



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Adcetris (brentuksymab vedotin)  
w ramach programu lekowego  
we wskazaniu:**

Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-39/2015

Data ukończenia: 16.10.2015 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Takeda Polska 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. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz. 782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

**Wykaz wybranych skrótów**

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ABCD</b>	schemat chemioterapii: dokсорubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
<b>ABVD</b>	schemat chemioterapii: Adriamycyna (lub inaczej dokсорubicyna), bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AHS</b>	Alberta Health Services
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>ALCL</b>	Układowy anaplastyczny Chłonia z dużych komórek( Systemic anaplastic large cell lymphoma)
<b>Allo-SCT</b>	Allogeniczny przeszczep komórek macierzystych (Allogeneic stem cell transplantation)
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>Ara-C</b>	cytarabina
<b>ASCR</b>	Autologous stem cell rescue
<b>ASCT</b>	autologiczny przeszczep komórek macierzystych (Autologous Stem Cell Transplantation)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BCSH</b>	The British Committee for Standards in Haematology
<b>BEACOPP</b>	schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF
<b>BEAM</b>	schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan
<b>BEN</b>	bendamustyna
<b>BV</b>	Brentuksymab vedotin
<b>CCO</b>	Cancer Care Ontario
<b>CEPP</b>	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHEM±RT</b>	chemioterapia ± radioterapia
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ChIVPP</b>	schemat chemioterapii: chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>COPP</b>	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
<b>CR</b>	całkowita remisja (complete remission) lub całkowita odpowiedź (complete response)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DHAP</b>	schemat chemioterapii: deksametazon, cisplatyna, cytarabina
<b>DKG</b>	Deutsche Krebsgesellschaft
<b>ECOG</b>	skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
<b>EFRT</b>	extended-field radiation therapy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPOCH</b>	schemat chemioterapii: etoposide, prednizon, winkrystyna, cyklofosfamid, dokсорubicyna

<b>ESHAP</b>	schemat chemioterapii: etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GCD</b>	schemat chemioterapii: gemcytabina, karboplatyna, deksametazon
<b>GDP</b>	schemat chemioterapii: gemcytabina, deksametazon, cis platyna
<b>GEM</b>	gemcytabina
<b>GemOx</b>	schemat chemioterapii: gemcytabina, oksaliplatyna
<b>GVD</b>	schemat chemioterapii: gemcytabina, winarelbina, doksarubicyna-liposomalna
<b>GVHD</b>	choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (Graft-Versus-Host Disease)
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDT</b>	Chemioterapia wysokodawkowa (high-dose therapy)
<b>HL</b>	Choroba Hodgkina
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICE</b>	schemat chemioterapii: ifosfamid, karboplatyna, etopozyd
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IFRT</b>	radioterapia miejsc pierwotnie zmienionych (involved- field radiotherapy)
<b>IGEV</b>	schemat chemioterapii: Ifosfamid, gemcytabina
<b>ISRT</b>	involved site radiation therapy
<b>IVE</b>	schemat chemioterapii: ifosfamid, etopozyd, epirubicyna
<b>ITLP</b>	International T-cell Lymphoma Project
<b>JGP</b>	jednorodne grupy pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KT</b>	tomografia komputerowa
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MINE</b>	schemat chemioterapii: mesna, ifosfamid, mitoksantron, etopozyd
<b>Mini-BEAM</b>	Schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan
<b>MOPP</b>	schemat chemioterapii: cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NOS</b>	The Newcastle-Ottawa Scale
<b>NST</b>	Rzeszczepienie szpiku z minimalnym kondycjonowaniem (Non-Myeloablative Cell Transplantation)

<b>OB</b>	odczyn Biernackiego
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>ORR</b>	odsetek odpowiedzi ogółem (overall response rate)
<b>OS</b>	całkowite przeżycie (overall survival)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PD</b>	progressive disease
<b>PET</b>	pozytonowa tomografia emisyjna
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (progression-free survival)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (partial response)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RTG</b>	zdjęcie rentgenowskie, rentgenogram
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RIC-alloSCT</b>	allogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych z przygotowaniem niemieloablacyjnym
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>RT</b>	radioterapia
<b>SD</b>	stabilna choroba (stable disease)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>TBI</b>	Total body irradiation
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
<b>VIN</b>	winorelbina
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

**Wytyczne AOTMiT**

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Spis treści .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>10</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>12</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	12
2.2. Kompletność dokumentacji .....	12
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>14</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	14
3.1.1. Informacje podstawowe .....	14
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	16
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	18
3.2. Problem zdrowotny .....	19
3.2.1. Chłoniak Hodgkina .....	19
3.2.2. Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek .....	22
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	23
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	26
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	26
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	30
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	34
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>37</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	37
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	38
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wskazaniu HL .....	39
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	41
4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wskazaniu ALCL .....	56
4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	56
4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	59
a) Ocena jakości badań włączonych do przeglądu dot. HL .....	59
b) Ocena jakości badań włączonych do przeglądu dot. ALCL .....	59
4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	61
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	61
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności w HL .....	61

