

## Rekomendacja nr 46/2019

z dnia 10 czerwca 2019 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**

**w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin)**

**w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” **pod warunkiem** zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

### **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 pod warunkiem zaproponowania instrumentu dzielenia ryzyka obniżającego koszt stosowania wnioskowanej terapii.

Powyższe wnioskowanie odnajduje potwierdzenie w rekomendacjach refundacyjnych gdzie większość z nich pozytywnie odnosiła się do finansowania wnioskowanej technologii.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono 1 randomizowane badanie kliniczne (ALCANZA) porównujące Brentuksymab vedotin (BV) z terapią standardową obejmującą beksaroten (BX) lub metotreksat (MTX) w populacji z skórny chłoniak z komórek T (ziarniniak grzybiasty i pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T).

Zgodnie z uzyskanymi wynikami wnioskowana terapia wykazała statystycznie istotną przewagę względem komparatora w zakresie: odsetka długotrwałych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące, odsetka odpowiedzi na leczenie, czasu do następnego leczenia, przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia wolnego od zdarzeń.

Interpretując powyższe wyniki należy mieć na uwadze fakt, iż nie było dostępnych wyników dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz wyników dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej, tj. BX/MTX. Dlatego też, wnioskodawca przeprowadził analizę w podgrupach. Wskazuje ona, że rodzaj zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki dotyczące odsetka długotrwałych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące oraz przeżycia wolnego od progresji.

Przeprowadzona analiza ekonomiczna wykazała, [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Należy mieć na względzie, że podobnie jak wyniki analizy klinicznej tak i te charakteryzowały się pewnymi ograniczeniami. Między innymi w ramach przedstawionego modelu nie uwzględniono działań niepożądanych w postaci obwodowej neuropatii czuciowej oraz zmęczenia. Ponadto dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX / MTX (tzw. cross-over).

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego.

Mając na względzie powyższe, zasadnym wydaje się [REDAKTOWANE]

### **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 [REDAKTOWANE]

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek stosowany w ramach programu lekowego „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórniego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0 Brentuksymab vedotin. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Ziarniniak grzybiasty i pierwotny skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek zaliczane są do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T (CTCL – ang. *cutaneous T-cell lymphoma*), zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarnicznymi (chłoniakami nie-Hodgkina). Występuje głównie u ludzi w starszym wieku. Obraz histologiczny skóry chorobowo zmienionej w ziarniniaku grzybiastym przedstawia rozlane nacieki limfocytów T większych od prawidłowych, wnikańcych typowo do naskórka, z tworzeniem tzw. mikroropni Pautriera. Przebieg kliniczny cechuje obecność nieswoistych wykwitów skórnych, które w miarę postępu choroby mogą tworzyć bardziej rozlane nacieki i zmiany guzkowate, z powstającymi w ich obrębie owrzodzeniami. W obrazie histologicznym zaczynają wówczas dominować limfocyty T o większej atypii komórkowej i większych rozmiarach, które tracą stopniowo zdolność do naciekania struktur skórno-naskórkowych. Klinicznie przejawia się to uogólnieniem procesu chłoniakowego, w tym erythrodermią, powiększeniem węzłów chłonnych, powiększeniem wątroby i śledziony, zajęciem szpiku i krwi obwodowej. Karyotyp wykazuje często złożone zaburzenia, bez zmian typowych. Pierwotnie skórne T-komórkowe choroby limfoproliferacyjne CD30+ (do których należy pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek) występuje głównie u osób starszych, zwykle obejmuje skórę klatki piersiowej, twarzy i kończyn, gdzie tworzy nieswoiste wykwity skórne, nacieki i zmiany guzkowate, z mogącymi powstawać w nich owrzodzeniami.

Częstość występowania chłoniaków nie-Hodgkina w Polsce szacuje się na kilkanaście nowych przypadków zachorowań na 100 000 mieszkańców rocznie. Pierwszy szczyt zachorowań przypada na 2. i 3. dekadę życia, a drugi na 6. i 7. dekadę życia. Większość chłoniaków nie-Hodgkina to rozrosty limfocytów B (86%), rzadziej limfocytów T (12%) i komórek NK (2%).

