



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 52/2024 z dnia 4 czerwca 2024 roku
w sprawie oceny leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) 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 i wydawanie go bezpłatnie pod warunkiem obniżenia ceny leku w taki sposób, aby wydatki płatnika publicznego na refundację w 3. i 4. stopniu zaawansowania choroby nie przekroczyły obecnych wydatków na refundację w 4. stopniu zaawansowania choroby.

Rada nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 20.03.2024 r., znak PLR.4500.2976.2023.14.PRU, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie stanowiska Rady Przejrzystości na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych: 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)”, we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego.

Dowody naukowe

Chłoniak Hodgkina (HL, ang. Hodgkin Lymphoma, 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%.

ADCETRIS (brentuksymab wedotyny) jest wskazany do stosowania u wcześniej nieleczonych dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma) CD30+ w III lub IV stadium zaawansowania choroby w skojarzeniu z doksorubicyną, winblastyną i dakarbazyną (AVD).

Jako komparator wnioskodawca wskazał schemat ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna i dakarbazyna). Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę jest zgodny z opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję, którzy wskazali schemat ABVD jako najczęściej stosowany w ocenianej populacji (67% - 85% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii). Wszyscy eksperci w ramach aktualnie stosowanych technologii wymienili również schemat BEACOPPesc (10% - 25% pacjentów, zakres na podstawie otrzymanych opinii).

Należy zauważyć, że schemat BEACOPPesc wymieniany jest również przez wytyczne kliniczne PTOK 2020, BSH 2022, konsensus Relecom 2020, panel Szwajcaria 2022 z taką samą siłą zaleceń jak ABVD, z zawężeniem do chorych <60 lat.

Zgodnie z raportem AOTMiT - schemat BEACOPP jest aktualnie finansowany i stosowany w ocenianej populacji, co potwierdzają opinie eksperckie oraz wytyczne kliniczne, pomimo jego niewielkiego udziału w analizowanej populacji, spełnia on formalne warunki komparatora.

W analizie bezpieczeństwa dla subpopulacji pacjentów w III stadium zaawansowania dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 24,6 miesiące wykazano w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD istotnie statystycznie wyższe ryzyko wystąpienia: AE ≥ 3 . stopnia, AE związanych z leczeniem ≥ 3 . stopnia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do modyfikacji dawki (podobne wyniki uzyskano dla populacji w III i IV stopniu zaawansowania).

Ryzyko AE związanych z leczeniem jakiegokolwiek stopnia nie różniło się istotnie statystycznie między grupą leczonych A+AVD i ABVD wśród pacjentów leczonych w III stadium zaawansowania HL (w szerszej populacji dla tego punktu końcowego odnotowano różnice IS na niekorzyść leczenia A+AVD).

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (IS) między grupami w III stopniu zaawansowania choroby w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu, natomiast w ogólnej populacji pacjentów ryzyko zgonu było IS niższe w grupie A+AVD, w porównaniu do ABVD.

Zarówno w populacji w, III stadium zaawansowania HL jak i populacji ogólnej badania ECHOLON-1, w grupie A+AVD w porównaniu do ABVD wykazano IS wyższe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych o nasileniu ≥ 3 . stopnia takich jak: zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, neutropenia oraz gorączka neutropeniczna.

W ramach badania ECHELON-1, w populacji w III stadium zaawansowania HL (populacja zgodna z wnioskowanym wskazaniem) w ciągu 2-letniego okresu obserwacji nie odnotowano IS różnic pomiędzy leczeniem A+AVD w porównaniu z ABVD w zakresie redukcji ryzyka progresji choroby, zgonu lub uzyskania niepełnej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu leczenia pierwszego rzutu (mPFS – I. rzędowy punkt końcowy). Nie raportowano danych dotyczących mPFS dla dłuższych okresów obserwacji (w populacji ogólnej badania ECHELON-1, tj. pacjentów z HL w III i IV stadium zaawansowania dla tego punktu końcowego odnotowano IS różnicę na korzyść leczenia A+AVD).

Natomiast w odniesieniu do PFS, zarówno w populacji w III stadium zaawansowania HL, jak i populacji ogólnej badania ECHOLON-1, po 6-letniej medianie okresu obserwacji wykazano IS większą redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu w grupie A+AVD vs. ABVD (HR=0,603; 95%CI: 0,391; 0,93; p=0,021, HR=0,68; 95%CI: 0,53; 0,86).

Wyniki dla subpopulacji w wieku ≥ 60 lat z badania ECHELON-1 w zakresie mPFS oraz PFS wskazują na brak IS różnic między grupami A+AVD i ABVD (mediana okresu obserwacji. ok. 2 lata).

Przeżycie ogólne (OS) stanowiło drugorzędowy punkt końcowy badania ECHELON-1. W podgrupie pacjentów w III stadium zaawansowania, nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie ryzyka zgonu między grupą pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD przy medianach okresu obserwacji wynoszących ok. 6 i 7,5 roku, (odpowiednio HR=0,86; 95%CI: 0,45; 1,65 i HR=1,004; 95%CI: 0,540; 1,866; p=0,990). Dla populacji ITT badania ECHELON-1, w ramach powyższej analizy wykazano IS wyższą redukcję ryzyka zgonu (odpowiednio o 41% i 39%) w grupie pacjentów leczonych A+AVD w porównaniu z grupą leczonych ABVD (HR=0,59; 95%CI: 0,40; 0,88; p=0,009 i HR=0,607; 95%CI: 0,414; 0,892; p=0,010).