4.2.1.1.	Wyniki analizy skuteczności w populacji dorosłej.....	62
4.2.1.2.	Wyniki analizy skuteczności w populacji mieszanej.....	66
4.2.2.	Wyniki analizy skuteczności w ALCL.....	68
4.2.2.1.	Wyniki analizy skuteczności BV i komparatorów w ALCL dla populacji mieszanej.....	69
4.2.3.	Wyniki analizy bezpieczeństwa.....	70
4.2.4.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	77
4.2.4.1.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	77
4.3.	Komentarz Agencji.....	78
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>80</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	80
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu.....	81
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – choroba Hodgkina.....	83
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	83
5.2.2.	Wyniki analizy progowej.....	85
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	86
5.3.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – inne i nieokreślone chłoniaki T.....	86
5.3.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	86
5.3.2.	Wyniki analizy progowej.....	87
5.3.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	87
5.4.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	88
5.4.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy.....	89
5.4.2.	Ocena danych wejściowych do modelu.....	90
5.4.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej.....	91
5.4.4.	Obliczenia własne Agencji.....	91
5.5.	Komentarz Agencji.....	92
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>93</b>
6.1.	Przedstawienie m.....	93
6.2.	etodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	93
6.2.1.	Opis modelu wnioskodawcy.....	93
6.2.2.	Dane wejściowe do modelu.....	94
6.3.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	94
6.4.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	96
6.4.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	97
6.4.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	97
6.4.3.	Obliczenia własne Agencji.....	98
6.5.	Komentarz Agencji.....	99
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....</b>	<b>100</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego.....</b>	<b>101</b>



---

<b>9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>103</b>
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>105</b>
<b>11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>106</b>
11.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	106
11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	106
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>107</b>
<b>13. Źródła.....</b>	<b>111</b>
<b>14. Załączniki.....</b>	<b>114</b>

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 14.08.2015 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.260.2015.4.DJ

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545
- Wnioskowane wskazanie:
  1. W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:
    - a) po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub
    - b) po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia
  2. W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- Lek stosowany w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń / we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- Lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

---

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup

---

Wnioskodawca

Takeda Polska Sp. z o.o.  
Al. Jerozolimskie 146 A  
02-305 Warszawa, Polska

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 14.08.2015 r., znak PLA.4600.260.2015.4.DJ (data wpływu do AOTMiT 17.08.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiołka, kod EAN: 5909991004545

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.09.2015 r., znak AOTMiT-OT-4351-39/AKa/2015.

Pismem z dnia 8.09.2015 r., znak: PLR.4600.1644.(3).2015.MKR Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Dnia 24 września 2015 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak PLR.4600.1644.(4).2015.MKR, przekazujące uzupełnienia wnioskodawcy względem wymagań minimalnych.

Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich niespełnionych wymagań minimalnych wskazanych przez Agencję. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w kolejnym rozdziale.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), [redacted] Warszawa, 2015
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), [redacted] Warszawa, 2015
- Analiza ekonomiczna dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), [redacted] Warszawa, 2015
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), [redacted] Warszawa, 2015
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), [redacted] Warszawa, 2015
- Uzupełnienie do raportu HTA dla Adcetris (brentuksymab vedotin) stosowanego w leczeniu chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T), zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie [redacted] – osoby upoważnionej do reprezentowania wnioskodawcy, z dnia 23 września 2015 r.

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały części wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz niezgodności znajduje się w poniżej tabeli.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z komentarzem

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Nieaktualne informacje zawarte w analizach na dzień złożenia wniosku (§ 2. Rozporządzenia).	Tak	Uzupełniono.
Nieodpowiednia strategia wyszukiwania w bazach medycznych (§ 4. ust. 3 pkt 2 Rozporządzenia)	Tak	Przesłano wyjaśnienia.
Populacja AKL niezgodna z załączonym do wniosku programem lekowym (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	Tak	Populacja docelowa została zmieniona.
Populacja AE niezgodna z załączonym do wniosku programem lekowym (§ 5. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).	Tak	Populacja docelowa została zmieniona.
Populacja BIA niezgodna z załączonym do wniosku programem lekowym (§ 6. ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).	Tak	Populacja docelowa została zmieniona. Brak oszacowania liczebności populacji pediatrycznej <12 r.ż. został wyjaśniony przez wnioskodawcę
Brak zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych oraz współczynników CUR, a także cen progowych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz konkretnych porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku – HL (§ 5. ust. 2 pkt 1 a, b Rozporządzenia),	Tak	Wnioskodawca wyjaśniła zasadność wyboru wskazanych komparatorów i porównanie wnioskowanej terapii w analizie ekonomicznej ze schematami chemioterapii ogółem.
AE nie zawiera oszacowania CUR w zakresie wskazania sALCL dla technologii wnioskowanej i nie wskazano ceny progowej zbytu netto. (§ 5. ust. 6 pkt 1 i 2 Rozporządzenia)	Nie	Agencja przeprowadziła oszacowania własne w zakresie cen progowych wnioskowanej interwencji.
Analiza podstawowa AE nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń (§ 5. ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).	Tak	Uzupełniono. Poprawiono wnioskowaną cenę leku.
BIA nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia)	Tak	uzupełniono
Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji (§ 8. pkt 1 Rozporządzenia) i	Tak	Uzupełniono
Przedłożone analizy nie zawierają wskazania innych źródeł informacji oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8. pkt 2 Rozporządzenia)	Tak	Uzupełniono

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

#### Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Adcetris, 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji - 5909991004545
<b>Kod ATC</b>	L01XC12
<b>Substancja czynna</b>	brentuksymab vedotin
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. Hodgkin's lymphoma, HL) CD30+: 1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. autologous stem cell transplant, ASCT) lub 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. systemic anaplastic large cell lymphoma, ALCL).
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. <b>Pacjenci, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku).</b>
<b>Droga podania</b>	i.v.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. <i>antibody drug conjugate</i> , 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 m krotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. W klasycznym HL i ALCL ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepu. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.

