



## Rekomendacja nr 91/2019

z dnia 18 października 2019 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach 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) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T).

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne (AETHERA), porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin (BV) z placebo (PLC), wśród dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z obecnością co najmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po przeszczepie. Badanie to wykazało, że stosowanie BV vs PLC wiązało się z istotnym statystycznie wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji. W ocenie badacza dla okresu obserwacji wynoszącym 5 lat, mediana przeżycia wolnego od progresji dla grupy BV nie została osiągnięta, w grupie PLC wynosiła 15,8 msc. Po 5 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 59%, a w grupie PLC 41%. Mediana przeżycia całkowitego w badaniu AETHERA w momencie przeprowadzenia analizy nie została osiągnięta w obu ramionach badania. Wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D wskazują, że leczenie BV nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów w porównaniu z placebo. Należy mieć jednak na uwadze, że

Zgodnie z przeprowadzoną analizą opłacalności wnioskowana technologia



Jednocześnie ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 40 miesięcy – ok. 3,3 lat), konieczna była ekstrapolacja wyników zdrowotnych.

W ramach najnowszych wytycznych klinicznych brentuksymab vedotin jest zalecany do zastosowania jako terapia podtrzymująca po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu chłoniaka Hodgkina.

Wszystkie rekomendacje refundacyjne wydane po zarejestrowaniu wnioskowanego wskazania były pozytywne. Zwracano w nich głównie uwagę, na skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymab vedotin.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1, fiol. Proszku, EAN: 5909991004545, dla którego wnioskowana cena zbytu netto wynosi [REDACTED]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Chłoniak Hodgkina (dawniej: ziarnica złośliwa) jest nowotworem układu chłonnego wywodzącym się z komórek linii B, charakteryzującym się występowaniem nieprawidłowych komórek Hodgkina oraz komórek Reed i Sternberga, otoczonych komórkami odczynowymi zrębu tkankowego mikrośrodowiska. Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych z tendencją do szerzenia się początkowo przez ciągłość na inne węzły chłonne, a w bardziej zaawansowanych stadiach drogą naczyń krwionośnych.

Progresja lub nawrót choroby są silnie skorelowane z obecnością i liczbą obecnych czynników ryzyka progresji, które są obecne w momencie rozpoznania choroby lub na dalszych jej etapach. Są to np.: pierwotnie oporny na leczenie chłoniak Hodgkina, nawrotowy chłoniak Hodgkina z remisją trwającą krócej niż 12 miesięcy, umiejscowienie pozawęzłowe w momencie stosowania terapii ratunkowej, obecność objawów nieswoistych choroby („objawów B”).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych, ekspertów klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej za komparator należy uznać brak aktywnego leczenia (obserwacja pacjenta).

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Adcetris substancja czynna leku brentuksymab vedotin (BV) jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin 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 MMAE. Wiązanie

MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Produkt leczniczy Adcetris jest wskazany do stosowania:

- u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarnicznym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*) CD30+ w IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD),
- w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT),
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+:
  - ✓ po ASCT lub
  - ✓ po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.
- w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL),
- w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórny T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

### **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.*

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) – AETHERA. Było to podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy porównujące skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin (BV) z placebo (PLC), wśród dorosłych pacjentów po autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych z obecnością co najmniej jednego czynnika zwiększającego ryzyko progresji po przeszczepie. Najdłuższa dostępna mediana okresu obserwacji wynosiła 60 miesięcy. Do badania włączono 329 pacjentów.

Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione wg narzędzia Cochrane Collaboration jako niskie dla wszystkich domen.

W ramach powyższego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- PFS – ang. *Progression free survival*, przeżycie wolne od progresji
- OS – ang. *Overall survival*, przeżycie całkowite

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *Hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNT – ang. *Number Needed to Treat*, oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans;
- RR – ang. *Risk ratio*, ryzyko względne.

Celem oceny jakości życia posłużono się Europejskim kwestionariuszem Euro-Quality of Life (EQ-5D). W pierwszej części kwestionariusz opisuje stan zdrowia według 5 kategorii obejmujących poruszanie się, zdolność samoopieki, zwykłe czynności (praca, nauka, obowiązki domowe, rodzina, wypoczynek), ból / dyskomfort oraz niepokój / przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Druga część kwestionariusza zawiera skalę wartościowania, na której pacjent zaznacza ogólną ocenę swojego zdrowia w skali VAS (wizualna skala analogowa). Ocena jest dokonywana w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia). Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

#### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania AETHERA stosowanie BV vs PLC wiązało się z istotnym statystycznie (podano wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji):