W badaniu Bowers 2023 populację stanowiło 153 pacjentów z cHL, którzy przyjęli 6 cykli A+AVD (I linia leczenia), niezależnie od stopnia zaawansowania i chorób współistniejących. Przy czym większość pacjentów była w zaawansowanym stadium choroby (92%).

Autorzy badania donoszą, że podczas leczenia A+AVD neuropatia obwodowa rozwinęła się u większości pacjentów uwzględnionych w badaniu (80%), a z powodu neuropatii leczenie BV przerwano u 23% pacjentów (6,6% w badaniu ECHELON-1). Przy czym należy zauważyć, iż dla podgrupy pacjentów, u której

przerwano leczenie z powodu neuropatii, nie odnotowano IS różnic w PFS w porównaniu do pacjentów, którzy nie przegrali terapii.

W badaniu Steiner 2023 populację stanowiło 179 dorosłych pacjentów z klasycznym chłoniakiem Hodgkina w III lub IV stadium zaawansowania, u których w I linii leczenia stosowano schemat A+AVD. Mediana wieku pacjentów wynosiła 37 lat (21% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat). Pacjenci w III stadium zaawansowania stanowili 27% populacji. W ramach kluczowych informacji wskazano, iż w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej większość pacjentów z chłoniakiem Hodgkina leczonych nie otrzymała zaplanowanej skumulowanej dawki BV (CDB). Przy czym, nie wykazano istotnego związku pomiędzy otrzymaną CDB w terapii pierwszego rzutu a PFS. Zgodnie z wnioskami autorów badania, wyniki uzyskane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazały, że schemat A+AVD jest wysoce skuteczną metodą leczenia pacjentów z klasycznym HL w zaawansowanym stadium, w tym pacjentów, u których znacznie zmniejszono dawkę BV.

Problem ekonomiczny

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu A+AVD w miejsce schematu ABVD jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w wariantcie z RSS wyniosła [redacted] natomiast w wariantcie bez RSS 343 681 PLN/QALY.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [redacted]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris w ramach proponowanego programu lekowego nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego [redacted]

[redacted] W wariantcie bez RSS, dodatkowe wydatki płatnika publicznego oszacowano na poziomie ok. 30,13 mln zł w I roku oraz 39,67 mln zł w II roku refundacji.

W scenariuszu minimalnym analizy wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika zostały oszacowane na [redacted] w wariantcie z RSS oraz 23,57 mln zł i 31,04 mln zł odpowiednio w I i II roku analizy (spadek wydatków względem scenariusza podstawowego o 21% w I i II roku analizy [redacted] bez RSS).

W scenariuszu maksymalnym wzrost wydatków płatnika oszacowano na poziomie [redacted] odpowiednio w I i II roku analizy

w wariancie z RSS a w wariancie bez RSS na 33,47 mln zł w I roku i 44,08 mln zł w II roku refundacji (wzrost wydatków względem scenariusza podstawowego o 11% w I i II roku analizy [redacted] bez RSS).

Zgodnie z wynikami analizy wrażliwości, zarówno w wariancie uwzględniającym, jak i nieuwzględniającym RSS, największy wpływ na wzrost inkrementalnych wydatków płatnika, w porównaniu z wynikami analizy podstawowej ma zmiana odsetka pacjentów w III stadium zaawansowania HL z [redacted] [redacted] co spowoduje wzrost dodatkowych wydatków budżetowych o ok. 56%, zarówno w I, jak i w II roku analizy [redacted] w wariancie [redacted] nieuwzględniającym RSS.

W ramach ograniczeń AWB wnioskodawcy należy wskazać niepewność związaną z oszacowaniem wielkości populacji. Szeroki zakres sprawozdawanej liczby zachorowań na chłoniaka Hodgkina [redacted]

natomiast eksperci kliniczni w opiniach przekazanych Agencji wskazali ok. 150 oraz 210 pacjentów.

Ponadto jako komparator dla ocenianej interwencji wnioskodawca obrał schemat ABVD, który zgodnie z otrzymanymi opiniami ekspertów stanowi najczęściej aktualnie stosowaną opcję terapeutyczną we wnioskowanym wskazaniu. Niemniej wśród opcji alternatywnych wymienionych przez ekspertów klinicznych, dla których odsetek stosowania zmniejszy się w przypadku objęcia refundacją ocenianej interwencji znalazł się także schemat BEACOPPesc, który nie został uwzględniony jako komparator w przedmiotowej AWB.

Główne argumenty decyzji:

- prawdopodobnie wyższa skuteczność względem najczęściej stosowanej opcji terapeutycznej;
- korzystniejszy profil bezpieczeństwa względem komparatora;
- pozytywne rekomendacje wytycznych i pozytywne opinie ekspertów klinicznych;
- wysoki koszt dla 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. 826 z późn. zm.), 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 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.1.19.2024 » Wniosek o objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab wedotyny) w ramach programu lekowego: „Leczenie chorych na klasycznego chłoniaka Hodgkina (ICD-10: C81)”«; data ukończenia 22.05.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma Sp. z o.o.)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Takeda Pharma Sp. z o.o. w 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. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹.

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

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

¹ podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)