Źródło: ChPL Adcetris

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	25.10.2012, pozwolenie wydane po raz pierwszy w zakresie wskazań, których dotyczy wnioszek refundacyjny Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2014 r.
---	---

<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	- w leczeniu <b>dorosłych</b> pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym CD30+: 1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. <i>autologous stem cell transplant</i> , ASCT) <b>lub</b> 2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia. - w leczeniu <b>dorosłych</b> pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.
<b>Status leku sierocego</b>	Tak 15.01.2009, we wskazaniach: w leczeniu pacjentów z chłoniakiem Hodgkina i w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<b>Warunkowe dopuszczenie do obrotu</b> (patrz poniżej)

Źródło: ChPL Adcetris

**Komentarz dot. statusu rejestracyjnego**

Zauważyć należy, że ChPL nie pozwala na stosowanie BV w populacji pediatrycznej. Zarejestrowane wskazanie do stosowania leku Adcetris to leczenie pacjentów dorosłych. W przedstawionych wraz z wnioskiem analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet w definicji populacji docelowej wskazano „Adcetris (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. ...”, zatem wnioskowana technologia miałyby być stosowana w populacji szerszej niż zezwala na to status rejestracyjny leku. Ostatecznie wnioskodawca zgodnie z wnioskiem i przedłożonym projektem programu lekowego wnioskuje o refundację leku Adcetris w populacji generalnej, niezależnie od wieku chorych.

Jednak z uwagi na dostępność badań klinicznych, w analizach są przedstawione wyniki dla populacji od 12 r. (brak dostępnych dowodów naukowych wśród populacji młodszej). Zwrócono również uwagę na to, że nawrotowy/oporny HL lub ALCL nie występuje w populacji poniżej 12 roku życia lub są to pojedyncze przypadki.

**Komentarz dot. warunków dopuszczenia do obrotu**

Produkt leczniczy Adcetris, zgodnie z decyzją Komisji Europejskiej, uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Warunki oraz terminy na ich realizację przedstawiono w tabeli poniżej.

W czasie oceny rejestracyjnej leku wzięto pod uwagę ograniczone dowody na temat efektywności klinicznej leku w zdefiniowanej populacji docelowej. Ostatecznie wydano pozytywną decyzję rejestracyjną w rozpatrywanej populacji chorych, jednak jako jeden z warunków dopuszczenia do obrotu BV wskazano na konieczność przeprowadzenia odpowiedniego jednoramiennego badania klinicznego u osób z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia, w oparciu o protokół uzgodniony z CHMP (szczegóły zawarto w tabeli poniżej).

**Tabela 4. Zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego w ramach przyznania warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Adcetris oraz terminy ich realizacji (ChPL Adcetris)**

Zobowiązanie	Termin
Należy dostarczyć kolejne wyniki ogólnego przeżycia dla pacjentów włączonych do badania SG035-0004 (Pro 2012), w tym subanalizę dla pacjentów o masie ciała $\geq 100$ kg. Dane należy przedstawić w odniesieniu do danych historycznych z grup kontrolnych.	Roczne raporty dla badania SC035-0004 do roku 2016 lub do chwili, gdy liczba danych dla ogólnego przeżycia będzie wystarczająco duża (przeżycie stwierdzone na poziomie przynajmniej 50%), którekolwiek nastąpi wcześniej.
Należy przeprowadzić nieinterwencyjne badanie dotyczące bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na grupie pacjentów zarówno z HL jak i ALCL (n=500), z uwzględnieniem wystarczającej liczby pacjentów z ALCL (np. przynajmniej n=50, badanie MA25101).	Raport końcowy: 31/12/2018
Należy przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w podobnej populacji pacjentów jak populacja pacjentów z ALCL, oceniające odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek (drugiego) ASCT i dane z subpopulacji (z włączeniem, ale niekoniecznie ograniczone do stanu i wieku pacjentów z ALK)* w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP (badanie C25006).	Raport końcowy: 1. kwartał 2016
Należy przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w populacji pacjentów z nawrotowym/opornym na leczenie HL niekwalifikujących się do ASCT, oceniające odsetek odpowiedzi, PFS, OS, odsetek pacjentów poddanych procedurze kwalifikacji do przeszczepu i bezpieczeństwa (n= około 60 pacjentów) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP.	Raport końcowy: 2. kwartał 2016

\*ekspresja kinazy anaplastycznego chłoniaka (ALK+/ALK-)

Należy zauważyć, że warunki dopuszczenia do obrotu nie obejmują konieczności przeprowadzenia badania klinicznego z grupą kontrolną w populacji chorych objętych wskazaniami rejestracyjnymi.

Zobowiązania wnioskodawcy do wykonania po wprowadzeniu leku do obrotu, dotyczące oceny skuteczności leku Adcetris, zostały już przedstawione w raporcie z 2013 roku podczas pierwszej jego oceny. Termin przedstawienia ostatniego uzupełniającego raportu dotyczącego skuteczności/ bezpieczeństwa przypada na 3 kwartał 2018 r., w związku z tym wnioskodawca nie przedstawił jeszcze zaktualizowanych dowodów naukowych.

Adcetris uzyskał także warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie USA w sierpniu 2011 roku na podstawie tych samych dwóch badań, które posłużyły do oceny rejestracyjnej leku w EU.

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 5. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 150/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Rada uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”, w ramach proponowanego programu lekowego.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Adcetris (brentuximab vedotin), stosowany w przypadku nawrotu po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku, wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Wątpliwości dotyczące niektórych zapisów proponowanego Programu Lekowego zawarto w dodatkowych uwagach Rady.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Adcetris, brentuksymab vedotin, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 50 mg, EAN 5909991004545, w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD 30+ (C 81 Choroba Hodgkina; C 84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Adcetris (brentuksymab vedotin) w ramach proponowanego programu lekowego „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”. Adcetris (brentuximab vedotin) wykazuje aktywność kliniczną w leczeniu dorosłych chorych na chłoniaki Hodgkina i chłoniaki anaplastyczne z dużych komórek T, wykazujących ekspresję CD30, w tym w przypadku nawrotu/oporności po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku. Miarą tego jest stosunkowo wysoki odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi klinicznych. Jednocześnie, w omawianym wskazaniu, nie udokumentowano przewagi stosowania brentuximabu vedotin nad schematami chemioterapii, stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (autologicznym lub allogenicznym) w zakresie czasu do progresji, przeżyć całkowitych bądź jakości życia. Wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dokumentują też by brentuximab vedotin pozwalał na trwałe wyleczenie choroby. Analiza farmakoekonomiczna wskazuje, że w warunkach polskich koszt stosowania brentuximabu vedotin znacznie przekracza próg przyjmowany dla technologii efektywnych kosztowo. Produkt leczniczy Adcetris uzyskał warunkowe pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej w październiku 2012 roku. Nie jest wystarczająco jasno określony sposób dawkowania wnioskowanego produktu (ile cykli leczenia należy podawać pacjentom w celu uzyskania trwałej odpowiedzi). Ponadto krótki okres dostępności leku na rynku ogranicza ilość opublikowanych dowodów naukowych i możliwość wiarygodnego wnioskowania w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych (przeżycia całkowitego (OS)).</p>

