



**Opinia nr 109/2019**  
**z dnia 13 grudnia 2019 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak**  
**grzybiasty (ICD-10: C84.0), w ramach ratunkowego dostępu do**  
**technologii lekowych**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych pod warunkiem wykazania ekspresji antygenu CD30.

#### **Uzasadnienie opinii**

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe oraz wytyczne kliniczne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0).

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 ze skórny chłoniakiem 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.

Odnalezione wytyczne kliniczne potwierdzają zasadność stosowania wnioskowanej interwencji.

Powyższe wnioskowanie jest zgodne z pozytywną Rekomendacją 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 skórno-łuszczykowego T-komórkowego (ICD-10: C84)”.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia (MZ) dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Ziarniniak grzybiasty należy do pierwotnych chłoniaków skóry z komórek T, zaliczanych do nowotworów z dojrzałych komórek T, będących chłoniakami nieziarniczymi (chłoniakami nie-Hodgkina). 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.

Ziarniniak grzybiasty należy do chłoniaków o wieloletnim przebiegu, a całkowite wyleczenie rzadko jest możliwe. Rokowanie zależy od fazy choroby, odmiany, rozległości zmian na skórze oraz zajęcia węzłów chłonnych i/lub narządów wewnętrznych. U chorych w ograniczonym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany zajmują < 10% powierzchni skóry, 10 lat przeżywa 97–98%. W uogólnionym stadium rumieniowo-naciekowym, w którym zmiany obejmują > 10% powierzchni skóry, 10-letnie przeżycie osiąga około 83% chorych. Natomiast tylko 42% chorych w stadium guzowatym i 20% chorych z narządową postacią MF przeżywa 10 lat. Transformacja ziarniniaka grzybiastego (MF – ang. *mycosis fungoides*) do chłoniaka agresywnego wiąże się z pogorszeniem rokowania, a średni czas przeżycia chorych od momentu transformacji wynosi 11–36 miesięcy.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Spośród substancji wymienionych przez NCCN 2019 jako preferowane terapie systemowe część nie jest zarejestrowana przez EMA (romidepsin, pralatreksat – odmowa rejestracji; worinostat – wniosek wycofany; interferon gamma – brak rejestracji), a część niezalecana przez najnowsze polskie wytyczne (gemcytabina, liposomalna dokrorubicyna, interferon alfa). Produkt leczniczy Poteligeo (mogamulizumab) został zarejestrowany przez EMA w listopadzie 2018 roku w leczeniu dorosłych pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym lub zespołem Sézary’ego, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię ogólnoustrojową. Należy zauważyć, że mogalizumab nie jest zalecany przez NCCN w końcowym stadium zaawansowania choroby (w ramach populacji zgodnej z wnioskiem). Ponadto NCCN zaznacza, że substancje zostały wymienione alfabetycznie, a optymalna terapia często dobierana jest indywidualnie na podstawie symptomów, drogi podania, toksyczności i celów leczenia. Mając na uwadze powyższe jedynie Poteligeo można uznać za ewentualny komparator.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

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 skórnym 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 i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Do analizy klinicznej 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 miesiąca 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:

- wyższym prawdopodobieństwem uzyskania ORR4:
  - 4,5 krotnie w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 mies. – 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 mies. – 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 mies. – 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 mies. – 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 mies. – 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 mies. – 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 mies. – RR=0,23 (95% CI: 0,09; 0,56), a NNT=4 (95% CI: 3; 8);
- wydłużeniem TTNT w ocenie badacza:
  - o 8,8 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 22,9 mies. – 14,3 vs 5,5 miesiąca, a HR=0,236 (95% CI: 0,145; 0,383);
  - o 8,1 miesiąca przy medianie okresu obserwacji wynoszącej 33,9 mies. – 14,2 vs 6,1 miesiąca, a HR=0,335 (95% CI: 0,218; 0,515);

