



Rekomendacja nr 92/2023

z dnia 25 sierpnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin)

**w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego
chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”**

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” **pod warunkiem** [redacted]

Uzasadnienie rekomendacji

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) względem schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w populacji wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

Na podstawie wyników analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 odnotowano, że w ww. subpopulacji, stosowanie A+AVD w porównaniu z ABVD wpływa na wydłużenie czasu do progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie (I-rzędowy punkt końcowy, mPFS, HR = 0,71 [95% CI: 0,53; 0,96], p=0,0023). Zaznacza się jednak niepewność wnioskowania, z uwagi na fakt, że badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, a randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy wykazała, że oceniana technologia jest [redacted]. Należy jednak zwrócić uwagę na ograniczenia oszacowań wynikające z niepewności korzyści klinicznych leku oraz nieuwzględnienia wszystkich komparatorów. Wzięto pod uwagę również, że prognozowany [redacted] wydatków związany z finansowaniem produktu Adcetris (brentuksymab vedotin) z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu RSS wynosi ok.: [redacted]

Część z odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia oceniany schemat leczenia wśród preferowanych opcji, obok ABVD i BEACOPPesc, w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w stadiach zaawansowanych choroby (NCCN 2023, wytyczne eksperckie 2020/2022).

Produkt leczniczy Adcetris uzyskał pozytywną warunkową rekomendację refundacyjną wydaną przez CADTH w 2020 r., w której wskazano na konieczność poprawy efektywności kosztowej. Z kolei francuska Agencja HAS w 2020 r. negatywnie opiniowała lek, z uwagi na ograniczenia badania ECHELON 1 i brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, w tym głównie niepewność wyników analizy klinicznej uzasadnione jest

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod EAN: 05909991004545; cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie w ramach programu lekowego, w istniejącej grupie limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin.

Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL, ang, Hodgkin Lymphoma, dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) to klonalny rozrost tzw. komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych.

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.: zakażenia wirusowe, promieniowanie jonizujące i immunosupresję.

HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Zachorowalność roczną szacuje się na 1,9/100 000 i jest nieco wyższa wśród mężczyzn niż kobiet (oprócz NSCHL), natomiast współczynnik umieralność wynosi 0,4/100 000. W Polsce odnotowuje się ~800-1000 nowych zachorowań rocznie.

Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. U 10% chorych we wczesnych i u 25–30% w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności na leczenie. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych za komparator dla wnioskowanej technologii uznano schemat chemioterapii ABVD: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna.

Wybór komparatorów dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną w Polsce, jednak nie uwzględnia wszystkich możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych.

Wśród opcji terapeutycznych wymienionych przez eksperta znalazły się również: schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%.

Opis wnioskowanego świadczenia

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. antibody drug conjugate, ADC) zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1).

Jest to lek przeciwnowotworowy stosowany w leczeniu osób dorosłych chorujących na określonego typu chłoniaki (chłoniak ziarniczny/chłoniak Hodgkina, układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek, skórny chłoniak T-komórkowy). Stosuje się go wtedy, gdy na powierzchni komórek nowotworowych występuje białko CD30 (komórki CD30+).

Wskazanie wnioskowane zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym 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.

Oceniono skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD: doksorubicyna (A), winblastyna (V) i dakarbazyna (D) względem schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Populacja docelowa obejmuje wcześniej nieleczonych pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania.

W ocenie analizy klinicznej uwzględniono badanie:

- ECHELON-1 – wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie III fazy dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu vedotyny (A) w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna).

Ocenę wiarygodności badania ECHELON-1 przeprowadzono z wykorzystaniem kryteriów skali opisowej Cochrane. W przypadku domeny zaślepienie uczestników badania oraz badaczy stwierdzono nieznane ryzyko popełnienia błędu, ze względu na otwarty projekt badania. Ponadto obniżono punktację ze uwagi na fakt, że nie wszystkie punkty końcowe zaplanowane w protokole raportowano w publikacjach.

W subpopulacji zgodnej z wnioskowaną, tj. wśród chorych z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby ocenie poddano następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite OS,
- progresja choroby PFS,
- zmodyfikowany PFS (mPFS),
- odpowiedź na leczenie wg kryteriów odpowiedzi dla chłoniaka złośliwego.

