrapolacja danych obniża wiarygodność oszacowań.
- W modelu założono niezmienny w czasie wzrost QALY aż do ok. 30 i 35 roku horyzontu czasowego odpowiednio dla wskazań HL i ALCL, co ma wpływ na przeszacowanie wyników dla generowanych efektów zdrowotnych i tym samym obniża wartość ICUR.
- Rozbieżność pomiędzy komparatorami stosowanymi w ramach analizy klinicznej (AKL) i pozostałymi analizami. Pomimo, że w AKL wnioskodawca wskazał konkretne schematy chemioterapii jako opcje alternatywne dla BV (wyniki badania ankietowego), to w analizie ekonomicznej (AE) i analizie wpływu na budżet ze względu na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków przyjął, że wykonane zostanie porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem (argumentując, że badania dla poszczególnych schematów uwzględniały stosunkowo niewielką próbę chorych). Dodatkowo w AE wyszczególniony został schemat bendamustyny, ze względu na decyzję MZ o jej finansowaniu ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

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

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

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Adcetris nad technologią opcjonalną w we wnioskowanych wskazaniach, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Adcetris, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi:

- 5 657,47 zł dla porównania BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT,
- 4 376,57 zł dla porównania BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT.

W przypadku ALCL cena progowa BV nie istnieje (tj. jest niższa od 0,00 PLN), ze względu na koszty pozostałe (poza ceną leku), które przekraczają koszty całkowite komparatora.

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia refundacją leku Adcetris we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego. Populację docelową oszacowano w kolejnych latach analizy na 132 osoby rocznie dla wskazania HL i od 14 do 16 osób dla wskazania ALCL.

Zgodnie z oszacowaniami, pozytywna decyzja refundacyjna dla leku Adcetris we wnioskowanej populacji spowoduje wzrost kosztów inkrementalnych płatnika publicznego odpowiednio w 2016 r. – o 27,2 mln PLN, w 2017 r. – o 33,2 mln PLN, w 2018 r. – o 33,1 mln PLN. Natomiast w przypadku nie uwzględnienia RSS koszty ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w 2016 r. – 35,6 mln PLN, w 2017 r. – 46,9 mln PLN, w 2018 r. – 47,1 mln PLN.

Wpływ na wiarygodność wyników analizy mają przede wszystkim założenia dotyczące kalkulacji liczebności populacji docelowej, a także przyjętego sposobu obliczeń w dalszej części analizy.

- Istnieją rozbieżności pomiędzy danymi epidemiologicznymi pozyskanymi na podstawie aktualnego piśmiennictwa, opinii ekspertów (zbliżone do oszacowań wnioskodawcy lub wyższe od nich) i danymi NFZ dotyczącymi pacjentów z rozpoznaniem C81 i C84.5 wg ICD-10 (znacząco niższe niż oszacowania wnioskodawcy).

- Podobnie jak w analizie ekonomicznej, w analizie wpływu na budżet (BIA) wnioskodawca przeprowadził porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem, nie uwzględniając pozostałych komparatorów wykazanych w ramach analizy klinicznej.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**



#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja wskazuje, że program lekowy nie ogranicza populacji pacjentów do osób dorosłych (tym samym lek może być stosowany niezależnie od wieku w jakim jest pacjent), natomiast ChPL wskazuje, że BV może być stosowany tylko w populacji pacjentów dorosłych.

Ekspert kliniczny w uwagach do programu wskazuje, że należy:

- doprecyzować zapisy odnoszące się do dawkowania w przypadku wystąpienia polineuropatii.
- dopisać szczegółowe zasady obserwacji pacjenta, czyli „w trakcie 30 minutowego wlewu i przynajmniej 1 godzinę po wlewie leku. Ważne jest również udokumentowane prowadzenie leczenia łącznie z: Biseptolem i Heviranem. Warto również zaznaczyć, iż ważna jest cykliczność podania, czyli możliwość odroczenia do +7 dni kolejnego podania leku”.
- uzupełnić diagnostykę przy kwalifikacji pacjenta o następujące badania:
  - test ciążowy u kobiet i konieczność poinformowania chorego mężczyzny o antykoncepcji,
  - stężenie mocznika,
  - elektrolity: potas, sód, magnez, wapń, chlorki i fosforany, badanie poziomów hormonów tarczycy i enzymów oceniających stan trzustki; amylaza.