- wydłużeniem przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia wolnego od zdarzeń:
  - o 13,2 miesiąca w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 mies. – 16,7 vs 3,5 miesiąc, a HR=0,270 (95% CI: 0,169; 0,430);
  - o 12,1 miesiąca w ocenie badacza dla mediany okresu obserwacji 33,9 mies. – 15,7 vs 3,6 miesiąca, a HR=0,373 (95% CI: 0,245; 0,569);
- wydłużeniem EFS o 7,1 miesiąca w ocenie niezależnej komisji dla mediany okresu obserwacji 22,9 mies. – 9,4 vs 2,3 miesiąca, 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 mies. – MD=-18,9 (95% CI: -26,6; -11,2);
  - Wynik ogólny przy medianie obserwacji wynoszącej 22,9 mies. – 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);

### 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.

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.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Zgodnie z informacją na stronie EMA u pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym (CTCL) zaobserwowano klinicznie znaczącą korzyść w porównaniu z leczeniem beksarotenenem lub metotreksatem. EMA zauważyła ponadto, że ogólny profil bezpieczeństwa Adcetris był do zaakceptowania, biorąc pod uwagę poważne warunki, w których jest stosowany. Dlatego EMA uznała, że korzyści płynące ze stosowania Adcetris przewyższają ryzyko i zaleciła jego dopuszczenie do stosowania w Unii Europejskiej.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Skuteczność mogamulizumabu w leczeniu pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym (MF) lub zespołem Sézary'ego (SS) określono w wielośrodkowym, otwartym badaniu III fazy (0761-010) z udziałem 372 dorosłych pacjentów randomizowanych 1:1 do leczenia mogamulizumabem lub worinostatem. Średni okres ekspozycji na mogamulizumab wynosił 5,6 miesiący (zakres: <1 do 45,3 miesiący).

W 6, 12, 18 i 24 miesiącu po rozpoczęciu leczenia według randomizacji, odsetek pacjentów żyjących bez progresji choroby był wyższy w grupie stosującej mogamulizumab (odpowiednio 55,3%, 38,3%, 28,0% i 14,1%) w porównaniu z grupą stosującą worinostat (odpowiednio 28,8%, 15,3%, 7,2% i 7,2%). Średni PFS wyniósł w grupie mogamulizumabu 7,70 miesiący (95% CI: 5,67; 10,33) i w grupie worinostatu 3,10 miesiący (95% CI: 2,87; 4,07), przy czym hazard względny wyniósł 0,53 (95% CI: 0,41; 0,69). Ogólnie, średni czas wolny od progresji choroby u pacjentów z chorobą w stadium IB/II leczonych mogamulizumabem wyniósł 4,7 miesiąca w porównaniu z 3,9 miesiąca u pacjentów leczonych worinostatem.

W grupie leczonej mogamulizumabem potwierdzono 8 przypadków całkowitej odpowiedzi (całkowite ustąpienie choroby we wszystkich zajętych chorobą miejscach) natomiast żadnego w grupie leczonej worinostatem: 4 z tych 8 pacjentów było wstępnie zrandomizowanych do grupy leczonej mogamulizumabem, a 4 pozostałych pacjentów zmieniło leczenie na mogamulizumab w trakcie badania. U 41 ze 136 pacjentów, którzy zmienili leczenie (30,1%) uzyskano częściową lub całkowitą odpowiedź na leczenie mogamulizumabem.

U pacjentów z chorobą w stadium IB/II leczonych mogamulizumabem całkowity odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 17,6% w porównaniu do 8,3% u pacjentów leczonych worinostatem, a odsetki odpowiedzi na poziomie miejsc zajętych chorobą (krew, skóra, węzły chłonne) były większe niż u pacjentów leczonych worinostatem.

U pacjentów otrzymujących produkt Poteligeo występowała wysypka polekowa (polekowe wykwity skórne), która czasami była ciężka i (lub) poważna. Większość dermatologicznych reakcji związanych z leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, przy czym wysypka polekowa stopnia  $\geq 3$  występowała u 4,3% pacjentów.

Reakcje związane z infuzją obserwowano u 33% pacjentów leczonych produktem Poteligeo. Większość reakcji związanych z infuzją i podanym leczeniem to reakcje stopnia 1 lub 2, które wystąpiły w trakcie lub w krótkim czasie po pierwszej infuzji. Ciężkie reakcje (stopnia 3) wystąpiły u 4% pacjentów.