Włączono ponadto przegląd systematyczny Dalal 2020, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo różnych schematów chemioterapii, w tym brentuksymabem wedotyny w skojarzeniu z AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna), schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) i BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon). Populację stanowili nowozdiagnozowani dorośli pacjenci z chłoniakiem Hodgkina w zaawansowanym stadium HL (stadium III i IV).

Według oceny w skali AMSTAR 2 ww. przegląd charakteryzuje się umiarkowaną jakością.

Skuteczność

Wyniki w podgrupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby – badanie ECHELON-1

OS

Zarówno w grupie kontrolnej, jak i badanej nie osiągnięto mediany czasu przeżycia całkowitego (OS).

Stosowanie A+AVD w porównaniu z ABVD skutkowało IS niższym ryzykiem zgonu (mediana okresu obserwacji: 6 lat):

- HR = 0,48 [95% CI: 0,29; 0,80]; p=0,004.

PFS

W porównaniu A+AVD vs ABVD wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie zmniejszenia ryzyka progresji lub zgonu (PFS):

- HR = 0,71 (95% CI: 0,53; 0,96), p=0,0023 (mPFS w ocenie niezależnego ośrodka kontrolnego, mediana okresu obserwacji 2 lata);
- HR = 0,72 (95% CI: 0,53; 0,96); p=bd. (PFS w ocenie badacza, mediana okresu obserwacji 6 lat).

Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR).

Wyniki w podgrupie pacjentów w wieku ≥ 60 lat – badanie ECHELON-1

Nie wykazano IS różnic między grupami A+AVD i ABVD w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby.

Informacje dodatkowe

W badaniu Ichikawa 2020 (opis 3 przypadków) stosowanie schematu A+AVD pozwoliło na uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie u 3 pacjentek. U dwóch pacjentek rozwinęła się neuropatia obwodowa oraz toksyczność hematologiczna, które spowodowały konieczność zmniejszenia dawki brentuksymabu wedotyny.

W publikacjach Fujii 2021, He 2014, Hoshi 2021, Knox 2019, Perez 2023, Quintas 2023, Sekiguchi 2020 (opisy 7 przypadków). U 4 opisanych pacjentów po 6 cyklach A+AVD odnotowano odpowiedź na leczenie, w tym u jednego pacjenta odnotowano całkowitą remisję na podstawie badania PET oraz powtórnej biopsji szpiku kostnego. W jednym przypadku (Quintas 2023), zwrócono uwagę na rzadki przypadek nowo rozpoznanej cukrzycy miesiąc po rozpoczęciu terapii A+AVD, który wskazuje na konieczność uważnego monitorowania stężenia glukozy we krwi podczas rozpoczynania terapii brentuksymabem wedotyny, zwłaszcza u osób z czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca.

Bezpieczeństwo

Wyniki w podgrupie pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w IV stadium zaawansowania choroby – badanie ECHELON-1

Dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące, w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD odnotowano istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AEs ≥ 3 . stopnia, AEs związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również ≥ 3 . stopnia, ciężkich AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki. Natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było IS niższe w grupie A+AVD vs. ABVD.

W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia takich jak: zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna.

W przypadku subpopulacji pacjentów w IV stopniu zaawansowania w wieku ≥ 60 lat dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące odnotowano IS wyższe ryzyko wystąpienia AEs związanych z leczeniem ogółem, w tym również ≥ 3 . stopnia, a także ciężkich AEs związanych z leczeniem w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w ryzyku wystąpienia zgonu, AEs ogółem i 3. stopnia, ciężkich AEs, AEs prowadzących do przerwania leczenia, modyfikacji dawki, a także ryzyko wystąpienia neutropenii 3. i 4. stopnia.

ChPL

W badaniach dotyczących podawania produktu leczniczego ADCETRIS w terapii skojarzonej u 662 pacjentów z wcześniej nieleczonym zaawansowanym chłoniakiem ziarnicznym (C25003) i 223 pacjentów z wcześniej nieleczonym chłoniakiem z obwodowych limfocytów T CD30+ (PTCL) (SGN35-014) najczęściej obserwowano następujące działania niepożądane ($\geq 10\%$): zakażenia, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, zmęczenie, gorączka, łysienie, niedokrwistość, zmniejszenie masy ciała, zapalenie jamy ustnej, gorączka neutropeniczna, ból brzucha, zmniejszenie apetytu, bezsenność, ból kości, wysypka, kaszel, duszność, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, obwodowa neuropatia ruchowa, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy.