Ziarniniak grzybiasty i jego wariant białaczkowy (zespół Sezary'ego) należą do najczęściej występujących podtypów pierwotnych chłoniaków skórnych – heterogennej i rzadko spotykanej grupy chorób rozrostowych układu chłonnego. Ich częstość występowania szacuje się na 2% wszystkich chłoniaków, z czego 75% wywodzi się z komórek T. Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T CD30+ występuje rzadko (stanowi 0,9-9,0 proc. wszystkich chłoniaków skóry).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.04.2019 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 38), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- w ramach programu lekowego we wskazaniu ICD10 C84.0: beksaroten;
- w ramach chemioterapii we wskazaniu ICD10 C84.5 (inne i nieokreślone chłoniaki T): bendamustyna;
- w ramach chemioterapii we wskazaniach ICD10: C84.0 oraz C84.5: bleomycyna, karboplatyna, chlorambucyl, cisplatyna, kładrybina, cyklofosfamid, cytarabina, cytarabina depocyste, dakarbazyna, doksorubicyna, niepegylowana doksorubicyna liposomalna, epirubicyna, etopozyd, fludarabina, gemcytabina, ifosfamid, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, melfalan, merkaptopuryna, metotreksat, pegaspargaza, tiotepa, tioguanina, winkrystyna, pleryksafor, mitoksantron.

Wnioskodawca jako technologie alternatywne dla produktu leczniczego Adcetris we wnioskowanym wskazaniach wskazał beksaroten, jako główny komparator w MF, a także metotreksat jako główny komparator w pcALCL oraz dodatkowy w MF. Biorąc pod uwagę zalecenia wytycznych klinicznych oraz dostępność technologii medycznych finansowanych ze środków publicznych, wybór komparatorów można uznać za zasadny.

### **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.*

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne (RCT – ang. *randomized clinical trial*) (ALCANZA) porównujące BV z terapią standardową obejmującą beksaroten (BX) lub metotreksat (MTX) w populacji z CTCL (MF i pcALCL). Mediana obserwacji w publikacji pełnotekstowej wynosiła 22,9 mies. natomiast w abstrakcie konferencyjnym Horowitz 2017 dostępne były wyniki dla mediany okresu 33,9 mies. Do badania włączono 128 pacjentów. Ryzyko błędu systematycznego zostało ocenione wg Cochrane jako niskie dla wszystkich domen.

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk;
- MD – ang. *Mean difference*, różnica średnich;
- OR – ang. *Odds ratio*, iloraz szans.

W ramach wymienionego badania oceniano następujące punkty końcowe:

- długotrwała odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako obiektywna ogólna odpowiedź trwająca od pierwszego do ostatniego pomiaru, w którym uzyskano odpowiedź trwającą co najmniej 4 miesiące (ang. *objective global response lasting  $\geq$ 4 months*, ORR4)
- odpowiedź na leczenie:

- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *overall response rate, ORR*);
- odpowiedź całkowita (ang. *complete response, CR*)
- skórna odpowiedź wg zmodyfikowanych kryteriów oceny stanu pacjenta (ang. *modified severity weighted assessment tool, mSWAT*),
- przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival, PFS*),
- czas wolny od zdarzeń (ang. *event free survival, EFS*),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. *duration of treatment, DoT*);
- czas do następnego leczenia (ang. *time to next treatment, TTNT*).

Celem oceny jakości życia posłużono się kwestionariuszami:

- Skindex-29 – Kwestionariusz składający się z 30 pytań obejmujący 3 skale: symptomy fizyczne, funkcjonowanie, emocje; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasem, często, cały czas; maksymalny wynik to 100 pkt., poprawę oznacza wynik malejący.
- FACT-G – Kwestionariusz składający się z 27 stwierdzeń obejmujący 4 podskale funkcjonowania (fizyczne, społeczne/rodzinne, emocjonalne, poznawcze), składające się na ogólny wynik; Ocena wg 5-stopniowej skali odpowiedzi: 0 (wcale) do 4 (bardzo mocno); maksymalny wynik to 100 pkt, poprawę oznacza wynik rosnący.