Ponadto, należy nadmienić, iż w 2014 r. Ministerstwo Zdrowia zleciło na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, ze zm.) przeprowadzenie aktualnego przeglądu systematycznego dla leku Adcetris w celu stwierdzenia, czy od daty wydania Rekomendacji nr 96/2013 z dnia 5 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych pojawiły się nowe dowody naukowe wraz z oceną wartościującą tych dowodów, przygotowanie pogłębionej i szczegółowej weryfikacji analizy ekonomicznej załączonej do wniosku o objęcie



refundacją brentuksymabu vedotin, również pod kątem nowego zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, wyliczenie ceny progowej dla zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka i dokonanie analizy wrażliwości. Na podstawie tego zlecenia nie zostało przygotowane ani Stanowisko Rady Przejrzystości, ani Rekomendacja Prezesa AOTMiT.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 6. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program Lekowy
Poziom odpłatności	Lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKTOWANE]

Agencja wraz z uwagami do wymagań minimalnych zwróciła się z prośbą o wyjaśnienie w zakresie rozbieżności pomiędzy ceną zawartą w opisie instrumentu dzielenia ryzyka załączonym do wniosku, a ceną podaną we wniosku. W piśmie z dnia 23 września będącym wyjaśnieniem dotyczącym proponowanej CZN wnioskodawca napisał: „omyłkowo w rubryce 33 formularza wniosku refundacyjnego dla leku Adcetris została podana cena niższa od wskazanej w pkt 1 proponowanej ceny zbytu netto. (...) Niniejsze pismo nie ma zatem charakteru modyfikacji treści obecnego wniosku, a jedynie usunięcia wątpliwości związanych z uzupełnieniem formularza wniosku (...)”.

Mając na uwadze, że dokumentem źródłowym w zakresie technologii wnioskowanej jest **podpisany wniosek refundacyjny**, tj. podpisany przez osobę upoważnioną do reprezentowania wnioskodawcy, który został przekazany po uwagach Agencji w zaktualizowanej wersji do MZ, w niniejszym opracowaniu zgodnie z wolą wnioskodawcy, uwzględniono cenę po korekcie, tj. [REDAKTOWANE]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 7. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	<ul style="list-style-type: none"><li>- w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina) CD30+:<ol style="list-style-type: none"><li>1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku lub</li><li>2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy autologiczny przeszczep komórek macierzystych lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.</li></ol></li><li>- w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek.</li></ul>
--	---

<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z potwierdzonym histologicznie chłoniakiem Hodgkina spełniający poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nawrotowy lub oporny na leczenie HL             <ol style="list-style-type: none"> <li>a. po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szp ku (ASCT),</li> <li>b. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia;</li> </ol> </li> <li>2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD 30;</li> <li>3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG;</li> <li>4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.</li> </ol> <p>Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się świadczeniobiorcy z potwierdzonym histologicznie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek spełniający poniższe kryteria łącznie:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Nawrotowy lub oporny na leczenie ALCL,;</li> <li>2) Potwierdzona histologicznie obecność antygenu CD 30;</li> <li>3) Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG,</li> <li>4) Nieobecność przeciwskażeń do allogenicznego przeszczepienia komórek krwiotwórczych w razie uzyskania odpowiedzi częściowej.</li> </ol>
---	---

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Komentarz analityków Agencji do wnioskowanego wskazania i warunków refundacji

Analizując zapisy aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz Programu Lekowego, a także wniosku refundacyjnego dla Adcetris, uwagę zwracają pewne istotne niezgodności między tymi dokumentami.

Przede wszystkim, zgodnie z ChPL Adcetris jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HL lub ALCL (pkt 4.1. ChPL). Dokument ten stwierdza między innymi, że „nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. W badaniach nieklinicznych obserwowano zanik grasicy”.

We wniosku refundacyjnym w pkt. 24 „Określenie wskazań, w których lek ma być refundowany”, zapisano: „*W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina CD30+: (...))*” oraz „*W leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek*”. Takie sformułowanie sugeruje możliwość zastosowania BV niezależnie od wieku pacjenta. Z kolei w kryteriach pierwotnie wnioskowanego programu lekowego jako populację docelowo wskazano chorych od 12 r.ż. W ramach uzupełnień analiz zgodnie z zapisami Rozporządzenia w spr. wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił wyjaśnienie w zakresie tej populacji.. Uwzględnienie populacji od 12 roku życia podyktowane było przekazaniem wnioskiem Konsultanta Krajowego w dziedzinie Hematologii i Onkologii Dziecięcej, prof. Jerzego Kowalczyka, a zgodnie z jego treścią lek Adcetris wykazuje także skuteczność w populacji pediatrycznej (badanie rejestracyjne Younes 2012, w którym uczestniczyła populacja chorych od 12 r. ż).

Jednakże, MZ w ramach prowadzonej korespondencji z podmiotem odpowiedzialnym, zniósł zapis w proponowanym programie lekowym dot. wieku chorych kwalifikujących się do leczenia. Obecny zapis programu lekowego nie ogranicza populacji docelowej do pacjentów dorosłych.

