



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 132/2019 z dnia 20 maja 2019 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin), proszek do sporządzania roztworu do infuzji, fiolka à 50 mg, we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych, pod warunkiem udokumentowania nawrotu choroby lub oporności na dotychczas stosowane leczenie.*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Wnioskowana technologia jest zarejestrowana jako lek sierocy w chłoniaku Hodgkina, chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek, chłoniaku skórnym T-komórkowym.*

*Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek jest rzadkim i agresywnym chłoniakiem nieziarnicznym powstającym z obwodowych limfocytów T. Zaliczany jest do grupy CD-30 dodatnich chorób limfoproliferacyjnych zajmujących węzły chłonne i miejsca poza węzłami. Około 60% chłoniaków anaplastycznych z dużych komórek stanowią postaci ALK+ (ALK – kinaza chłoniaka anaplastycznego), wiążące się z lepszym rokowaniem (w przypadku leczenia przeżycie pięcioletnie 70–80%) niż postaci ALK– (przeżycie pięcioletnie 33–49%). Brak dokumentacji medycznej chorego i brak opinii ekspertów uniemożliwia określenie istotności stanu klinicznego w ocenianym przypadku, w szczególności nawrotowości choroby, oporności na dotychczasowe leczenie, stanowiących wskazanie do zastosowania leku zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).*



### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. antibody drug conjugate, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. W jednoramiennym badaniu II fazy Pro 2012 odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 86%, w tym 57% pacjentów osiągnęło remisję całkowitą (CR), 29% częściową remisję, a czas trwania obiektywnej odpowiedzi wyniósł 12,6 miesięcy (wśród pacjentów z odpowiedzią całkowitą 13,2 miesięcy). W fazie wydłużonej badania II fazy opisanej w publikacji Pro 2017 przedstawiono wyniki długoterminowej obserwacji populacji pacjentów po zakończonym leczeniu. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 25,6 miesięcy, szacowany 5-letni odsetek przeżycia całkowitego (OS) wyniósł 60%, szacowany 5-letni odsetek PFS (przeżycia bez progresji) w pełnej populacji z badania wyniósł 39% (mediana czasu PFS 20 mies.), przy czym wśród pacjentów z CR PFS wyniósł 57%.*

*W omawianym badaniu spośród pacjentów, którzy osiągnęli CR, 22 osoby nie przechodziły późniejszego (po terapii brentuksymabem) przeszczepu komórek macierzystych (SCT), a mediana PFS wyniosła u nich 39,4 miesiąca, z odsetkiem 5-letnich PFS wynoszącym 48% i odsetkiem 5-letnich OS wynoszącym 81%. Dwunastu pacjentów (54%) z tej grupy (bez SCT) żyło na końcu obserwacji i nie stwierdzono u nich obecności choroby progresywnej.*

*W opublikowanych badaniach skuteczności praktycznej obserwowano uzyskanie odpowiedzi na leczenie u większości pacjentów (62,5% w badaniu Broccoli 2017 i 90% w badaniu Gandolfi 2016), odsetek OS wyniósł 56,9% w 24. miesiącu obserwacji (Broccoli 2017) i 100% w 3-letniej obserwacji (Gandolfi 2016).*

*Odnaleziono cztery wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu. Wytyczne amerykańskie (NCCN 2019) zalecają stosowanie brentuksymabu w przypadku choroby nawrotowej lub odpornej na leczenie również w przypadkach bez intencji wykonania przeszczepu. Podobne postępowanie sugerują wytyczne włoskie (SIE, SIES, GITMO 2015). W przypadku wytycznych polskich (PTOK 2013) i europejskich (ESMO 2015) uwzględnia się możliwości leczenia brentuksymabem we wnioskowanym wskazaniu, jednak bez odniesienia do późniejszego przeszczepu allogenicznego. W polskich wytycznych wskazano, że chemioterapia 6–8 cyklami według programu CHOP (cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna + prednizon) co 21 dni umożliwia uzyskanie remisji choroby u około 80% chorych. Dlatego standardem postępowania w ALCL ALK+ jest odstąpienie od auto-HSCT jako konsolidacji pierwszej linii leczenia i pozostawienie tej opcji jedynie w przypadku nawrotów po uprzednim zastosowaniu drugiej linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny. Leczenie postaci ALK– powinno przebiegać według strategii przyjętej dla PTCL NOS.*

Ograniczenia wiarygodności dowodów wynikają z braku badań porównawczych (badania jednoramienne), a populacja oceniana w analizowanych badaniach nie odzwierciedla precyzyjnie populacji z wniosku, bowiem brak jest w badaniach jednoznacznej informacji o przeciwwskazaniach pacjentów do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych (jednak przeprowadzenie analizy umożliwiło podawanie wyników badań osobno dla pacjentów poddanych przeszczepowi i nie poddanych przeszczepowi).

#### Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu Pro 2017 opisano 25 zgonów na koniec badania, przy czym 14 z nich było związanych z chorobą. Według informacji podanych z publikacji Pro 2012 najczęstszymi (>20%) działaniami niepożądanymi były: obwodowa neuropatia czuciowa (41%), mdłości (40%), zmęczenie (38%), gorączka (34%), biegunka, wysypka, zaparcia oraz neutropenia. Działaniami niepożądanymi w stopniu 3 lub wyższym doświadczyło 60% pacjentów, najczęściej były to neutropenia, trombocytopenia, obwodowa neuropatia czuciowa oraz anemia. Działania niepożądane były przyczyną przerwania leczenia u 14 pacjentów (w tym 6 z powodu neuropatii obwodowej). W badaniach Broccoli 2017 i Gandolfi 2016 najczęstszą toksycznością występującą u pacjentów w stopniu 3 i 4 była neuropatia obwodowa.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została pozytywnie oceniona przez EMA na etapie rejestracji w ramach wskazania „leczenie dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (sALCL)”, które obejmuje wnioskowane wskazanie. Wydaje się, że może być ona szczególnie korzystna w subpopulacji pacjentów z ekspresją ALK+.

#### Konkurencyjność cenowa

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. produkt leczniczy Adectris (brentuksymab vedotin) jest aktualnie refundowany w Polsce w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

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

Wpływ na wydatki płatnika jest w chwili obecnej trudny do jednoznacznego określenia, ze względu na brak dostępnych oszacowań dotyczących populacji docelowej. W Agencji trwają prace nad pełną oceną dotyczącą objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuximabum vedotinum, proszek

do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. proszku; kod EAN: 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Brentuksymab Vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C 84)”.

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

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne, identyfikacja alternatywnej interwencji, która mogłaby stanowić aktywne leczenie w warunkach polskich nie była możliwa. Wobec powyższego jako prawdopodobny komparator przyjęto BSC. Nie zidentyfikowano również leków generycznych.

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.38.2019 „Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ (ICD-10: C84.5) u pacjenta z przeciwwskazaniami do allogenicznego przeszczepu komórek macierzystych”.  
Data ukończenia: 17 maja 2019 r.