



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Opracowanie dotyczące oceny zasadności
wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie
programu lekowego: „Leczenie opornych
i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+
(C81 Choroba Hodgkina;
C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”**

Opracowanie nr: OT.4320.6.2020

Data ukończenia: 27 lutego 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2018 poz. 1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma Sp. z o.o.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
HL	chłoniak Hodgkina (Hodgkin Lymphoma)
KK	Konsultant Krajowy
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499 z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o opracowaniu	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Zakres oceny – proponowana zmiana w zapisach programu lekowego	6
3. Opinie ekspertów	8
4. Wpływ na wydatki płatnika publicznego	9
4.1. Dane wejściowe	9
4.2. Wyniki	9
5. Podsumowanie	10
6. Piśmiennictwo	11

1. Podstawowe informacje o opracowaniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR) 12.02.2020
i znak pisma zlecającego PLR.4504.170.2020.AP(1)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

„Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

Typ zlecenia: art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia):

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniane technologie medyczne:

Tabela 1. Technologia medyczna refundowane w ramach ocenianego programu lekowego zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. MZ z 2020 r., poz. 11)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny
Brentuksymab vedotin			
Adcetris, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.	05909991004545	Takeda Pharma A/S Dybendal Alle 10 2630 Taastrup Dania

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.02.2020 r., znak PLR.4504.170.2020.AP(1) (data wpływu do AOTMiT: 12.02.2020 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji przygotowanie opinii oceniającej zasadność wprowadzenia zmian w dotychczasowym opisie programu lekowego B.77. „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Zgodnie ze zleceniem, opinia powinna zawierać odniesienie się do zmiany obciążenia budżetu płatnika publicznego na realizację tego programu lekowego po wprowadzeniu modyfikacji. W załączeniu do zlecenia przekazane zostało pismo Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii pani prof. dr hab. n. med. Ewy Lech-Marańdy wraz z przesłaną proponowaną treścią programu lekowego oraz aktualnie obowiązująca treść programu lekowego. Dnia 18.02.2020 r. pismem znak OT.4320.6.2020.EL.4 Agencja wystąpiła do Ministra Zdrowia z prośbą o przesunięcie terminu realizacji zlecenia. W dniu 24.02.2020 r. pismem znak PLR.4504.170.2020.MN(2) z dnia 23.02.2020 r. wpłynęła do Agencji zgodna MZ na przedłużeniu terminu realizacji zlecenia.

W ramach opracowania przedstawiono opinie ekspertów na temat zasadności wprowadzenia proponowanej zmiany, opinii na temat pokrywania się populacji (populacja z proponowanej zmiany vs populacja z AWA dla leku Adcetris oceniana w Agencji w 2019 r.) oraz dodatkowe obciążenie budżetu płatnika publicznego związane z wprowadzeniem proponowanej zmiany.

2.1. Zakres oceny – proponowana zmiana w zapisach programu lekowego

W poniższej tabeli przedstawiono wycinek aktualnie finansowanego programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (kolumna: Świadczeniobiorcy) z fragmentem wyróżnionym podkreśleniem oraz pogrubioną czcionką, przedstawiającym proponowaną zmianę (dodanie treści w punkcie 1.2 Określenie czasu leczenia w programie).

Tabela 2. Obecnie refundowana wersja programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T) – kolumna Świadczeniobiorcy – wraz z proponowaną zmianą

Obowiązująca treść	Komentarz
ŚWIADCZENIOBIORCY	
<p>1. Leczenie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+ (HL) lub układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek CD30+ (sALCL) przy wykorzystaniu substancji czynnej brentuksymab vedotin</p> <p>1.1 Kryteria kwalifikacji</p> <p>Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Nawrotowy lub oporny na leczenie HL <ol style="list-style-type: none"> a) po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplantation</i>, ASCT) lub b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia; 2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30; 3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG; 4) Nieobecność przeciwskazań do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej. <p>Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem</p>	<p>W opinii analityków Agencji oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie hematologii prof. dr hab. n. med. Ewy Lech-Marańdy na której wniosek MZ zlecił Agencji przygotowanie niniejszego opracowania, wprowadzenie proponowanej zmiany nie wpłynie na wielkość populacji kwalifikowanej do programu lekowego B.77.</p> <p>Zmiana ta wpłynie natomiast na wydłużenie czasu leczenia brentuksymabem vedotin osób z chłoniakiem Hodgkina (zakwalifikowanych do programu lekowego z jego nawrotową lub oporną na leczenie postacią, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia), którzy zgodnie z aktualnym brzmieniem programu lekowego B.77., są z niego wykluczani ze względu na to, że w trakcie leczenia brentuksymabem vedotin przeszli autologiczne przeszczepienie komórek macierzystych szpiku. Wnioskuje się aby pacjenci Ci mogli dopełnić leczenie do 16 cykli, czyli do liczby cykli dostępnej w ramach programu lekowego B.77.</p> <p>Dodatkowo, należy zwrócić uwagę, że w październiku 2019 roku została opublikowana AWA dotycząca zmian w dotychczasowym programie lekowym B.77. – dodanie do kryteriów kwalifikacji dla chłoniaka Hodgkina kolejnego punktu (AWA nr OT.4331.43.2019):</p> <div style="background-color: black; height: 15px; width: 100%;"></div>