**W związku z tym, przy zachowaniu treści proponowanego Programu Lekowego, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, wnioskowana technologia będzie stosowana w populacji szerszej niż zezwala na to status rejestracyjny leku, tj. niezależnie od wieku chorych.**

Lek Adcetris, zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w ramach programu lekowego, w związku z czym będzie refundowany w 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatny).

Objęcie refundacją leku Adcetris będzie się wiązało z utworzeniem nowej grupy limitowej. Odrębna grupa limitowa wynika z niespełnienia warunków z art. 15 ust. 2 pkt 1 *Ustawy o refundacji*, gdyż nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność.

## 3.2. Problem zdrowotny

### 3.2.1. Chłoniak Hodgkina

#### Definicja

Ziarnica złośliwa, choroba Hodgkina (Hodgkin's lymphoma – HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina (otoczonych komórkami odczynowymi). Wymienione komórki wywołują masywny odczyn normalnych limfocytów w węzłach chłonnych, co dominuje w obrazie mikroskopowym ziarniczo zmienionego węzła. (PTOK 2011 HL) Choroba rozwija się głównie w obrębie węzłów chłonnych, ale wykazuje tendencję do szerzenia się początkowo na inne węzły chłonne przez ciągłość, a w bardziej zaawansowanych stadiach także drogą naczyń krwionośnych do odległych struktur limfatycznych i narządów wewnętrznych np. śledziony, wątroby, szpiku, kości. (Szczeklik 2012, PTOK 2011 HL).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) wyróżnia następujące typy histopatologiczne HL (ICD10: C81)<sup>1</sup>:

1. Klasyczny HL (cHL – classical HL)
  - a) Stwardnienie guzkowe (NSHL – nodular sclerosis HL)
  - b) Postać mieszana (MCHL – Mixed cellularity HL)
  - c) Z zanikiem limfocytów (LDHL – lymphocyte depleted HL)
  - d) Bogaty w limfocyty (LRCHL – lymphocyte rich, classic HL)
2. Nieklasyczny HL – guzkowy z przewagą limfocytów (NLPHL – nodular lymphocyte-predominant HL) (PTOK 2011 HL)

#### Klasyfikacja

Po rozpoznaniu choroby należy ocenić jej stopień zaawansowania. Ocenia się go na podstawie klasyfikacji z Ann Arbor, która wyróżnia następujące stopnie charakterystyki:

1. I – zajęcie 1 grupy węzłów chłonnych, lub jednego narządu pozalimfatycznego
2. II – zajęcie przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony, lub jednoogniskowe zajęcie narządu pozalimfatycznego i przynajmniej 2 grup węzłów chłonnych po tej samej stronie przepony
3. III – zajęcie węzłów chłonnych po obu stronach przepony, z możliwym towarzyszącym zajęciem jednoogniskowym narządu pozalimfatycznego lub zajęcie śledziony, lub narządu pozalimfatycznego i śledziony
4. IV – rozsiarne zajęcie narządu pozalimfatycznego, niezależnie od stanu węzłów chłonnych (zajęcie szpiku, lub wątroby oznacza zawsze ten stopień zaawansowania)

Ze względu na objawy ogólne wyróżnia się stopnie: A – objawy ogólne nieobecne, B – objawy ogólne obecne. Klasyfikacja została także poszerzona o masę nowotworu. Literą X oznacza się dużą masę nowotworu (bulky disease). (Kordek 2007)

#### Epidemiologia

Chłoniak Hodgkina należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. Wyróżnia się dwa szczyty zachorowań: około 25 r.ż. i po 50 r.ż., przy czym mężczyźni chorują nieco częściej niż kobiety. (Kordek 2007) W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań na chłoniaka Hodgkina. HL stanowi 0,5% wszystkich nowotworów złośliwych. Ogólnie zachorowalność roczna wynosi 1,7/100 000, a współczynnik umieralności 0,4/100 000 (Szczeklik 2015). W Polsce odnotowuje się ok. 800 nowych zachorowań rocznie. Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2001-2010 na podstawie danych z KRN<sup>2</sup> przedstawia tabela poniżej.

<sup>1</sup> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81.0> (dostęp 12.10.2015)

<sup>2</sup> <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 13.10.2015)

**Tabela 8. Zachorowania i zgony na HL w Polsce w latach 2001-2012 na podstawie danych z KRN**

Kategoria	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Zachorowania	849	772	835	854	819	773	744	710	741	706	769	728
Zgony	371	371	308	334	327	292	298	235	202	189	177	187

### Etiologia

Jako potencjalne czynniki etiologiczne bierze się pod uwagę predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe/infekcyjne (szczególnie w dzieciństwie i młodym wieku). Mówi się też o korelacji choroby z zakażeniami wirusowymi EBV, HTLV-I, HTLV-II, HHV-6, CMV, promieniowaniem jonizującym i immunosupresją. (Kordek 2007, Szczeklik 2012) Sugeruje się, że powstanie nowotworowego klonu HL jest bezpośrednio konsekwencją utraty supresyjnego działania genu p53 na wzrost komórek. (Szczeklik 2012)

### Objawy

Zwykle choroba zaczyna się niebolesnym powiększeniem obwodowych węzłów chłonnych, z towarzyszącymi u ok. 30% chorych objawami ogólnymi. Są to tzw. objawy B, do których należą: utrata masy ciała o 10% w ciągu ostatnich 6 miesięcy, gorączka  $>38^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się przez ponad 2 tygodnie bez współistnienia zakażenia, oraz wzmożona potliwość w nocy. Notuje się także znaczne osłabienie, świąd skóry, nietolerancję alkoholu. (Szczeklik 2012) U większości pacjentów HL umiejscawia się powyżej przepony i zajmuje najczęściej węzły szyjne i śródpiersia (60-80%) oraz pachowe (20-40%). W przypadku masywnych zmian w śródpiersiu występują duszność, kaszel, w skrajnych przypadkach zespół żyły głównej górnej, a także dyskomfort w jamie brzusznej i trudności w oddawaniu moczu. Postacie pozawęzłowe choroby są rzadko obserwowane. (Kordek 2007, PTOK 2011 HL)

### Diagnostyka

Podstawą rozpoznania jest badanie histologiczne i immunohistochemiczne węzła chłonnego lub wycinka innej zajętej tkanki. W badaniu immunofenotypowym stwierdza się markery aktywowanych limfocytów B – **CD30** i **CD25**, a także **CD15** i **CD71**. Pozostałe badania pomocnicze wykonywane w diagnostyce chłoniaka Hodgkina to morfologia krwi obwodowej, morfologia szpiku, badania obrazowe (RTG, KT, PET), laryngologiczne, czynność serca i wydolność płuc. (Szczeklik 2012, PTOK 2011 HL)

### Rokowanie

Rokowanie określa się jako korzystne, jeżeli nie wstępują niekorzystne czynniki rokownicze, do których w zależności od stadium choroby zalicza się:

1. Dla stadium I i II :
  - a) Guz śródpiersia zajmujący  $> 1/3$  maksymalnego wymiaru poprzecznego klatki piersiowej, lub guz w innej okolicy w największym wymiarze minimum 10 cm
  - b) Zajęcie narządów pozalimfatycznych
  - c) OB  $> 50$  mm po 1h, gdy nie ma objawów ogólnych, a  $> 30$  mm po 1h przy współistnieniu objawów ogólnych
  - d) Zajęcie minimum 3 grup węzłów chłonnych
  - e) Objawy ogólne
2. Dla stadium III i IV :
  - a) Stężenie albuminy w osoczu  $< 4$  g/dl
  - b) Stężenie Hb  $< 10,5$  g/dl
  - c) Płeć męska
  - d) Wiek minimum 45 lat
  - e) IV stopień zaawansowania klinicznego
  - f) Liczba leukocytów minimum 15 000/ $\mu\text{l}$
  - g) Liczba limfocytów  $< 600/\mu\text{l}$ , lub  $< 8\%$

Obecność 0-3 wymienionych czynników wskazuje na niskie ryzyko rokownicze, a występowanie 4-7 czynników oznacza rokowanie niekorzystne. Każdy z niezależnych czynników ryzyka wpływa na obniżenie odsetka przeżycia o kolejne 8-10%. (Szczeklik 2012)

Zastosowanie drugiej linii leczenia w postaci chemioterapii i auto-transplantacji może prowadzić do długotrwałych remisji - wyleczenia (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie). Jednakże

Na podstawie aktualnej literatury wskazuje się, że u ok. 70 - 90% pacjentów z rozpoznaną chorobą Hodgkina dochodzi do wyleczenia po zastosowaniu chemioterapii indukcyjnej (w okresie 30 lat od zastosowanej terapii skojarzonej ryzyko drugiego nawrotu w HL wzrasta o 1% rocznie).

Jednakże, u około 10-30% pacjentów (w zależności od czynników rokowniczych i rodzaju zastosowanej chemioterapii +/- RT) dochodzi do nawrotu/progresji choroby (leczenie kończy się niepowodzeniem), i to w krótkim czasie po zastosowaniu terapii (w ciągu pierwszych 3 lat od zainicjowania leczenia).

Z tego ok. 75%, po zastosowaniu chemioterapii reindukcyjnej uzyska drugą remisję całkowitą lub częściową i otrzyma chemioterapię wysokodawkową i auto-transplantację komórek. Połowa z tych pacjentów będzie wyleczona, ale nadal pozostanie 50% pacjentów u których pojawią się kolejne nawroty.

Ostatecznie ok. 25 % po chemioterapii reindukcyjnej i 50% po chemioterapii wysokodawkowej i aut-SCT będzie wymagało dalszego leczenia.

Mediana przeżycia pacjentów odpornych/nawrotowych po zastosowanym przeszczepieniu nie przekracza 2/3 lat.

Niestety nie są do końca poznane czynniki rokownicze, które pozwoliłyby przewidzieć z wysokim prawdopodobieństwem niepowodzenie terapii. Dlatego kładzie się obecnie nacisk na zwiększenie liczby badań u chorych po niepowodzeniu wcześniejszych terapii, w celu poszukiwania nowych podejść terapeutycznych (Paszkiwicz-Kozik 2015).

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych liczbowych, pomimo leczenia może dojść do oporności, progresji lub wznowy. Stosowane opcje terapeutyczne dotyczące opornego/nawrotowego HL zaprezentowano w dalszej części opracowania.

## Leczenie

Planując terapię należy wziąć po uwagę stopień zaawansowania choroby oraz czynniki pogarszające rokowanie. We wczesnych stopniach zaawansowania, u chorych z postacią klasyczną chłoniaka Hodgkina leczenie polega na podaniu chemioterapii doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna (ABVD) w połączeniu z radioterapią z ograniczeniem do miejsc pierwotnie zmienionych (IFRT). Wiele publikacji obok ABVD wymienia chemioterapię Stanford V (Bleomycyna; Doksorubicyna; Etopozyd; Mechloretramina; Prednizon; Winblastyna; Winkrystyna) w połączeniu z IFRT. W licznych ośrodkach stosowana jest chemioterapia BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon) u chorych do 60 r.ż., bez radioterapii, jeśli zmiany resztkowe nie przekraczają objętości 2,5 cm, lub w przypadku prawidłowego wyniku PET. Niektóre dane wskazują też na zastosowanie 2 cykli BEACOPP, a następnie 2 cykli ABVD w połączeniu z radioterapią. (ESMO 2011)

Chemioterapia ABVD może być zastąpiona programem MOPP (mechloretramina, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), u chorych w starszym wieku ze współistniejącymi chorobami układu krążenia, lub układu oddechowego. Kwalifikacja chorego do chemioterapii radykalniej nie wyklucza zastosowania radioterapii jako leczenia uzupełniającego w przypadkach niecałkowitej regresji. (Szczeklik 2012)

Leczenie progresji lub wznowy HL:

Wyróżnia się:

- a) oporność pierwotną choroby – pacjent nigdy nie osiąga całkowitej remisji (CR),
- b) wznowę wczesną – do 12 miesięcy od osiągnięcia CR,
- c) wznowę późną – po 12 miesiącach od osiągnięcia CR.

W przypadku wystąpienia nawrotów/oporności najczęściej stosuje się chemioterapię wysokodawkową wspomaganą autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych. Przed auto-SCT podaje się  $\geq 2$  cykle chemioterapii II rzutu (ESHAP, ICE, DHAP, IGEV, GVD, mini-BEAM)<sup>3</sup>, której celem jest uzyskanie przynajmniej

<sup>3</sup> ESHAP - arabinozyd cytozyny, cysplatyna, etopozyd, metylprednizolon; ICE – etopozyd, ifosfamid, karboplatyna; DHAP - darabinozyd cytozyny, cysplatyna, deksametazon; IGEV – gemcytabina, ifosfamid, prednizon, winorelbina; GVD – gemcytabina; winorelbina; darabinozyd cytozyny; mini-BEAM - Arabinozyd cytozyny, etopozyd, karmustyna; melfalan.

częściowej odpowiedzi na leczenie. Wybór schematu zależy w głównej mierze od ośrodka leczącego i obecnie nie ma przyjętego standardu postępowania wśród chorych z nawrotowym/opornym HL.

Chorzy, którzy nie kwalifikują się do auto-SCT, powinni mieć zastosowane leczenie skojarzone – chemioterapia i radioterapia.

W przypadku chorych niekwalifikujących się do intensywnej chemioterapii, można zastosować leczenie paliatywne (gemcytabina, bendamustyna, winblastyna) ± RT oraz po co najmniej dwóch liniach leczenia brentuksymab vedotin (Szczeklik 2015)

Źródło: AOTM-OT-4350-7/2013

### 3.2.2. Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek

#### Definicja

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (systemic anaplastic large cell lymphoma – ALCL) należy do chłoniaków nieziarnicznych T-komórkowych i z komórek NK (ICD10: C84<sup>4</sup>), grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadium zróżnicowania komórek prawidłowych. (Szczeklik 2012)

Światowa Organizacja Zdrowia wyróżnia 3 typy ALCL o odmiennych cechach klinicznych:

1. ALCL ALK-dodatni (marker dodatni ALK+) (ICD10: C84.6)
2. ALCL ALK-ujemny (marker ujemny ALK-) (ICD10: C84.7)
3. C-ALCL (skórna postać chłoniaka) (ICD10: C84.83)

Szacuje się, że ok 60% ALCL stanowią ALK+, które cechują się lepszą wyleczalnością niż ALK-. (BCSH 2011, PTOK 2011 ALCL)

#### Epidemiologia

Wśród wszystkich chorób nowotworowych układu chłonnego częstość występowania chłoniaków z komórek T i NK nie przekracza kilkunastu procent i różni się w poszczególnych regionach świata. (PTOK 2011 ALCL) ALCL ALK-dodatni występuje głównie u osób przed 30 r.ż. i stanowi 3% chłoniaków nieziarnicznych u dorosłych, 10-20% u dzieci. (Kurczab 2011) Badania wskazują na częstsze zachorowania na ten typ ALCL wśród mężczyzn. Z kolei typ ALK- występuje głównie u osób w średnim i starszym wieku. Szczyt zachorowań odnotuje się między 40, a 65 r.ż. i nie wykazuje on korelacji z płcią. (BCSH 2011, Szczeklik 2012)

W KRN nie ma wyszczególnionej zachorowalności na ALCL. W powyższej bazie można jedynie odnaleźć zapadalność na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84 ogółem).

Zapadalność na ALCL w Polsce można w przybliżeniu oszacować na podstawie danych KRN dot. liczby zachorowań na chłoniaki z dojrzałych komórek T/NK (ICD-10 C84) oraz wyników projektu *International T-cell Lymphoma Project (ITLP)*, dla którego publikacje w sposób niesystematyczny wyszukano w Medline. W międzynarodowym projekcie ITLP przebadano 1314 chorych na chłoniaki z komórek T/NK w wieku powyżej 19 roku życia, z wcześniej nieleczonymi chłoniakami z dojrzałych komórek T/NK z 22 ośrodków na świecie (Ameryka Północna, Europa i Azja). Badanie objęło pacjentów, którzy diagnozowani byli między 1990 a 2002 rokiem. Wśród wszystkich pacjentów z Europy chorzy na ALCL ALK+ stanowili 6,4%, a chorzy na ALCL ALK- 9,4%. Łącznie ALCL stanowił 15,8% wszystkich chłoniaków z dojrzałych komórek T/NK. Zatem, oszacowana roczna zapadalność na ALCL w Polsce w latach 2000-2010 mogła wynosić od ok. 16 osób w 2000 roku do ok. 36 osób w roku 2010. Należy zaznaczyć, że szacowana zachorowalność na ALCL jest wartością przybliżoną. (ITLP 2008).