Ciężkie działania niepożądane wystąpiły u 34% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy ADCETRIS w terapii skojarzonej. Ciężkie działania niepożądane, które wystąpiły u $\geq 3\%$ pacjentów, obejmowały gorączkę neutropeniczną (15%), gorączkę (5%) oraz neutropenię (3%). Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 10% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, które spowodowały przerwanie leczenia u $\geq 2\%$ pacjentów, obejmowały obwodową neuropatię czuciową oraz neuropatię obwodową.

Ograniczenia

Badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania, ani wiek.

Brak jest szczegółowych danych dotyczących subpopulacji w IV stopniu zaawansowania (w zakresie m.in. wieku, średniej masy i powierzchni ciała, rodzaju kolejnych terapii zastosowanych u pacjentów po progresji i leczenia wspomagającego), dane o skuteczności w ocenianej grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania są ograniczone do wybranych punktów końcowych.

Nie przedstawiono porównania ze schematami: AVD i BEACOPP, które stanowią komparatory w zawężonej populacji w wieku <60 lat oraz ≥ 60 lat.

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 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).

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.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) w dożywotnym horyzoncie czasowym (70 lat), z perspektywy płatnika publicznego – Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Ocenianą interwencją, tj. terapię produktem leczniczym Adcetris (brentuksymab vedotin, A) w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD) porównano ze schematem, w którego skład wchodzi: doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna (ABVD).

W analizie uwzględniono m.in. następujące kategorie kosztów medycznych:

- koszty leków i ich podania;
- koszty monitorowania leczenia przed progresją;
- koszty związane z chemioterapią;
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych;
- koszty radioterapii;
- koszty kolejnych linii leczenia.

Inkrementalny wskaźnik użyteczności kosztów (ICUR) z perspektywy NFZ wyniósł odpowiednio:

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku (CZN),

Wyniki analizy probabilistycznej wykazały, że prawdopodobieństwo opłacalności terapii A+AVD w porównaniu z ABVD,

Ograniczenia

Przyjęcie 70-letniego horyzontu czasowego wiązało się z koniecznością ekstrapolacji wyników badań o znacznie krótszym okresie obserwacji.

Nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów (schemat AVD oraz schemat BEACOPP z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat).

Ponadto nie wszystkie dane wykorzystane w analizie [REDAKTOWANE]

Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono dodatkowych obliczeń własnych.

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 2023 r. poz. 826);

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 ocenie Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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 przeznaczania 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.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy zostały przedstawione w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

W analizie uwzględniono koszty tożsame z uwzględnionymi w analizie ekonomicznej.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej z perspektywy NFZ, uwzględniającej RSS wskazują, że objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) wiązać się będzie ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok.:

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy wrażliwości były spójne co do kierunku wnioskowania z wynikami analizy podstawowej.

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet wynikają z niepewności oszacowania populacji docelowej. [REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów (schemat AVD oraz schemat BEACOPP z zawężeniem do populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat).

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie wskazano.

Wymienione w programie lekowym B.77. „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” wskaźniki skuteczności terapii są wystarczające i nie wymagają modyfikacji.

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.

[REDACTED]

[REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Przedstawiono 8 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania wydanych przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2023);
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2018);
- British Society for Haematology (BSH 2022);

- Society for Immunotherapy of Cancer (SITC 2020);
- Pan London (2020);
- panel ekspertów, Szwajcaria (2022).
- Relecom - konsensus ekspertów (2020);

Wytyczne w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w stadiach zaawansowanych choroby rekomendują stosowanie schematów ABVD i alternatywnie BEACOPPesc u chorych do 60 r.ż. (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel ekspertów Szwajcaria 2022), a następnie zależnie od wyniku PET u chorych z negatywnym wynikiem badania po 2 cyklach ABVD zaleca się podanie kolejnych 4 cykli AVD (zalecenia Pan London 2020 i BSH 2020, według PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018 i panel ekspertów Szwajcaria 2022 zwłaszcza u starszych pacjentów). U chorych z dodatnim wynikiem PET2 zaleca się intensyfikację leczenia, podając dodatkowo kilka cykli BEACOPPesc (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018, Pan London 2020, BSH 2022).