<p>anaplastycznym z dużych komórek spełniający poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Nawrotowy lub oporny na leczenie sALCL;2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD30;3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej. <p>1.2 Określenie czasu leczenia w programie</p> <p>Czas leczenia w programie określa lekarz na podstawie kryteriów włączenia i kryteriów zakończenia udziału w programie.</p> <p><u>U chorych kwalifikowanych do programu wg kryterium 1.1.1.b. i odpowiadających na leczenie brentuksymabem vedotin wykonanie ASCT nie wyklucza kontynuacji leczenia brentuksymabem vedotin do sumarycznej liczby 16 cykli.</u></p> <p>1.3. Kryteria wyłączenia z udziału w programie dla HL lub sALCL:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na brentuksymab vedotin lub którykolwiek ze składników preparatu;2) Toksyczność według WHO powyżej 3;3) Progresja choroby podczas leczenia (wg kryteriów zawartych w kol. 3 ust. 4), nie wcześniej niż po dwóch cyklach leczenia;4) Brak częściowej odpowiedzi po ośmiu cyklach leczenia;5) Podanie szesnastu cykli leczenia;6) Ciąża.	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>Opisywany wniosek refundacyjny uzyskał pozytywną opinię Rady Przejrzystości oraz pozytywną Rekomendację Prezesa AOTMiT (SRP nr 93/2019 z dn. 14.10.2019 oraz RP nr 91/2019 z dn. 18.10.2019). Do tej pory zmiany te nie zostały uwzględnione w refundowanej treści programu lekowego B.77.</p> <p>Według analityków Agencji nie jest do końca jasne, czy obie populacje nie pokrywają się w pewnym zakresie (aktualnie oceniana w niniejszym opracowaniu oraz populacja ze wspomnianej AWA dot. leku Adcetris). Dodatkowo, KK wnoszący o zmianę powołuje się na publikację <i>Moskowitz 2018</i> opisującą wyniki badania AETHERA do którego włączani byli pacjenci po autologicznym przeszczepieniu szpiku kostnego z wysokim ryzykiem nawrotu choroby (badanie AETHERA było podstawą AKL w opisanej powyżej AWA z 2019 roku). W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej, która pozwalałaby na jednoznaczne rozstrzygnięcie tej kwestii.</p>
--	--

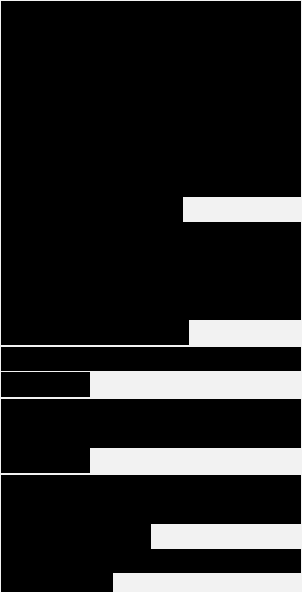
3. Opinie ekspertów

W toku prac nad opracowaniem wystąpiono z prośbą o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedź od 3 z nich.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Szczegóły zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące zmiany w treści programu lekowego B.77.