#### Skuteczność

Zgodnie z wynikami badania stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX wiązało się ze statystycznie istotnymi:

- MF i pcALCL łącznie:
  - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR4:
    - 4,5 krotnie w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – RR=4,50 (95% CI: 2,27; 8,91), a NNT=3 (95% CI: 2; 4);
    - prawie 8-krotnie w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji 33,9 msc – RR=7,80 (95% CI: 3,29; 18,51), a NNT=2 (95% CI: 2; 3);
  - wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR:
    - 10-krotnie w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – RR=10,00 (95% CI: 1,32; 75,85), a NNT=8 (95% CI: 5; 22);
    - 25-krotnie w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji 33,9 msc – RR=25,00 (95% CI: 1,51; 413,47), a NNT=6 (95% CI: 4; 12);
  - ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – RR=3,31 (95% CI: 1,98; 5,53), a NNT=3 (95% CI: 2; 4);
  - prawie trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PR w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – RR=2,75 (95% CI: 1,75; 4,83), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
  - niższym o 77% ryzykiem PD w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – RR=0,23 (95% CI: 0,09; 0,56), a NNT=4 (95% CI: 3; 8);
  - wydłużeniem TTNT w ocenie badacza:
    - o 8,8 msc przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,9 msc – 14,3 msc vs 5,5 msc, a HR=0,236 (95% CI: 0,145; 0,383);

- o 8,1 msc przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 33,9 msc – 14,2 msc vs 6,1 msc, a HR=0,335 (95% CI: 0,218; 0,515);
- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia wolnego od zdarzeń:
  - o 13,2 msc w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – 16,7 msc vs 3,5 msc, a HR=0,270 (95% CI: 0,169; 0,430);
  - o 12,1 msc w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji 33,9 msc – 15,7 msc vs 3,6 msc, a HR=0,373 (95% CI: 0,245; 0,569);
- wydłużeniem EFS o 7,1 msc w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc – 9,4 msc vs 2,3 msc, a HR=0,285 (95% CI: 0,189; 0,429);
- średnią maksymalną zmianą względem wartości początkowej wyników kwestionariusza Skindex-29 dla domen:
  - Skala objawowa przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 msc – MD=-18,9 (95% CI: -26,6; -11,2);
  - Wynik ogólny przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 msc – MD=-13,88 (95% CI: -22,95; -4,81);
- ryzykiem zaprzestania terapii:
  - Ogółem – ryzyko było niższe o 44% – RR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,81), a NNT=4 (95% CI: 3; 6);
  - Z powodu zdarzeń niepożądanych – ryzyko było ponad trzykrotnie wyższe – RR=3,35 (95% CI: 1,31; 8,54), a NNH=5 (95% CI: 3; 17)
  - Z powodu progresji choroby – ryzyko było niższe o 68% – RR=0,32 (95% CI: 0,19; 0,54), a NNT=3 (95% CI: 2; 4);
- MF w ocenie niezależnej komisji:
  - prawie pięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR4 – RR=4,90 (95% CI: 2,04; 11,78), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
  - prawie czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR – RR=3,96 (95% CI: 2,03; 7,71), a NNT=3 (95% CI: 2; 4);
  - ponad trzykrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PR – RR=3,32 (95% CI: 1,67; 6,58), a NNT=3 (95% CI: 2; 5);
  - wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby o 12,4 msc – 15,9 msc vs 3,5 msc, a HR=0,273 (95% CI: 0,164; 0,455);
- pcALCL w ocenie niezależnej komisji:
  - prawie czterokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR4 – RR=3,75 (95% CI: 1,31; 10,73), a NNT=2 (95% CI: 2; 4);
  - ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR – RR=2,25 (95% CI: 1,04; 4,86), a NNT=3 (95% CI: 2; 11);
  - wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby o 22,2 msc – 27,5 msc vs 5,3 msc, a HR=0,252 (95% CI: 0,081; 0,790);
- skórna odpowiedź na leczenie wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza:
  - ponad dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR – RR=2,47 (95% CI: 1,65; 3,71), a NNT=3 (95% CI: 2; 4);

- siedemnastokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania CR – RR=17,00 (95% CI: 2,33; 123,97), a NNT=4 (95% CI: 3; 8);
- prawie dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania PR – RR=1,67 (95% CI: 1,04; 2,67), a NNT=6 (95% CI: 3; 44);
- redukcja wskaźnika mSWAT:
  - MF:
    - Ponad dziewięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania redukcji wskaźnika mSWAT o 100% – RR=9,19 (95% CI: 1,21; 69,76), a NNT=6 (95% CI: 4; 21);
    - Prawie dwukrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania redukcji wskaźnika mSWAT o  $\geq 50\%$  – RR=1,89 (95% CI: 1,30; 2,74), a NNT=3 (95% CI: 2; 6);
  - pcALCL:
    - Ponad dziewięciokrotnie wyższym prawdopodobieństwem uzyskania redukcji wskaźnika mSWAT o 100% – RR=9,38 (95% CI: 1,36; 64,66), a NNT=2 (95% CI: 2; 4).

Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy BV vs BX/MTX w zakresie:

- MF i pcALCL łącznie:
  - uzyskania SD w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 msc
- pcALCL:
  - uzyskania CR;
  - uzyskania PR.
- skórna odpowiedź na leczenie wg kryteriów mSWAT w ocenie badacza:
  - uzyskania PD;
- DoR;
- DoR (skórna);
- wyników kwestionariusza Skindex-29 w ramach skali objwowej przy medianie obserwacji wynoszącej 33,9 msc
- wyników kwestionariusza FACT-G w ogólnej ocenie jakości życia

W odniesieniu do uzyskania CR u pacjentów z MF wartość RR nie była istotna statystycznie, natomiast wartość NNT była i wynosiła 10 (95% CI: 6; 87).

Podobnie było w przypadku redukcji wskaźnika mSWAT o  $\geq 50\%$ , gdzie wartość RR nie była istotna statystycznie natomiast NNT była i wynosiła 2 (95% CI: 2; 43).

W ramach badania ALCANZA dla ORR4 oraz PFS przeprowadzono analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na podtyp CTCL i stosowane terapie w ramieniu BX/MTX, a więc w subpopulacjach odpowiadających populacji docelowej. W wyniku przeprowadzonych analiz nie stwierdzono interakcji pomiędzy podgrupami. Dla każdej z podgrup wynik był istotny statystycznie.

#### *Bezpieczeństwo*

W zakresie bezpieczeństwa wykazano, że stosowanie BV w porównaniu z BX/MTX wiązało się ze statystycznie istotnym:

- wyższym o 22% ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem – RR=1,22 (95% CI: 1,01; 1,47), a NNH=6 (95% CI: 3; 72)
- ponad trzykrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia – RR=3,01 (95% CI: 1,17; 7,71), a NNH=6 (95% CI: 3; 26).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla:

- zdarzeń niepożądanych ogółem;
- zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia;
- zdarzeń niepożądanych  $\geq 3$ . stopnia związanych z leczeniem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem;
- ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem;
- Zgonów ogółem;
- Zgonów w trakcie leczenia.

#### *Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie*

Zgodnie z ChPL do bardzo często występujących ( $\geq 1/10$ ) działań niepożądanych zalicza się: zakażenia i zarażenia pasożytnicze w postaci: zakażenie 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 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, reakcje związane z podaniem wlewu; badania diagnostyczne w postaci: zmniejszenie masy ciała.

W wyniku przeszukania nie zidentyfikowano komunikatów na stronach URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), EMA (European Medicines Agency), MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency).

Agencja FDA (Food and Drug Administration) wydała komunikat (FDA 2012) dotyczący ryzyka wystąpienia postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii podczas leczenia Adcetrisem. Ze względu na ciężkość schorzenia, które jest rzadkie ale może prowadzić do zgonu, wprowadzono nowe ostrzeżenie na ulotce pacjenta. Dodatkowo komunikat informuje o przeciwwskazaniu do stosowania BV w skojarzeniu z bleomycyną z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia toksyczności płucnej (ostrzeżenie wprowadzono do ulotki pacjenta). W komunikacie FDA 2014 w ramach określenia potrzeby podjęcia działań regulacyjnych w związku z potencjalnym ryzykiem działania hepatotoksycznego BV, agencja FDA informuje o ujęciu w zapisach ulotki pacjenta/ChPL hepatotoksyczności będąc w trakcie oceny tego problemu.