- Wydłużeniem PFS:
  - w ocenie niezależnej komisji dla okresu obserwacji wynoszącym 3 lata – mediana nie została podana dla obu ramion, HR=0,58 (95% CI: 0,41; 0,82). Po 2 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 63%, a w grupie PLC 51%.
  - w ocenie badacza dla okresu obserwacji wynoszącym 5 lat – mediana dla grupy BV nie została osiągnięta, w grupie PLC wynosiła 15,8 msc, HR=0,52 (95% CI: 0,38; 0,72). Po 5 latach od randomizacji w grupie BV estymowany odsetek pacjentów bez progresji choroby wyniósł 59%, a w grupie PLC 41%.
- wydłużeniem czasu do pierwszej z kolejnych terapii dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 2,5 roku – mediana dla grupy BV nie została osiągnięta, w grupie PLC wynosiła 20,9 msc, HR=0,45 (95% CI: 0,32; 0,64);
- wydłużeniem czasu do drugiej z kolejnych terapii lub zgonu dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat – mediana dla obydwu grup nie została osiągnięta, HR=0,66 (95% CI: 0,47; 0,92);
- niższym o 41% ryzykiem otrzymania kolejnej terapii dla okresu obserwacji wynoszącego 5 lat – RR=0,59 (95% CI: 0,46; 0,77), a NNT=5 (95% CI: 4; 9).

Mediana przeżycia całkowitego w badaniu AETHERA w momencie przeprowadzenia analizy (data odcięcia: 18.08.2014 r.) nie została osiągnięta w obu ramionach badania. Autorzy publikacji zaznaczyli, że kolejna analiza przeżycia całkowitego nie jest planowana do 2020 roku. Podkreślić jednak należy, że na uzyskane wyniki mają wpływ terapie stosowane po wystąpieniu nawrotu choroby Hodgkina. Przeważająca większość pacjentów z grupy PLC po progresji choroby Hodgkina stosowała terapię BV.

W jednej z publikacji do badania AETHERA przedstawiono wyniki oceny jakości życia przeprowadzonej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D, które wskazują, że leczenie BV nie wpływa negatywnie na jakość życia pacjentów w porównaniu do placebo. Wyniki oceny w populacji ITT pomiędzy grupami BV i PLC nie przekroczyły minimalnej istotnej klinicznie różnicy (wynoszącej 0,08) w żadnym

z analizowanych okresów, w tym także na koniec badania (24 miesięcy), oprócz oceny przeprowadzonej w 15 miesiącu od momentu randomizacji. Analiza szczegółowych skali włączonych do kwestionariusza EQ-5D nie wykazała znaczących różnic pomiędzy ramionami badania w żadnej ze skali (sprawność fizyczna, ból/dyskomfort, troska o siebie, codzienna aktywność, lęk/depresja). Średnia różnica dla wyników w skali wizualno-analogowej nie przekroczyła minimalnej istotnej klinicznie różnicy (8 pkt.) we wszystkich punktach czasowych oceny.

### *Bezpieczeństwo*

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC nie odnotowano znamienych statystycznie różnic odnośnie do ryzyka zgonu oraz poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych.

W grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotne statystycznie:

- wyższe o 10% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,10 (95% CI: 1,04; 1,17), a NNH=11 (95% CI: 7; 29);
- wyższe o 78% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem – RR=1,78 (95% CI: 1,51; 2,11), a NNH=2 (95% CI: 2; 3);
- wyższe o 75% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia – RR=1,75 (95% CI: 1,34; 2,27), a NNH=4 (95% CI: 2; 7);
- prawie trzynastokrotnie wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do redukcji dawki – RR=12,69 (95% CI: 4,70; 34,26), a NNH=3 (95% CI: 2; 4);
- wyższe o 96% ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem – RR=1,96 (95% CI: 1,20; 3,20), a NNH=8 (95% CI: 4; 26);
- prawie trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem – RR=2,60 (95% CI: 1,12; 6,02), a NNH=14 (95% CI: 7; 80).

Zaobserwowano również w grupie pacjentów otrzymujących BV w porównaniu z grupą PLC istotne statystycznie niższe o 26% ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych 1-2 stopnia – RR=0,74 (95% CI: 0,59; 0,92), a NNT=7 (95% CI: 4; 24).

Dodatkowo w ramach analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (ogółem) raportowanych u co najmniej 20% pacjentów w którejkolwiek z grup wykazano wyższe ryzyko wystąpienia w grupie BV vs PLC: obwodowej neuropatii czuciowej, neutropenii, obwodowej neuropatii ruchowej, nudności, biegunki.

W odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (o stopniu nasilenia 3 lub większym) raportowane u co najmniej 5% pacjentów w którejkolwiek z grup, wykazano wyższe ryzyko wystąpienia w grupie BV vs PLC: obwodowa neuropatia czuciowa, neutropenia, obwodowa neuropatia ruchowa.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Adcetris (ChPL Adcetris) działaniami występującymi bardzo często w monoterapii ( $\geq 1/10$ ) są:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie (stanowi zbiór zalecanych terminów) oraz zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zaburzenia krwi i układu chłonnego w postaci: neutropenia,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: obwodowa neuropatia czuciowa oraz obwodowa neuropatia ruchowa,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: kaszel oraz duszność,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: nudności, biegunka, wymioty, zaparcia oraz ból brzucha,

- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: wysypka (stanowi zbiór zalecanych terminów) oraz świąd,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów oraz ból mięśni,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, gorączka oraz reakcje związane z podaniem wlewu (stanowi zbiór zalecanych terminów),
- zaburzenia w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała.

Nie zidentyfikowano ostrzeżeń innych niż zawarte w ChPL Adcetris.

#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- nie odnaleziono badań odnoszących się do skuteczności praktycznej stosowania ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu,

- 

- kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego obejmują między innymi

Kryteria włączenia dla populacji z badania AETHERA włączonego do analizy wnioskodawcy są

#### 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.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 139 953 zł (3 x 46 651 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.*

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika oraz wspólnej (płatnik+pacjent) w dożywotnym horyzoncie czasowym. Z uwagi na znikome różnice w wynikach analizy ekonomicznej dla obu rozważanych perspektyw (wynikające z uwzględnienia kosztów BSC po ASCT oraz leczenia zdarzeń niepożądanych

związanych z zastosowaniem porównanych opcji terapeutycznych, w przypadku których dochodzi do współpłacenia pacjentów za leki) przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy NFZ.

W analizie wnioskodawcy uwzględnione zostały bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty BV i jego podania, diagnostyki, monitorowania i kwalifikacji do PL,
- koszty związane z obserwacją pacjentów (koszty leków i monitorowania terapii),
- koszty leczenia po nawrocie po ASCT (koszty terapii BV, NIVO, chemioterapii z/bez radioterapią, procedury alloSCT),
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Oszacowany ICUR wynosił:

- [redacted] – bez uwzględnienia RSS;
- [redacted] – z uwzględnieniem RSS.

W przyjętym horyzoncie czasowym, wartość ceny zbytu netto dla opakowania BV, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania BV zamiast komparatora jest równy progowi, wynosi [redacted]

Zgodnie z wynikami analizy probabilistycznej [redacted]

W żadnym ze scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości przy uwzględnieniu RSS nie dochodzi do zmiany wniosku o opłacalności technologii ocenianej względem komparatora w porównaniu ze scenariuszem podstawowym.

Najwyższy wzrost wartości ICUR ( [redacted]

Natomiast najwyższy spadek wartości [redacted]

### Ograniczenia

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników miały wpływ następujące aspekty:

- brak długoterminowych danych dotyczących stosowania wnioskowanej technologii (najdłuższy okres obserwacji to 40 miesięcy – ok. 3,3 lat), co wymusza konieczność ekstrapolacji wyników zdrowotnych. Analizując wpływ stóp dyskontowych na wyniki zdrowotne, można zauważyć ich duży wpływ, co sugeruje, że znaczna część inkrementalnego efektu zdrowotnego generowana jest w okresie, dla którego brak jest danych klinicznych (bazowanie na estymacji danych), co ogranicza wiarygodność uzyskanych wyników.
- Brak jest jakichkolwiek danych dla populacji pediatrycznej. W analizie ekonomicznej wykorzystano dane dostępne dla populacji dorosłych [redacted]
- W badaniu SG035-0003 nie odnaleziono informacji dotyczących danych wejściowych u pacjentów z nawrotem po przebyciu ASCT w zakresie masy ciała ([redacted]) i powierzchni ciała ([redacted]).



**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. z 2019 r., poz. 784 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.*

W rozpatrywanym przypadku nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, gdyż przedstawiono randomizowane badanie dowodzące wyższości wnioskowanej technologii nad aktualną praktyką.

**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.*

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawcy przeprowadzono oszacowania z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy (NFZ + pacjent), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na niewielkie różnice w wynikach dla tych rozważanych perspektyw przedstawiono wyłącznie wyniki analizy z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy gdzie populacja



W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty BV,
- koszty BSC,
- koszty podania leków,
- koszty kwalifikacji do programu lekowego i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty związane z leczeniem po wystąpieniu nawrotu lub progresji po ASCT.