- Ważne jest również, aby badanie obrazowe stanowiące podstawę włączenia do programu było wykonywane najlepiej przez jedną pracownię radiologiczną i identycznie powtarzane, jako badanie kontrolne tzn. jeśli komputerowa tomografia: szyja-miednica mała, jako badania podstawowe, to również takie badania obrazowe w trakcie trwania leczenia. Nie powinno się porównywać podstawowej tomografii komputerowej z np. kontrolnym PET/CT, jeśli nie stanowiło ono podstawy kwalifikacji.
- rozważyć skojarzenie brentuksymabu vedotin z lekiem cytostatycznym w przypadku niektórych chorych zgodnie z wiedzą i doświadczeniem ośrodka leczącego.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie płatnika na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Wnioskodawca zaproponował rozwiązanie polegające na obniżeniu ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii przy wydawaniu nowej decyzji administracyjnej dotyczącej objęcia refundacją analizowanych grup leków.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania pozwala na uzyskanie oszczędności w wysokości ok. 32 mln PLN w analizowanym horyzoncie czasowym.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 7 dokumentów zawierających wytyczne kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z HL (National Comprehensive Cancer Network - NCCN 2015, Alberta Health Services - AHS 2014, European Society for Medical Oncology - ESMO 2014, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - PTOK 2013, British Committee for Standards in Haematology - BCSH 2013, Deutsche Krebsgesellschaft - DKG 2013, Cancer Care Ontario - CCO 2012) oraz 4 dokumenty zawierające wytyczne dot. leczenia pacjentów z ALCL (NCCN 2015, ESMO 2015, PTOK 2013, BCSH 2013)

Zasady leczenia HL, zależą od stopnia zaawansowania choroby, wystąpienia nawrotu lub oporności na wcześniejsze leczenie. Przeprowadzony przegląd rekomendacji klinicznych wskazuje, że brak jest aktualnie ustalonych zasad postępowania i wytyczne nie definiują jednoznacznie etapów postępowania w populacji docelowej.

Wśród schematów chemioterapii wymienia się.: DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), a także inne schematy chemioterapii.

Prawie wszystkie wytyczne we wskazaniu HL, wyłączając CCO 2012 (wydaną przed dopuszczenie do obrotu BV), wymieniają brentuksymab vedotin, jako opcję terapeutyczną na równi z innymi schematami chemioterapii lub włączenie pacjentów do dalszych badań klinicznych.

Podobne wnioski można wyciągnąć dla wskazania ALCL - wszystkie rekomendacje wymieniają brentuksymab vedotin, jako jedną z opcji terapeutycznych w nawrotowym ALCL. Wytyczne NCCN 2015 wskazują również na możliwość stosowania BV w oporności na leczenie.

Odnaleziono 7 rekomendacji z 6 różnych instytucji we wskazaniu HL: 2 pozytywne (Scottish Medicines Consortium - SMC 2014, Haute Autorité de Santé - HAS 2013) oraz 4 negatywne (All Wales Medicines Strategy Group - AWMSG 2013, National Centre for Pharmacoeconomics - NCPE 2014,

Committee to Evaluate Drugs - CED 2015, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC 2015) oraz 5 rekomendacji we wskazaniu ALCL: 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2013, pan-Canadian Oncology Drug Review - pCORD 2013, PBAC 2014) i 2 rekomendacje negatywne (SMC 2014, AWMSG2015), które wydano z powodu niezłożenia stosownych wniosków. W 1 rekomendacji pCORD 2013 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją ograniczające populację pacjentów z HL, mogącą przyjmować BV. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne, natomiast w rekomendacjach negatywnych na brak efektywności kosztowej i skuteczności.

Z danych refundacyjnych dla leku Adcetris dostarczonych przez wnioskodawcę wynika, że:

- jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych).
- najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.
- w 4 krajach finansowanie leku Adcetris jest ograniczone do indywidualnych zgód na refundację leku; w 1 kraju produkt jest dostępny ale finansowany tylko indywidualnie przez pacjenta.
- w 1 kraju stosowany jest instrument dzielenia ryzyka

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 14.08.2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.260.2015.4.DJ), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia ceny urzędowej produktu leczniczego: Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 136/2015 z dnia 26 października 2015 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
2. Raport nr AOTMiT-OT-4351-39/2015. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego we wskazaniu: Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T). Analiza weryfikacyjna.
3. [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_2013\\_tom2\\_ksiazka\\_2\\_NUC\\_nowotw\\_z\\_dojrzalych\\_kom\\_T.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_2013_tom2_ksiazka_2_NUC_nowotw_z_dojrzalych_kom_T.pdf), data odczytu 21.10.2015 r.
4. Monika Świerkowska-Czeneszew, Michał Szymczyk, Joanna Romejko-Jarosińska, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Anna Dąbrowska-Iwanicka, Jan Walewski, Diagnostyka i leczenie chłoniaków z obwodowych limfocytów T ze szczególnym uwzględnieniem postaci enteropatycznej (EATL), *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 9/2012, s. 720-724