#### *Ograniczenia*

Na niepewność przedstawionych powyżej wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy, odnaleziono tylko jedno badanie RCT,
- Jak zaznaczono w dokumencie NICE 2019, użyty w badaniu kwestionariusz SKINDEX-29 służący do oceny jakości życia pacjentów ze schorzeniami skórnymi nie ujmuje w pełni obrazu wszystkich objawów skórnych i fizjologicznych u chorych z CTCL.
- Brak wyników dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX oraz brak wyników dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX, aczkolwiek przeprowadzona analiza w podgrupach wskazuje, że rodzaj



zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki ORR4 i PFS – uzyskane wartości p dla interakcji wskazują, że zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.

- Nie zidentyfikowano badań odnoszących się do skuteczności praktycznej ocenianej technologii.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

W ramach propozycji instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS) [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### **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 wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy przy uwzględnieniu współpłacenia za leki, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego w dożywotnim (42 lat) horyzoncie czasowym. W związku z minimalnymi kosztami ponoszonymi przez pacjenta w trakcie leczenia uznano, że perspektywa ta jest równoważna perspektywie wspólnej NFZ i pacjenta.

W analizie uwzględniono następujące rodzaje kosztów bezpośrednich medycznych:

- leków;
- podanie leków;
- kwalifikacji i monitorowania;
- leczenia działania niepożądanego;
- leczenia kolejnych linii;
- opieki terminalnej.

Zgodnie z powyższymi założeniami oszacowany przez wnioskodawcę inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) wyniósł:

[Redacted content]

[REDACTED]

### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W ramach przedstawionego modelu nie uwzględniono działań niepożądanych obwodowej neuropatii czuciowej oraz zmęczenia. Działania te występowały w ramieniu BV w badaniu ALCANZA z 5% częstotliwością w st. 3, a wnioskodawca założył wyodrębnienie działań stopnia 3.-4. Raportowanych u przynajmniej 5% pacjentów w którymkolwiek z ramion.
- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, nie dysponowano wynikami dla podgrupy pacjentów z pcALCL leczonej MTX ani dla podgrupy pacjentów z MF leczonej BX oraz leczonej MTX. W badaniu dostępne są wyniki dla całej grupy kontrolnej tj. BX/MTX. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX w populacji łącznej badania (MF i pcALCL) zachowana jest również dla subpopulacji MF i pcALCL (dane dla ORR4 i PFS), a rodzaj zastosowanego leczenia nie ma wpływu na uzyskiwane wyniki. Zdaniem wnioskodawcy zasadne jest wnioskowanie dla ww. podgrup w oparciu o wyniki dla całej populacji włączonej do badania ALCANZA.
- Ze względu na konstrukcję badania ALCANZA, tj. brak stratyfikacji ze względu na stosowaną terapię w ramieniu komparatora (BX, MTX), w analizie uwzględniono łączne dane dla BX i MTX w zakresie PFS, ToT i TTST. Niemniej jednak wyniki analizy klinicznej wskazują, że przewaga BV nad BX/MTX zachowana jest również dla porównania z BX i MTX traktowanymi oddzielnie (dane dla ORR4 i PFS). W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wspomniane dane oddzielnie dla BX i MTX. Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki dla porównania BV vs BX/MTX (komparator łączny).
- Dane dotyczące OS z badania ALCANZA są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię BV w przypadku niepowodzenia terapii BX / MTX (tzw. *cross-over*). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ALCANZA uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W wyniku przeszukania systematycznego dotyczącego użyteczności nie odnaleziono dodatkowych danych możliwych do implementacji w modelu, w związku z czym nie było możliwe przeprowadzenie analizy wrażliwości w oparciu o zewnętrzne źródła danych.

Niemniej jednak jakość życia oceniano w badaniu ALCANZA z wykorzystaniem kwestionariuszy EQ-5D i Skindex-29, a autorzy modelu ekonomicznego przeprowadzili analizę tych danych, celem wyznaczenia modelu regresji umożliwiającego estymowanie użyteczności stanów zdrowia na potrzeby analizy ekonomicznej. W analizie podstawowej uwzględniono estymowane wartości użyteczności, a dodatkowo przeprowadzono analizę wrażliwości w oparciu o dostępne zestawy użyteczności wyznaczone na podstawie danych z badania ALCANZA (dane estymowane / obserwowane w badaniu, dane łącznie / oddzielnie dla BX i MTX).