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W analizie wpływu na budżet uwzględniono dane kliniczne i kosztowe wykorzystane w ramach analizy ekonomicznej, w związku z czym ograniczenia analizy ekonomicznej i klinicznej są także ograniczeniami niniejszej analizy.
- Nie odnaleziono odpowiednich danych epidemiologicznych pozwalających określić wartość odsetka pacjentów z podwyższonym ryzykiem progresji lub nawrotu po przeprowadzeniu ASCT wśród pacjentów z HL, u których wykonano tę procedurę. Wartość tego parametru wyznaczono na podstawie wyników badania opierającego się na analizie danych dla 58 pacjentów. Wyniki badania są zgodne z opiniami ekspertów klinicznych.
- W analizie podstawowej przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla BV w ocenianym wskazaniu rozpowszechnienie terapii tym lekiem w populacji docelowej będzie kształtować się na poziomie [redacted] BV jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną stosowaną w populacji pacjentów z HL po przebytym ASCT, którzy mają zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, zalecaną przez najnowsze wytyczne NCCN 2018 oraz ESMO 2018. W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, [redacted]

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

### Uwagi do programu lekowego

- [redacted]

Warto więc rozważyć dostosowanie wnioskowanej populacji do zapisów w ChPL i badania rejestracyjnego.

## Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródła oszczędności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wynikać mają:

1. Z obniżenia wysokości limitu finansowania w następujących grupach limitowych:

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

W związku z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leków oryginalnych [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] oraz wygaśnięciem wyłączności rynkowej [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do wnioskowanego wskazania:

- American Society for Blood and Marrow Transplantation / Center for International Blood and Marrow Transplant Research / European Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT/ CIBMTR / EBMT) z 2019 roku,
- National Comprehensive Cancer Network z 2019 roku (NCCN 2019),
- European Society for Medical Oncology z 2018 roku (ESMO 2018);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK 2013).

W wytycznych światowych ASBMT/CIBMTR/EMBT z 2019 roku wskazano, że rekomendowana jest terapia podtrzymująca / konsolidacyjna po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych brentuksymabem vedotin, wśród pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina wcześniej nieprzyjmujących brentuksymabu vedotin, z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka nawrotu / progresji choroby z badania AETHERA. Wskazano również, że brentuksymabu vedotin nie jest

rekomendowany jako terapia podtrzymująca / konsolidacyjna wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych, jeżeli wcześniej stwierdzono oporność na brentuksymab vedotin.

W wytycznych amerykańskich NCCN z 2019 roku wskazano, że brentuksymab vedotin wskazany jest do zastosowania jako terapia podtrzymująca po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych w przypadku wysokiego ryzyka nawrotu choroby w wybranych przypadkach po terapii nawrotowego chłoniaka Hodgkina.

W wytycznych europejskich ESMO z 2018 roku wskazano, że brentuksymab vedotin jest rekomendowany do zastosowania jako leczenie konsolidacyjne po chemioterapii oraz autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka. W wytycznych wskazano czynniki ryzyka nawrotu choroby takie jak: oporność na pierwszą linię leczenia, nawrót do 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia oraz zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.

W wytycznych polskich PTOK z 2013 roku nie odniesiono się do zastosowania leczenia konsolidacyjnego wśród pacjentów po autologicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych ze zwiększonym ryzykiem progresji / nawrotu chłoniaka Hodgkina. Jednakże wytyczne te zostały wydane zanim wnioskowane wskazanie zostało zarejestrowane (24.06.2016 r.)

Odnaleziono 5 aktualnych rekomendacji refundacyjnych, w których oceniano lek Adcetris we wskazaniach tożsamy lub zbliżonych do wnioskowanego:

- 4 pozytywne:
  - The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018;
  - Haute Autorité De Santé (HAS) 2017;
  - The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2016;
  - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) 2018;
- 1 negatywną – National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2014.

Dodatkowo odnaleziono informacje Scottish Medicines Consortium (SMC) z 2018, że nie wydano rekomendacji ze względu na brak złożonego wniosku w tym wskazaniu.

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę, że BV jest bardziej skutecznym i mniej toksycznym leczeniem w porównaniu do chemioterapii. W rekomendacji negatywnej wskazano, że nie ma bezpośrednich dowodów, że BV ma wyższy odsetek przeżycia lub bardziej poprawia jakość życia w porównaniu do obecnego standardu opieki oraz że terapia BV nie jest kosztowo-efektywna. Należy mieć jednak na uwadze, że wytyczna została wydana w 2014 roku, tj. przed datą zarejestrowania wnioskowanego wskazania (24.06.2016 r.).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Adcetris jest finansowany ze środków publicznych w 19 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Dania, Estonia, Finlandia, Grecja, Holandia, Irlandia, Islandia, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Włochy. W tym w 6 państwach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Chorwacja, Estonia, Grecja, Portugalia, Słowacja, Węgry. We wszystkich przypadkach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W żadnym przypadku nie wskazano warunków / ograniczeń refundacji. W 9 krajach stosowane są instrumenty podziału ryzyka.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 30.07.2019 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.166.2019.13.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach 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. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) 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 93/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”
2. Raport nr OT.4331.14.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”