

## Opinia nr 81/2020

z dnia 10 lipca 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC.

W ramach oceny efektywności klinicznej uwzględniono badanie randomizowane III fazy ECHELON-2 (Horwitz 2018), które było badaniem rejestracyjnym w FDA oraz badanie jednoramienne II fazy (Horwitz 2014).

W badaniu ECHELON-2 porównywano stosowanie A+CHP vs CHOP w całej grupie badanych pacjentów (wszystkie typy histologicznie łącznie) i oceniano wpływ na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji. We wskazaniu PTCL-NOS raportowano o 17% dłuższe PFS i o 17% niższe ryzyko zgonu w grupie A+CHP w porównaniu z CHOP, przy czym różnice nie były istotne statystycznie.

Odnosząc się do wyników badania ECHELON-2 należy zaznaczyć, że populacja zgodna z wnioskowaną stanowiła jedynie 16% populacji włączonej do badania. Ponadto dostępne dane nie miały wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić skuteczność leczenia w poszczególnych podtypach histologicznych chłoniaka. Należy również podkreślić, że populacja pacjentów oceniana w badaniu nie była uprzednio leczona, co jest niespójne z wnioskowanym wskazaniem (dotychczas stosowano inne leczenie). Powyższe kwestie stanowią ograniczenie wiarygodności wnioskowania i uniemożliwiają przełożenie wyników badania na wnioskowaną populację.

Zgodnie z wynikami badania jednoramiennego Horwitz 2014, stanowiącego dowód naukowy o niższym poziomie wiarygodności, 7 z 21 (33%) pacjentów z PTCL-NOS, osiągnęło obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), u 3 (14%) raportowano odpowiedź całkowitą, u 4 (19%) odpowiedź częściową, u 3 (14%) stabilną chorobą, natomiast progresję raportowano u ponad połowy (N=11; 52%) pacjentów.

Reasumując, głównym argumentem przemawiającym za niezasadnością finansowania, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) jest brak jednoznacznych dowodów naukowych na skuteczność tej terapii u pacjentów z ww. rozpoznaniem.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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**

Wskazanie określone w ocenianym wniosku dotyczy agresywnego chłoniaka z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4). Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 kod C84.4 odnosi się do rozpoznania „chłoniak z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowany”, tj. PTCL- NOS (*peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*). Określenie PTCL obejmuje zróżnicowaną grupę nowotworów utkania chłonnego zajmujących różne lokalizacje, a pod względem komórkowym – wywodzących się z komórek z dojrzałych komórek T, NK/T lub NK. W większości przypadków obecne są średnie do dużej wielkości komórki limfoidalne, aczkolwiek spotyka się też postacie z jednorodną populacją dużych komórek CD30+.

Kliniczna klasyfikacja w obrębie PTCL wyróżnia następujące formy: postacie węzłowe (wśród nich m. in. PTCL-NOS), postacie białaczkowe lub rozsiane, chłoniaki skórne oraz chłoniaki pozawęzłowe.

W Europie zachorowania na nowotwory z dojrzałych komórek T i NK występują z częstością 1,5–2 przypadków na 100 tys. rocznie. Mediana wieku zachorowania wynosi około 60 lat. Pośród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego ich częstość występowania nie przekracza 10% i bardzo różni się w poszczególnych regionach świata. W Europie i Ameryce Północnej 2/3 zachorowań w tej grupie stanowią T/NK-NHL, w tym: chłoniaki z obwodowych komórek T, bliżej nieokreślone (PTCL, NOS, *peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*), chłoniak z dużych komórek anaplastyczny (ALCL,

*anaplastic large cell lymphoma*), chłoniak z komórek T angioimmunoblastyczny (AITL, *angioimmunoblastic T-cell lymphoma*).

Rokowanie u chorych na T/NK-NHL zależy przede wszystkim od podtypu histopatologicznego, stopnia zaawansowania choroby i czynników rokowniczych. Analiza danych z rejestrów ITCP i BCCA wskazuje, że w podtypie ALCL z ekspresją białka kinazy chłoniaka anaplastycznego ALK (+) (ang. *anaplastic lymphoma kinase*) 5-letnie przeżycie bez progresji (PFS) wynosi około 60%, a przeżycie całkowite (OS) – 70%. Dla podtypów PTCL, NOS, AITL i ALCL ALK (–) odsetki 5-letnich PFS wynoszą odpowiednio: 20–30%, 13–18% i 28–36%, natomiast OS 30–35%, 32–36% i 34–49%. W przypadku występowania nie więcej niż jednego czynnika obciążającego rokowanie według IPI odsetki 5-letnich OS, zależnie od podtypu histopatologicznego, wynosiły 44–90%, a w przypadku wysokiego ryzyka (IPI > 2) nie przekraczały 33%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Odnalezione wytyczne wskazują jako preferowaną metodę leczenia w chłoniaku PTCL-NOS z CD30+ w zasadzie wyłącznie zastosowanie brentuksymabu vedotin. W przypadku pozostałych leków, takich jak belinostat, pralatreksat czy romidepsyna brak jest odniesienia do leczenia populacji z CD30+. Powyższe może być związane z faktem, że ww. leki to stosunkowo nowe cząsteczki, zatem brak jest dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania u pacjentów z CD30+.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) brak jest możliwości wskazania technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate*, ADC), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Adcetris wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina)

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).

Adcetris jest wskazany do stosowania 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).

Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym CD30+: 1. po ASCT lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

- Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

ADCETRIS w skojarzeniu z cyklofosfamidem, doksorubicyną i prednizonem (CHP) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL).

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym sALCL.

- Skórny chłoniak T-komórkowy

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów ze skórnym chłoniakiem T-komórkowym CD30+ (ang. cutaneous T-cell lymphoma, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Wskazania zarejestrowane przez EMA nie obejmują wskazania wnioskowanego, zatem stanowi ono wskazanie off-label. Niemniej warto zaznaczyć, że oceniany lek został zarejestrowany przez FDA w 2019 r. w terapii PTCL-NOS i dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono dwa badania dotyczące wnioskowanej technologii:

- ECHELON-2 (Horwitz 2018, NCT01777152) – badanie RCT III fazy (badanie rejestracyjne w FDA), podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe. W badaniu nie wskazano typu hipotezy. Mediana okresu obserwacji wynosiła 36,2 mies. Populacja badania obejmowała pacjentów z chłoniakiem z obwodowych komórek T CD30+ uprzednio nieleczonych. W badaniu porównywano stosowanie terapii A+CHP (brentuksymab vedotin, cyklofosfamid, doksorubicyna, prednizon, dożylne placebo jako winkrystyna) vs CHOP (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon, dożylne placebo jako brentuksymab vedotin). Oceniano m.in. przeżycie wolne od progresji (PFS). Liczba pacjentów wynosiła odpowiednio w grupie A+CHP: N=226, w grupie CHOP: N=226.
- Horwitz 2014 (NCT01421667) – badanie wieloośrodkowe, otwarte, II fazy, jednoramienne. Okres obserwacji – zakres 0,3-17,3 mies. od pierwszej dawki; mediana 2,7 mies. Do badania włączono pacjentów z histologicznie potwierdzonym chłoniakiem z dojrzałych komórek T z ekspresją CD30, m.in. z  $\geq 1$  wcześniejszą terapią systemową. Oceniano m.in. obiektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR) na leczenie brentuksymabem vedotin (BV). Liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła 35, w tym 22 pacjentów z PTCL-NOS (analizowano wyniki dla 21 pacjentów z PTCL-NOS).

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Badanie ECHELON-2

##### Przeżycie wolne od progresji (PFS)

Istotne statystycznie różnice na korzyść A+CHP w porównaniu z grupą CHOP raportowano w zakresie przeżycia bez progresji (PFS) dla wszystkich podtypów histologicznych w całej populacji badania (ang. *Intention to treat*, ITT). Prawdopodobieństwo PFS było o 29% większe dla grupy A+CHP vs CHOP; hazard względny (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł HR=0,71 (95%CI: 0,54; 0,93).

Natomiast dla subpopulacji z podtypem PTCL-NOS prawdopodobieństwo PFS było o 25% większe dla grupy A+CHP vs CHOP, jedynka różnica nie była istotna statystycznie.

Analizy przeżycia bez progresji dla istotnych podgrup były zasadniczo zgodne z ogólnymi wynikami badań. Spośród różnych podtypów histologicznych największe prawdopodobieństwo przeżycia

bez progresji obserwowano w przypadku chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK(+). Wyniki dla chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek ALK(-) i obwodowego chłoniaka z komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowanego były podobne do wyników dla populacji ITT, natomiast w przypadku PFS dla chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznego prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji było niższe w grupie w grupie A+CHP w porównaniu z CHOP. Jednak należy podkreślić, że badanie nie zostało zaprojektowane w celu porównania skuteczności między poszczególnymi podtypami histologicznymi z uwagi na zbyt małą moc statystyczną.

#### Przeżycie całkowite (OS)

Przy uwzględnieniu wszystkich typów histologicznie łącznie, leczenie A+CHP istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko zgonu o 34% w porównaniu z CHOP (HR=0,66 [95%CI: 0,46; 0,95]).

Natomiast w przypadku podtypu PTCL-NOS ryzyko zgonu zostało zmniejszone o 17% w porównaniu z CHOP, przy czym różnica nie była istotna statystycznie.

W punkcie daty odcięcia danych wystąpiły 124 zgony: 51 (23%) zgonów w grupie A+CHP i 73 (32%) zgonów w grupie CHOP.

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 42,1 miesiąca (95% CI 40,4; 43,8) mediana całkowitego przeżycia nie została osiągnięta dla żadnej grupy. Ponadto 75-percentylowe przeżycie całkowite nie zostało osiągnięte w grupie A+CHP, ale wyniosło 17,5 miesięcy w grupie CHOP. Całkowite przeżycie było wyższe liczbowo w grupie A+CHP dla kluczowych podgrup, w tym zarówno niesystemowych anaplastycznych podtypów histologicznych chłoniaka z dużych komórek, chłoniaka z obwodowych komórek T, gdzie indziej niesklasyfikowanego i chłoniaka z komórek T angioimmunoblastycznych (rys. 2B).

#### Odpowiedź na leczenie

Odsetek remisji całkowitej (CR) i odsetek pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź, były istotnie statystycznie wyższe w grupie A+CHP niż w grupie CHOP. Różnica odsetka odpowiedzi dla pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź obiektywną wynosiła 11,1 (95%CI 3,4; 18,7). Różnica odsetka w przypadku remisji całkowitej wyniosła 11,9 (95%CI 3,1; 20,8).

Zgodnie z wynikami badania w zakresie odpowiedzi na leczenie remisja całkowita wystąpiła u 153/226 (68%) pacjentów w grupie A+CHP vs 126/226 (56%) w grupie CHOP, remisja częściowa wystąpiła u 35/226 (15%) pacjentów w grupie A+CHP vs 37/226 (16%) w grupie CHOP, chorobę stabilną raportowano u 5/226 (2%) pacjentów w grupie A+CHP vs 11/226 (5%) w grupie CHOP, progresję choroby stwierdzono u 15/226 (7%) pacjentów w grupie A+CHP vs 31/226 (14%) w grupie CHOP, natomiast u 18/226 (8%) pacjentów w grupie A+CHP oraz u 21/226 (9%) w grupie CHOP odnotowano brak możliwości oceny.

#### Horwitz 2014

Zgodnie z wynikami badania 7 spośród poddawanych analizie 21 (33%) pacjentów z PTCL-NOS osiągnęło oniektywny wskaźnik odpowiedzi (ORR), u 3 (14%) raportowano odpowiedź całkowitą, u 4 (19%) odpowiedź częściową, u 3 (14%) stabilną chorobą, progresję raportowano u 11 (52%) pacjentów.

Mediana czasu odpowiedzi dla pacjentów PTCL-NOS wyniosła 7,6 (zakres, 1,4-10,1) miesiąca, mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej nie została osiągnięta (zakres: 7,6 - 10,1+ miesiąca). Mediana PFS dla pacjentów PTCL-NOS wyniosła 1,6 miesiąca (zakres: 0,3-11,3+).

#### *Bezpieczeństwo*

#### Badanie ECHELON-2

Zgodnie z wynikami badania częstość występowania i nasilenie zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie leczenia były podobne w ocenianych grupach. Przy czym w badaniu nie analizowano, czy uzyskane różnice były istotne statystycznie.

Wyższą częstotliwość występowania biegunki (dowolnego stopnia) odnotowano w grupie A+CHP (85 [38%] pacjentów) niż w grupie CHOP (46 [20%]). Większość (49 [58%] z 85) przypadków biegunki w grupie A+CHP miała stopień 1; pozostałe przypadki miały stopień 2 (23 [27%]) i stopień 3 (13 [15%]).

Innymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia związanymi z leczeniem zgłaszanymi u co najmniej 20% pacjentów w grupie A+CHP w porównaniu z grupą CHOP były nudności (103 [46%] vs 87 [38%]), obwodowa neuropatia czuciowa (100 [45%] vs 92 [41%]), neutropenia (85 [38%] w obu przypadkach), zaparcia (64 [29%] vs 67 [30%]), łysienie (58 [26%] vs 56 [25%]), gorączka (58 [26%] vs 42 [19%]), wymioty (57 [26%] vs 39 [17%]), zmęczenie (54 [24%] vs 46 [20%]) i niedokrwistość (46 [21%] vs 36 [16%]). Częstotliwość zdarzeń stopnia 3. lub wyższego była ogólnie podobna w grupach.

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 14 (6%) pacjentów w grupie A+CHP i 15 (7%) pacjentów w grupie CHOP. Zdarzenia niepożądane prowadzące do śmierci wystąpiły u siedmiu (3%) pacjentów w grupie A+CHP i dziewięciu (4%) pacjentów w grupie CHOP.

Częstość występowania i nasilenie neutropenii były podobne między grupami i były niższe w podgrupie pacjentów otrzymujących pierwotną profilaktykę z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów. Gorączkę neutropeniczną odnotowano u 41 (18%) pacjentów w grupie A+CHP w porównaniu do 33 (15%) pacjentów w grupie CHOP, w tym jedno zdarzenie stopnia 5. w grupie CHOP. Zakażenia stopnia 3. lub niższego wystąpiły u 42 (19%) pacjentów w grupie A+CHP i 31 (14%) pacjentów w grupie CHOP. Pojawiające się w trakcie leczenia przypadki neuropatii obwodowej wystąpiły u 117 (52%) pacjentów w grupie A+CHP i 124 (55%) pacjentów w grupie CHOP; większość miała maksymalny stopień nasilenia 1 (75 [64%] z 117 w grupie A+CHP i 88 [71%] z 124 w grupie CHOP).

Przypadki neuropatii obwodowej powróciły do wartości początkowej lub niższej u 58 (50%) pacjentów w grupie A+CHP, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 17,0 tygodni oraz u 79 (64%) pacjentów w grupie CHOP, z medianą czasu do ustąpienia wynoszącą 11,4 tygodni. Spośród pacjentów z trwającymi zdarzeniami podczas ostatniej okresy obserwacji, większość była w stopniu 1 (44 [72%] z 61 pacjentów w grupie A+CHP i 32 [71%] z 45 pacjentów w grupie CHOP). U dwóch pacjentów w grupie A+CHP i jednego pacjenta w grupie CHOP stwierdzono trwające neuropatie obwodowe stopnia 3.

#### Horwitz 2014

Wśród całej populacji badania (35 pacjentów), którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę BV mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3 (zakres, 1- 21) cykle. Powodami dyskontynuacji leczenia były progresja choroby (57%), zdarzenia niepożądane (AEs; 20%), oraz decyzja badacza (9%). Zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) będące powodem dyskontynuacji leczenia to: obwodowa neuropatia czuciowa u 6% pacjentów, zespół ostrej niewydolności oddechowej, encefalopatia, zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jiroveci*, gorączka oraz sepsa po 3% pacjentów.

Poważne AEs związane z leczeniem wystąpiły u czterech pacjentów, były to: w stopniu 3. gorączka, wysypka, zapalenie płuc, a także zespół ostrej niewydolności oddechowej w stopniu 5. Raportowano trzy zgony które wystąpiły w ciągu 30 dni od ostatniej dawki, 2 zgony spowodowane progresją choroby, oraz jeden zgon 74-letniego pacjenta AITL z zespołem ostrej niewydolności oddechowej związanej z progresją choroby, infekcją i leczeniem w badaniu. Dodatkowo jeden pacjent z stabilną chorobą miał poważne komplikacje włączając w to sepsę niezwiązaną z leczeniem i zmarł ok 33 dni po ostatniej dawce BV.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Adcetris do działań niepożądanych leku występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą:

- w monoterapii: zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, kaszel, duszność, nudności, biegunka,

wymioty, zaparcia, ból brzucha, wysypka, świąd, ból stawów, ból mięśni, zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu, zmniejszenie masy ciała;

- w leczeniu skojarzonym: zakażenie, zakażenie górnych dróg oddechowych, neutropenia, niedokrwistość, gorączka neutropeniczna, zmniejszenie apetytu, bezsenność, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, zawroty głowy, kaszel, duszność, nudności, zaparcia, wymioty, biegunka, ból brzucha, zapalenie jamy ustnej, łysienie, wysypka, ból kości, ból stawów, ból mięśni, ból pleców, zmęczenie, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

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

Wskazanie rejestracyjne dla leku Adcetris nie obejmuje wskazania wnioskowanego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Stosowanie brentuksymabu vedotin w PTCL-NOS jest zarejestrowane przez FDA, jednak dotyczy pacjentów wcześniej nieleczonych (FDA 2019).

Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- włączone do analizy badanie ECHELON-2 nie miało wystarczającej mocy statystycznej, aby ocenić i porównać skuteczność leczenia pomiędzy podtypami histologicznymi, co wpływa na możliwość wnioskowania w zakresie dotyczącym podtypu wskazanego we wniosku;
- populacja pacjentów w badaniu ECHELON-2 nie była uprzednio leczona. Natomiast w przypadku populacji wnioskowanej dotychczas zastosowano terapię CHOEP oraz schemat HD-MTX+IFX. Tym samym wyniki badania w zakresie skuteczności stosowania ocenianej technologii mogą nie przekładać się na wnioskowaną populację. Dodatkowo populacja pacjentów z PTCL-NOS, odpowiadająca populacji docelowej z wniosku, w badaniu ECHELON-2 stanowiła ok. 16% całej badanej populacji, co także ogranicza wnioskowanie nt. skuteczności stosowania leku;
- nie odnaleziono badań oceniających schemat leczenia przewidziany we wniosku, tj. leczenie skojarzone brentuksymabem vedotin z gemcytabiną oraz cytarabiną lub ze schematem HD-MTX/IV AC;
- drugie, włączone do oceny wnioskowanej technologii badanie (Horwitz 2014) było badaniem jednoramiennym. Zatem stanowi dowód naukowy o niższym poziomie wiarygodności.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 cykli leczenia wynosi: [REDAKTOWANO] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANO] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (123 798,8 PLN brutto). [REDAKTOWANO]

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

Ze względu na brak danych dotyczących liczebności populacji docelowej odstąpiono od oszacowań w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego.

Mając na uwadze powyższe w niniejszej opinii przedstawiono jedynie koszt finansowania 3 cykli leczenia dla 1 pacjenta, który zgodnie z wnioskiem wyniesie [REDAKTOWANO] brutto.

Przyjęte we wniosku dawkowanie pokrywa się m. in. z dawkowaniem w ChPL Adcetris dla zarejestrowanego wskazania w terapii chłoniaka ziarniczego nawrotowego lub opornego na leczenie.

Warto zaznaczyć, że dawkowanie jest zależne od masy ciała pacjenta, co będzie wpływać na rzeczywiste koszty leczenia. Warto również nadmienić, że w badaniu RCT ECHELON-2, uwzględnionym w niniejszej analizie pacjenci przyjmowali co najmniej 6 cykli leczenia, natomiast w drugim włączonym badaniu Horwitz 2014 mediana liczby cykli leczenia wyniosła 3.

Zatem należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czasu leczenia, jak również ceny leku czy liczby pacjentów.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 3 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym 1 polskie, dotyczące terapii nawrotowego/opornego na leczenie PTCL-NOS:

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) USA, 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) Europa, 2020;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska, 2020.

W polskich wytycznych PTOK z 2020 roku wskazano, że oprócz T/NK-NHL CD30+ nie ma jednoznacznych wytycznych postępowania w drugiej i kolejnych liniach leczenia. Wyjątkiem jest zastosowanie brentuksymabu vedotin w przypadku nawrotu układowego ALCL, bez względu na status ALK. Takie postępowanie może być również skutecznym pomostowaniem do procedury allo-HSCT, także w nawrotach innych chłoniaków CD30+, w tym AITL i PTCL-NOS. U pozostałych chorych w dobrym stanie ogólnym i kwalifikujących się do intensywnego leczenia zaleca się podanie chemioterapii ratunkowej i auto-HSCT. Wybór schematu leczenia drugiej linii powinien zależeć od spodziewanego profilu toksyczności i możliwości skolekcjonowania krwiotwórczych komórek macierzystych do przeszczepienia. Większość protokołów leczenia drugiej linii zawiera związki platyny i/lub ifosfamid, konsolidowanych w przypadku uzyskania odpowiedzi wysokodawkowaną chemioterapią BEAM (BCNU [karmustyna], etopozyd, cytarabina, melfalan) i auto-HSCT. Pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie drugiej linii powinni być kwalifikowani do leczenia kolejnej linii, najlepiej w ramach badań klinicznych nad nowymi częstkami. W przypadku możliwości przeprowadzenia transplantacji zaleca się wykorzystanie schematów wielolekowych, takich jak ICE lub DHAP (deksametazon, arabinozyd cytozyny, cisplatyna). W przypadku braku możliwości przeprowadzenia allo-HSCT racjonalnym podejściem terapeutycznym jest zastosowanie mniej toksycznych protokołów, w tym opartych



na uznanych cytostatykach (gemcytabina, bendamustyna) i lekach immunomodulujących (lenalidomid) lub nowych cząsteczkach (brentuksymab vedotin, pralatreksat, romidepsyna, belinostat). U pozostałych chorych niekwalifikujących się do CTH lub badań klinicznych należy wdrożyć postępowanie objawowe.

Wytyczne amerykańskie NCCN z 2020 roku wskazują, że w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie PTCL NOS w drugiej lub kolejnych liniach leczenia preferowane jest włączenie pacjenta do badania klinicznego. Natomiast schematami preferowanymi w leczeniu II linii (z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu) i kolejnych terapiach są – w monoterapii (zarówno u pacjentów z zamiarem i bez zamiaru przeprowadzenia przeszczepu): belinostat, brentuksymab vedotin (w przypadku PTCL CD30+), pralatreksat, romidepsyna, natomiast w leczeniu skojarzonym (u pacjentów z zamiarem przeprowadzenia przeszczepu): DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metyloprednizolon, cytarabina, cisplatyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd).

W wytycznych europejskich ESMO z 2015 roku wskazano, że dla nawrotowego/opornego na leczenie węzłowego PTCL innego niż ALCL wysoce zalecane jest włączenie pacjenta do udziału w badaniu klinicznym. Poza badaniami klinicznymi, u pacjentów w dobrej kondycji wrażliwych na chemioterapię, dla których dostępny jest dawca można podjąć próbę zastosowania schematów złożonych z intencją przeprowadzenia przeszczepu takich jak: DHAP (deksametazon, wysokie dawki cytarabiny, cisplatyna) czy też ICE (ifosfamid, etopozyd, karboplatyna), natomiast u pacjentów w złej kondycji, można zastosować gemcytabinę lub bendamustynę.

Zwrócono również uwagę na nowe leki takie jak pralatreksat, inhibitory deacetylaz histonów – romidepsyna i belinostat oraz mogamulizumabu.

Reasumując, odnalezione wytyczne wskazują jako preferowaną metodę leczenia w chłoniaku PTCL-NOS z CD30+ w zasadzie wyłącznie zastosowanie brentuksymabu vedotin. W przypadku pozostałych leków, takich jak belinostat, pralatreksat czy romidepsyna brak jest odniesienia do leczenia populacji z CD30+. Powyższe może być związane z faktem, że ww. leki to stosunkowo nowe cząsteczki, zatem brak jest dowodów naukowych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa ich stosowania u pacjentów z CD30+.

## PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1561.2020.1.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Adcetris (brentuksymab vedotin), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, ampułka á 50 mg we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, 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 Opinii Rady Przejrzystości nr 165/2020 z dnia 6 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Adcetris (brentuximab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4) oraz raportu nr OT.422.71.2020 „Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu: agresywny chłoniak z obwodowych limfocytów T CD30+ (ICD-10: C84.4)”, data ukończenia: 1 lipca 2020 r.