**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 refundowanym komparatorem.

**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.*

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3 letnim horyzoncie czasowym. Ze względu na brak współpłacenia pacjentów za ocenianą technologię medyczną perspektywa wspólna (NFZ + świadczeniobiorca) jest tożsama z perspektywą NFZ. Oszacowana przez wnioskodawcę populacja pacjentów stosujących wnioskowaną interwencję wynosiłaby:



W modelu uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty leczenia kolejnej linii (po progresji choroby),
- koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z wynikami analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych na proponowanych zasadach towarzyszyć będzie wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego o:



#### Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- Ograniczenia analizy ekonomicznej, w związku z wykorzystaniem danych z tej analizy i przyjęciem analogicznych założeń w zakresie modelowania kosztów, są również ograniczeniami niniejszej analizy.
- Oszacowania liczebności populacji docelowej obarczone są niepewnością ze względu na wykorzystanie danych dotyczących odsetka pacjentów po niepowodzeniu leczenia systemowego oraz odsetka pacjentów z CD30+ wśród pacjentów z MF, których wartości zostały ustalone na podstawie opinii ekspertów. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie.
- W oszacowaniach liczby nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do programu lekowego (PL) dla BV uwzględniono dane KRN dotyczące liczby diagnozowanych pacjentów z CTCL z lat 2020-2022. W rzeczywistości nowi pacjenci będą pacjentami zdiagnozowanymi w latach wcześniejszych (i zgodnie z danymi KRN ich liczba byłaby mniejsza niż w latach 2020-2022), co nie zostało uwzględnione ze względu na brak odpowiednich danych dotyczących przesunięcia czasowego (diagnoza choroby -> moment spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV). Nie uwzględniono również śmiertelności w okresie od diagnozy do momentu spełnienia kryteriów włączenia do PL dla BV. W efekcie uwzględniona w analizie liczba nowych pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do PL dla BV może być przeszacowana, co jest założeniem konserwatywnym.
- Tempo napływu pacjentów, którzy potencjalnie będą spełniać kryteria kwalifikacji do PL dla BV już w chwili wdrożenia PL, przyjęto na podstawie założeń arbitralnych. Przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie.

## Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Podobnie jak Rada Przejrzystości Prezes Agencji uważa za zasadne dołączenie wnioskowanego programu do już istniejącego programu B.77 „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)” obejmującym leczenie brentuksymabem.

### 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),

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej wskazują, że przedstawione rozwiązanie wygeneruje oszczędności wystarczające na pokrycie wydatków wynikających z objęcia refundacją leku Adcetris we wnioskowanych wskazaniach.

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

Odnaleziono 8 wytycznych klinicznych:

- Stanowisko polskiej grupy ekspertów 2018,
- Polskie Towarzystwo Dermatologiczne (PTD) 2017,
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013,
- Sekcja Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków 2010,
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019,
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2018,
- British Association of Dermatologists (BSD) 2018;
- Alberta Health Services (AHS) 2018.

We wszystkich odnalezionych wytycznych odniesiono się do zarówno do ziarniniaka grzybiastego, jak i pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

#### *Ziarniniak grzybiasty*

W wytycznych Grupy polskich ekspertów z 2018 roku wskazano, że we wczesnych stadiach zaawansowania ziarniniaka grzybiastego (stopień zaawansowania IB-IIA) po leczeniu miejscowym,

fototerapii i terapii interferon / metotreksat zasadne jest rozważenie wdrożenia brentuksymabu vedotin alternatywnie do beksarotenu. W stadium ziarniniaka grzybiastego IIB i wyższym leczenie brentuksymabem vedotin powinno się preferować w stosunku do terapii beksarotenem lub metotreksatem ze względu na wyższą skuteczność brentuksymabu vedotin.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku, wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku oraz Rekomendacji Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 roku, nie wymieniono brentuksymabu vedotin jako możliwego do zastosowania w ziarniniaku grzybiastym.

W wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku wskazano terapie uogólnione, które są preferowane w leczeniu ziarniniaka grzybiastego i wśród nich znalazł się brentuksymab vedotin.