	Prof. dr hab. Ewa Lech-Marańda Konsultant Krajowy w dz. hematologii	Dr hab. n. med. Małgorzata Krawczyk-Kuliś Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii (woj. śląskie)	Dr n. med. Małgorzata Całbecka Konsultant Wojewódzki w dz. hematologii (woj. kujawsko-pomorskie)
<p>Własne stanowisko w sprawie zasadności wprowadzenia proponowanej zmiany do programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+, tzn. dodanie do punktu 1.2 Określenie czasu leczenia w programie zapisu: „U chorych kwalifikowanych do programu wg kryterium 1.1.1.b. i odpowiadających na leczenie brentuksymabem vedotin wykonanie ASCT nie wyklucza kontynuacji leczenia brentuksymabem vedotin do sumarycznej liczby 16 cykli”.</p>	<p>Brak wypełnionego formularza – opinia przesłana jako treść wiadomości e-mail: „Moje pismo do Ministra Zdrowia (...) w sprawie wprowadzenia modyfikacji w kryterium dotyczącym czasu leczenia w programie</p>	<p>„(...) uważam za zasadne”.</p>	
<p>Proszę wskazać czy, a jeśli tak, to jaki odsetek osób ze wspomnianej grupy pacjentów (pkt. 2), kwalifikowałby się do ponownego włączenia do programu lekowego B.77., gdyby w kryteriach włączenia do programu istniał niezależnie dodatkowy punkt:</p> 	<p>lekowym „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (B.77)” było podyktowane wątpliwościami środowiska hematologów odnośnie braku w programie jednoznacznego zapisu nt. możliwości kontynuacji leczenia brentuksymabem u chorych po wykonaniu autologicznej transplantacji szpiku. Zasadność stosowania brentuksymabu vedotin u chorych po ASCT została wykazana w długoterminowych wynikach badania AETHERA (Moskowitz CH et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. Blood. 2018 Dec 20;132(25):2639-2642)”.</p>	<p>„Liczba pacjentów w programie lekowym B.77. nie zmieni się. Może się zwiększyć liczba cykli podań brentuksymabu vedotin o liczbę podań tego leku po autologicznej transplantacji szpiku, co będzie zależne od liczby cykli wcześniej stosowanego leczenia jak i wystąpienia przeciwwskazań do kontynuowania leczenia brentuksymabem vedotin. Nie można określić odsetka pacjentów poddawanych autologicznemu przeszczepieniu szpiku spełniających jedno z wyżej wymienionych czynników ryzyka, gdyż szczegółowe dane o kryteriach, według których kwalifikowano pacjentów do autologicznego przeszczepienia szpiku nie są gromadzone”.</p>	<p>Brak wypełnionego formularza – opinia przesłana jako treść wiadomości e-mail: „(...) zmiana w programie jak najbardziej zasadna jako, że ASCT nie jest kolejną linią leczenia, a jedynie postępowaniem konsolidującym remisję. Kontynuowanie terapii brentuksymabem po ASCT do 16 cykli tę remisję ma za zadanie utwalić”.</p>

4. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

4.1. Dane wejściowe

Przyjęto, że do obliczenia dodatkowego wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z wprowadzeniem proponowanej zmiany, potrzebne są informacje takie jak:

- liczba pacjentów (z rozpoznaniem C81 Choroba Hodgkina) wykluczonych z programu lekowego B.77. Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+, w związku z przeprowadzeniem autologicznego przeszczepienia szpiku kostnego, w ciągu jednego roku (**P**),
- średnia liczba cykli leczenia jaką przeszli pacjenci opisani w pierwszym punkcie przed wykluczeniem z programu lekowego (**C**),
- średnia dawka (w mg) jaką otrzymywali pacjenci opisani w pierwszym punkcie na pojedynczy cykl leczenia (**D**),
- koszt 1 mg produktu leczniczego Adcetris (**K**).

Przyjęto, że dodatkowe roczne obciążenie budżetu płatnika publicznego będzie równe wartości otrzymanej zgodnie ze wzorem: $P \times (16-C) \times D \times K$.

W celu pozyskania powyższych danych skorzystano z bazy NFZ udostępnionej Agencji.

Uzyskano następujące informacje za rok 2018:

- **P** = 7 os.,
- **C** = 5,25 cyklu,
- **D** = 136,87 mg,
- **K** = 285,13 zł.

4.2. Wyniki

Oszacowany przez analityków Agencji wzrost obciążenia budżetu płatnika publicznego spowodowany wprowadzeniem modyfikacji w programie lekowym B.77. wynosi **2 936 682,77 zł rocznie**.

5. Podsumowanie

Oszacowany przez analityków Agencji wzrost obciążenia budżetu płatnika publicznego spowodowany wprowadzeniem modyfikacji w programie lekowym B.77. wynosi **2 936 682,77 zł rocznie**.

Nie jest do końca jasne, czy populacja z aktualnie rozpatrywanej zmiany nie pokrywa się w pewnym zakresie z populacją z AWA ocenianej w Agencji w 2019 roku.

6. Piśmiennictwo

- AWA nr OT.4331.43.2019** Analiza weryfikacyjna Agencji z dnia 04.10.2019 r. nr OT.4331.43.2019 dotycząca wniosku o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)“
- Moskowitz 2018** Moskowitz C.H. et al., Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse, *Blood*. 2018;132(25):2639-2642
- RP nr 91/2019** Rekomendacja nr 91/2019 z dnia 18 października 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)“
- SRP nr 93/2019** Stanowisko Rady Przejrzystości nr 93/2019 z dnia 14 października 2019 roku w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)“