PTOK 2020 wskazuje, że BEACOPPesc wykazuje przewagę nad ABVD w odniesieniu do OS chorych. Schemat BEACOPPesc nie powinien być jednak stosowany u pacjentów powyżej 60. roku życia ze względu na dużą toksyczność hematologiczną (PTOK 2020, NCCN 2023, ESMO 2018).

Według NCCN 2023, konsensusu Relecom 2020 i konsensusu Szwajcaria 2022 wśród preferowanych opcji obok ABVD i BEACOPPesc jest także brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD (stosowany wg NCCN 2023 ostrożnie u pacjentów w wieku >60 lat; przeciwwskazany u osób z neuropatią).

Według BSH 2022 możliwe jest zastąpienie bleomycyny w schemacie ABVD brentuksymabem wedotyny, jednak nie wskazano takiego postępowania jako preferowane.

W zaleceniach panelu ekspertów Szwajcaria 2022 wskazano także w leczeniu I linii zaawansowanego chłoniaka Hodgkina skojarzenie brentuksymabu wedotyny z ECADD (BrECADD) jako alternatywę dla BEACOPPesc z uwagi na jego toksyczność.

Wytyczne SITC 2020 jako zalecane schematy leczenia I linii wymieniają ABVD i brentuksymab wedotyny w skojarzeniu z AVD.

W przypadku pacjentów starszych (powyżej 60 r.ż.) wytyczne wskazują, że stosowanie ABVD (PTOK 2020, Pan London 2020) lub BEACOPP (PTOK 2020) wiąże się ze znaczną toksycznością i krótką medianą PFS, stąd zaleca się w ich przypadku rozważenie zastosowania według PTOK 2020 schematu PVAG (prednizon, winblastyna, adriamycyna, gemcytabina) lub według PTOK 2020 i Pan London 2020 schematu VEPEMB (winblastyna, cyklofosamid, prednizolon, prokarbazyna, etopozyd, mitoksantron) czy też CHIVPP (BSH 2022, Pan London 2020). Według innych zaleceń rekomendowane opcje leczenia w tej populacji to A(B)VD (NCCN 2023, ESMO 2018, Pan London 2020, BSH 2022), alternatywnie brentuksymab wedotyny z AVD (NCCN 2023, Panel ekspertów Szwajcaria 2022) lub brentuksymab wedotyny z dakarbazyną (NCCN 2023) albo schemat CHOP (NCCN 2023, BSH 2022) czy też ACOPP (BSH 2022).

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2020 i 1 negatywną: HAS 2020.

Uwzględniono również rekomendację dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Adcetris: G BA 2019 oraz ocenę dotyczącą prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia: IQWiG 2019.

Komisja CADTH 2020 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Adcetris pod warunkiem obniżenia ceny – wskazano konieczność poprawy efektywności kosztowej. Zwrócono uwagę na znaczącą poprawę w zakresie zmodyfikowanego czasu przeżycia bez progresji choroby (mPFS), podkreślono jednocześnie niepewność wyników badania ECHOLON 1 i jego ograniczenia. Ponadto komitet zwrócił uwagę

na znaczną, ale możliwą do kontrolowania toksyczność bez znaczącego uszczerbku dla jakości życia (QoL).

W negatywnej rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na ograniczenia badania ECHELON 1 oraz brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa. Uznano, że rzeczywista korzyść kliniczna preparatu Adcetris jest niewystarczająca w porównaniu z dostępnymi terapiami alternatywnymi.

W rekomendacji G BA zwrócono uwagę na brak dodatkowej korzyści ze stosowania schematu Adcetris +AVD. G BA w przeciwieństwie do CADTH podkreśliła niekorzystny wpływ na jakość życia pacjentów stosujących A+AVD ze względu na zdarzenia niepożądane.

Ponadto na stronach agencji HTA: SMC, NICE i AWMSG widnieje informacja o braku rekomendacji dla leku Adcetris ze względu na brak wniosku złożonego przez podmiot odpowiedzialny.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Adcertis (brentuksymab vedotin) jest finansowany [REDAKTOWANE]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.06.2023 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.514.2023.15.PRU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)” 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 2023 r. poz. 826), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 91/2021 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 91/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”
2. Raport nr OT.423.1.26.2023 Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”