W wytycznych europejskich *European Society for Medical Oncology* z 2018 roku wskazano, że w II linii leczenia ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IIB rekomenduje się, m.in. brentuksymab vedotin.

W wytycznych brytyjskich *British Association of Dermatologists* z 2018 roku wskazano, że brentuksymab jest skuteczną metodą na nawrotowego ziarniniaka grzybiastego w stadium zaawansowania IB i wyższym, w przypadku ekspresji CD30.

W wytycznych kanadyjskich *Alberta Health Services* z 2018 roku wskazano, że w zaawansowanym stadium ziarniniaka grzybiastego możliwe jest do zastosowania m.in. brentuksymabu. Podano, że wykazuje skuteczność na wszystkich poziomach ekspresji CD30, jednak odpowiedź jest znacząco mniejsza w przypadku ekspresji CD30 mniejszej niż 30%.

#### *Pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek*

W wytycznych Grupy polskich ekspertów z 2018 roku wskazano, że u chorych na pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek należy rozważyć brentuksymab vedotin po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego z 2017 roku wskazano, że w II linii leczenia możliwe są do zastosowania m.in. przeciwciała monoklonalne anty-CD30 (wskazano brentuksymab vedotin).

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku wskazano, że w rzadkich przypadkach, w których dochodzi do wtórnego zajęcia narządów wewnętrznych, zaleca się chemioterapię. Można również rozważyć m.in. przeciwciała monoklonalne anty-CD30 (wskazano brentuksymab vedotin).

W Rekomendacji Sekcji Chłoniaków Skóry Polskiej Grupy Badawczej Chłoniaków z 2010 roku, nie wymieniono brentuksymabu vedotin jako możliwego do zastosowania w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek.

W wytycznych amerykańskich *National Comprehensive Cancer Network* z 2019 roku wskazano zastosowanie m.in. brentuksymabu vedotin wymieniono zarówno w przypadku leczenia pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek (pojedyncze lub zogniskowane zmiany / zmiany wieloogniskowe), jak i skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych.

W wytycznych europejskich *European Society for Medical Oncology* z 2018 roku wskazano, że po niepowodzeniu leczenia I linii rekomenduje się zastosowanie brentuksymabu vedotin.

W wytycznych brytyjskich *British Association of Dermatologists* z 2018 roku wśród możliwych do zastosowania terapii w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek wymieniono m.in. brentuksymab vedotin. Wskazano również, że chemioterapia kombinowana lub brentuksymab

vedotin mogą być odpowiednie dla pacjentów ze zmianami rozprzestrzensionymi na skórze lub u pacjentów z progresją pozaskórną.

W wytycznych kanadyjskich *Alberta Health Services* z 2018 roku wśród możliwych do zastosowania terapii w pierwotnie skórnym chłoniaku anaplastycznym z dużych komórek w II i III linii leczenia wymieniono m.in. brentuksymab vedotin.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 3 pozytywne:
  - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019;
  - Haute Autorité de Santé (HAS) 2019;
  - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2018;
- 1 negatywną ze względów formalnych:
  - Scottish Medicines Consortium (SMC) 2018.

Dodatkowo odnaleziono informację opublikowaną przez Der Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA 2018) o zatwierdzonym zakresie stosowania BV w leczeniu dorosłych pacjentów z CTCL CD30+ po co najmniej jednym wcześniejszym leczeniu ogólnoustrojowym z 2018 roku.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę oceniania technologia jest aktualnie finansowana w 28 krajach UE i EFTA (we wszystkich, w których jest dostępny): Austria, Belgia, Bułgaria, Chorwacja, Cypr, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Islandia, Liechtenstein, Litwa, Luksemburg, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy). W tym w 8 krajach o zbliżonym do Polski PKB *per capita*: Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry. W 11 krajach są stosowane instrumenty dzielenia ryzyka.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 21.03.2019 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4600.3452.2018.14.AP), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”, 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 48/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego „Brentiksymab Vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 48/2019 z dnia 10 czerwca 2019 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego „Brentiksymab Vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)”
2. Raport nr OT.4331.11.2019. Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórnego chłoniaka T-komórkowego (ICD-10: C84)” Analiza weryfikacyjna