Częstość występowania reakcji związanych z infuzją była największa po podaniu pierwszej infuzji (28,8% pacjentów) i zmniejszała się do  $\leq 3,8\%$  po dwóch infuzjach lub po większej liczbie infuzji.

Infuzje były przerywane u około 6% pacjentów, z czego większość przerwanych infuzji (około 90%) wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia mogamulizumabem. Mniej niż 1% pacjentów leczonych w badaniu 0761-010 zaprzestał leczenia z powodu reakcji związanych z infuzją.

Bezpieczeństwo po podaniu ostatniej dawki Z 320 pacjentów, którzy otrzymali mogamulizumab w badaniu 0761-010, u 21 (6,6%) pacjentów wystąpiła co najmniej jedna ciężka reakcja niepożądana, która pojawiła się w ciągu 90 dni od daty podania ostatniej dawki.

Spośród tych zgłoszeń, ciężkie reakcje niepożądane, które wystąpiły u więcej niż jednego pacjenta uwzględniono w następujących grupach układowo-narządowych: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (7 [2,2%] pacjentów), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5 [1,6%] pacjentów), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4 [1,3%] pacjentów), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (3 [0,9%] pacjentów), zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (2 [0,6%] pacjentów) oraz urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (2 [0,6%] pacjentów). We wszystkich pozostałych grupach układowo-narządowych zgłaszane ciężkie reakcje niepożądane dotyczyły pojedynczych pacjentów (0,3%).

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze złożonym wnioskiem koszt trzech miesięcy terapii lekiem Adcetris (20 fiolek à 50 mg, dawkowanie 200 mg co trzy tygodnie, łącznie 5 podań) wyniesie ██████████ zł brutto.

Na podstawie aktualnej listy refundacyjnej można oszacować, że koszt wnioskowanej terapii dla NFZ, tj. 20 fiolek à 50 mg, wynosi 275 108,40 zł. Powyższe oszacowanie nie uwzględnia ewentualnych RSS.

Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 701 218,90 zł. Należy jednak mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA, a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

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

Populację docelową zaczerpnięto z wniosku refundacyjnego dotyczącego leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego „Brentuksymab vedotin w leczeniu skórno-łuszczykowego (ICD-10: C84)”. W ramach niniejszej analizy przyjęto, że liczba pacjentów będzie równa prognozowanej liczbie pacjentów z ziarniniakiem grzybiastym w pierwszym roku analizy wpływu na budżet wnioskodawcy, tj. 38. Zgodnie z zapisami ChPL Adcentris liczbę podań leku ograniczono do 16.

Koszty 3-miesięcznej terapii lekiem Adcetris dla 38 pacjentów z perspektywy NFZ, oszacowane na podstawie złożonego wniosku wynoszą ██████████. Te same koszty oszacowane na podstawie listy refundacyjnej wynoszą 10,45 mln zł. Koszt 3-miesięcznej terapii lekiem Poteligeo (mogamulizumab) wynosi 26,65 mln zł. Te same koszty w horyzoncie rocznym wynoszą odpowiednio ██████████, 33,45 mln zł i 82,90 mln zł. Powyższe oszacowania nie uwzględniają ewentualnych RSS. Należy mieć na uwadze, że w obliczeniach wykorzystano dane nt. kosztów leku w USA a rzeczywisty koszt leku w Polsce może się znacząco różnić.

### **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.

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 znalazły się: brentuksymab vedotin, beksaroten, fotoforeza pozaustrojowa, interferon, metotreksat, mogamulizumab, romidepsin, worinostat, gemcytabina, liposomalna doksorubicyna, pralatreksat.

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, gemcytabinę, liposomalną doksorubicynę, chemioterapię kombinowaną.

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%. Oprócz tego wymieniono: beksaroten, interferon alfa, worinostat, romidepsin, metotreksat, alemtuzumab, gemcytabina.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia: 13.11.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.6221.2019.3.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0), na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 398/2019 z dnia 9 grudnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) oraz raportu nr OT.422.102.2019 Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu ziarniniak grzybiasty (ICD-10: C84.0) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych