



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 91/2023 z dnia 21 sierpnia 2023 roku  
w sprawie oceny leku Adcetris (brentuximabum vedotinum)  
w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Adcetris (brentuximabum vedotinum), proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, 1 fiol. proszku, kod GTIN: 05909991004545, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”, w ramach istniejącej grupy limitowej 1142.0, Brentuksymab vedotin i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.*

*Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.*

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

#### **Uzasadnienie**

##### Problem decyzyjny

*Chłoniak Hodgkina (dawniej ziarnica złośliwa) (kod ICD-10: C81) to klonalny rozrost tzw. komórek Reed i Sternberga oraz komórek Hodgkina, wywodzących się z linii komórek B, otoczonych komórkami odczynowymi, głównie w obrębie węzłów chłonnych. Etiologia choroby nie jest znana. Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę m.in.: zakażenia wirusowe, promieniowanie jonizujące i immunosupresję. Przy stosowaniu współczesnych strategii leczenia 80–90% chorych na HL zostaje trwale wyleczonych. U 10% chorych we wczesnych i u 25–30% w zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do nawrotu lub oporności na leczenie. Wieloletnie przeżycia całkowite w grupie chorych po auto-HCT wynoszą ~50%.*

*Komparatorem ocenianego leku jest schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) - 70% pacjentów we wnioskowanym wskazaniu otrzymuje schemat ABVD. Wśród innych opcji terapeutycznych jest schemat AVD (doksorubicyna, winblastyna i dakarbazyna) stosowany u 15% pacjentów, schemat BEACOPP u 10% oraz radioterapia u 5%.*

Schemat BEACOPP wymieniany jest również przez aktualne wytyczne kliniczne PTOK 2020, NCCN 2023, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 oraz ESMO 2018 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat. Natomiast u pacjentów starszych (powyżej 60 lat) m.in. wytyczne NCCN 2023, ESMO 2018, BSH 2022 wśród opcji zalecanych wymieniają schemat ABVD (2 cykle), a następnie AVD (4 cykle, bez bleomycyny, ze względu na zwiększoną częstość występowania neutropenii, zakażeń i toksyczności płucnej wywołanej bleomycyną).

#### Dowody naukowe

Do analizy włączono jedno otwarte, randomizowane badanie III fazy ECHELON-1 dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa brentuksymabu wedotyny w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (A+AVD) w I linii leczenia pacjentów z chłoniakiem Hodgkina w III i IV stadium zaawansowania, w porównaniu do schematu ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). W ciągu 2-letniego okresu obserwacji leczenie A+AVD wiązało się z IS większą (o 29%) redukcją ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu w porównaniu z leczeniem ABVD, w subpopulacji pacjentów w IV stopniu zaawansowania. Natomiast po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą (o 28%) redukcję ryzyka progresji choroby w grupie A+AVD vs. ABVD. Wyniki dla subpopulacji w wieku  $\geq 60$  lat z badania ECHELON-1 w zakresie mPFS oraz PFS wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD. Nie wykazano IS różnic między grupami w prawdopodobieństwie uzyskania odpowiedzi całkowitej (CR), obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na zakończenie leczenia przypisanego w randomizacji, jak również negatywnych wyników w badaniu PET na zakończenie 2. cyklu leczenia oraz wyniku  $\leq 2$  w skali Deauville na zakończenie leczenia pierwszego rzutu.

W ChPL Adcetris przedstawiono dodatkowe dane dot. pacjentów w IV stadium zaawansowania z badania ECHELON-1. Wśród pacjentów otrzymujących leczenie A+AVD dalszą chemioterapię ratunkową stosowało 11% pacjentów w porównaniu z pacjentami leczonymi ABVD odpowiednio 16% pacjentów. Nie wykazano natomiast żadnej klinicznie istotnej różnicy między dwoma ramionami badania w poprawie jakości życia wg kwestionariusza EORTC-QLQ-C30. Brak jest bardziej szczegółowych danych, w tym zakresie.

Zdaniem Eksperta – „Dostęp do leczenia BV-AVD, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, zmniejszy liczbę chorych z postacią oporną/nawrotową i chorych kwalifikowanych do intensywnej terapii pierwszoliniowej (BEACOPPesk).

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w IV stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe

ryzyko wystąpienia: AEs  $\geq 3$ . stopnia, AEs związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia, w tym również  $\geq 3$ . stopnia, ciężkich AEs, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania). Natomiast ryzyko wystąpienia AEs prowadzących do przerwania leczenia było IS niższe w grupie A+AVD vs. ABVD (w szerszej populacji pacjentów nie odnotowano różnic IS między grupami dla tego punktu końcowego). W grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano również IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu  $\geq 3$ . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna. Wyniki te są zbieżne z analizą bezpieczeństwa dla szerszej populacji pacjentów. Nie odnotowano różnic IS między grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu (natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD). Ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych, neuropatii obwodowej o 1., 2., 3. i 4. stopniu nasilenia w czasie mediany 37,1 miesięcy obserwacji nie różniło się między grupami wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania choroby. W momencie przeprowadzenia oceny po 37,1 miesiącach od rozpoczęcia leczenia u większości (80%) pacjentów w IV st. zaawansowania, u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia (65% A+AVD vs. 73% ABVD) lub złagodzenia jej objawów (14% A+AVD vs. 12% ABVD).

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

Przedmiotowa analiza cechuje się ograniczeniami. Badanie ECHELON-1 nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w podgrupach, ponadto randomizacja nie została przeprowadzona ze stratyfikacją ze względu na stopień zaawansowania choroby, ani wiek. Brak jest także szczegółowych danych dot. subpopulacji w IV stopniu zaawansowania, w zakresie m.in. wieku, średniej masy i powierzchni ciała, rodzaju kolejnych terapii po progresji i leczenia wspomagającego. Dane dot. skuteczności w ocenianej grupie pacjentów w IV stopniu zaawansowania są ograniczone jedynie do wybranych punktów końcowych. Ponadto brak jest badań obserwacyjnych lub przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej spełniających zdefiniowane kryteria. Nie przedstawiono również porównania ze schematami: AVD i BEACOPP, które są wymieniane przez eksperta

oraz wytyczne kliniczne, jako komparatory w zawężonej populacji w wieku <60 lat oraz ≥60 lat.

### Problem ekonomiczny

Przeprowadzona analiza kosztów użyteczności porównująca skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu wedotyny (Adcetris) stosowanego w skojarzeniu ze schematem chemioterapii AVD (doksorubicyna, winblastyna, i dakarbazyna) w porównaniu ze schematem ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna) w I linii leczenia chłoniaka Hodgkina w IV stadium zaawansowania wykazała, że stosowanie produktu leczniczego Adcetris w porównaniu do standardowej opieki medycznej jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się poniżej progu opłacalności.

W przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego w wariancie z uwzględnieniem RSS.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkowo: CADTH 2020 i 1 negatywną: HAS 2020. Odnaleziono również rekomendację dotyczącą oceny dodatkowej korzyści ze stosowania leku Adcetris: G BA 2019 oraz ocenę dot. prognozowanej liczby pacjentów i kosztów leczenia: IQWiG 2019. Komisja CADTH 2020 rekomenduje pozytywnie terapię lekiem Adcetris pod warunkiem obniżenia ceny – wskazano konieczność poprawy efektywności kosztowej.

W negatywnej rekomendacji HAS 2020 zwrócono uwagę na ograniczenia badania ECHELON 1 oraz brak danych długoterminowych w zakresie bezpieczeństwa.

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

Produkt leczniczy Adcetris jest finansowany w 29 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), w 7 krajach obowiązuje umowa dzielenia ryzyka. Na Litwie i Łotwie refundacja w przypadku chłoniaka Hodgkina ograniczona jest do postaci nawrotowej/opornej na leczenie, w pozostałych krajach ograniczenia dotyczą innych typów chłoniaków.

### Główne argumenty decyzji

- Udowodniona skuteczność kliniczna ocenianego leku;
- Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu leczniczego Adcetris wiązałoby się ze znacznym obciążeniem budżetu płatnika publicznego;

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826) w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.26.2023 „Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w ramach programu lekowego: » Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)«”; data ukończenia: 10 sierpnia 2023 r.