#### Etiologia

Jako czynniki o udowodnionym związku przyczynowym z zachorowaniem wymienia się: czynniki środowiskowe, zakażenia wirusowe (HTLV-1, EBV, HIV, HHV-8, HCV), zakażenia bakteryjne i choroby autoimmunologiczne, wrodzone lub nabyte stany upośledzonej odporności, chemioterapia. (Szczeklik 2012)

Charakterystyczną cechą komórek ALCL ALK+ jest obecność antygenu CD30 na ich powierzchni. Komórki chłoniakowe w ALCL tego typu często przypominają komórki Reed i Sternberga oraz komórki Hodgkina. W większości przypadków mają one markery aktywacyjne limfocytów T. Komórki chłoniakowe charakteryzuje

<sup>4</sup> <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C81-C96> (dostęp 12.10.2015)

także obecność antygenu EMA. W większości przypadków można też stwierdzić ekspresję białek cytotoksycznych. (Kurczab 2011) Markerem molekularnym ALCL ALK+ jest translokacja t(2;5).

Komórki ALCL ALK- wywodzą się najprawdopodobniej z dojrzałych, cytotoksycznych limfocytów T i również wykazują ekspresję CD30. Charakteryzują się brakiem białka ALK i w większości przypadków wykazują ekspresję markerów limfocytów T. U około połowy chorych nie stwierdza się także obecności antygenów pan-T. Brak też typowych zmian cytogenetycznych i molekularnych. (Szczeklik 2012, Kurczab 2011)

### Objawy

ALCL zarówno w typie ALK+, jak i ALK- charakteryzują się tymi samymi objawami, ale typ ALK- wykazuje bardziej agresywny przebieg kliniczny. Chłoniaki te przebiegają z uogólnionym powiększeniem węzłów chłonnych, zajęciem skóry (21-35%), kości (17%), tkanek miękkich (17%), płuc (11%) i wątroby (8%). Rzadko zajęty jest także szpik i krew obwodowa. Pierwszym objawem bywa zazwyczaj niebolesny obrzęk szyi, pach lub pachwin, spowodowany powiększeniem węzłów chłonnych. Zazwyczaj więcej niż jedna grupa węzłów chłonnych jest zajęta. (IHIT 2011) Zmiany skórne lokalizują się głównie na tułowie, twarzy, kończynach i pośladkach, zazwyczaj pod postacią pojedynczych guzków i guzów, czasami zmian grudekowych, często towarzyszy im owrzodzenie. (Kurczab 2011) Ok. 75% pacjentów wykazuje także objawy ogólne, objawy typu B, takie jak gorączka, poty nocne, utrata masy ciała. (Szczeklik 2012, BCSH 2011)

### Diagnostyka

Podstawowym badaniem jest badanie histologiczne obejmujące cały węzeł chłonny, lub fragment zajętego narządu. Badania immunofenotypowe ze swoistymi przeciwciałami monoklonalnymi pozwalają także ocenić do jakiej linii należy dany klon chłoniakowy. Uzupełnienie diagnostyki mogą stanowić badania cytogenetyczne i molekularne. Aby ocenić stopień zaawansowania choroby należy posłużyć się klasyfikacją z Ann Arbor, tak jak w przypadku chłoniaka Hodgkina. Niezbędne są także badania laboratoryjne. (Szczeklik 2012)

### Rokowanie

W przypadku ALCL ALK+ wykazano 5-letnie przeżycie całkowite u 70% i 5-letni okres bez niepowodzeń u 60% chorych. W ALCL ALK- wartości te wynoszą odpowiednio 49 i 36%. Jednak gdy porównano grupy chorych ALK+ i ALK- dzieląc je z uwzględnieniem wieku pacjentów (powyżej i poniżej 40. rż.), nie wykazano różnic w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od niepowodzenia terapii w poszczególnych grupach, co sugeruje, iż wiek, który wiąże się ze stanem ogólnym, może mieć decydujący wpływ na wyniki leczenia. (Kurczab 2011)

### Leczenie

Metoda leczenia zależy od typu histologicznego chłoniaka, jego stopnia zaawansowania, oraz obecności czynników rokowniczych na początku choroby. ALCL należą do chłoniaków agresywnych, a więc cechuje je znaczna chemiowrażliwość. U chorych z małym ryzykiem wystarczające powinno być zastosowanie jedynie standardowej chemioterapii, podczas gdy u chorych obciążonych dużym ryzykiem konieczna jest HDC/ASCT (wysokodawkowa chemioterapia i autologiczna transplantacja komórek). Pacjenci z ALCL ALK+ o umiarkowanym stopniu zaawansowania i bez czynników ryzyka powinni otrzymać 3-4 cykle chemioterapii CHOP (Cyklofosfamid; Doksorubicyna; Prednizon; Winkrystyna) oraz radioterapię pól zajętych przez chorobę. Pozostali pacjenci powinni otrzymać 6-8 cykli CHOP. Pacjentom z ALCL ALK- rekomenduje się leczenie CHOP jako podstawowe, rozważyć można połączenie z ASCT. (BCSH 2011) Polskie Towarzystwo Onkologiczne w ALCL o dużym stopniu złośliwości zaleca chemioterapię pierwszorazową w postaci następujących schematów: CHOP, CNOP (Cyklofosfamid; Mitoksantron; Prednizon; Winkrystyna), CHOEP (Cyklofosfamid; Doksorubicyna; Etopozyd; Prednizon; Winkrystyna), ACVBP (doksorubicyna, cyklofosfamid, windezyna, bleomycyna, prednizon), HYPER-CVAD/MA (rytuksymab, frakcjonowane duże dawki cyklofosfamidu, winkrystyna, adriamycyna, deksametazon/naprzemiennie duże dawki arabinozydu cytozyny, duże dawki metotreksatu), a w kolejnych cyklach leczenia, w celu mobilizacji komórek krwiotwórczych cykle: ICE (etopozyd; Ifosfamid; Karboplatyna), IVE (epirubicyna; etopozyd; ifosfamid; mesna), DHAP (arabinozyd cytozyny; cysplatyna; deksametazon), ESHAP (arabinozyd cytozyny; cysplatyna; etopozyd; metylprednizolon), DEXA-BEAM (arabinozyd cytozyny; deksametazon; etopozyd; karmustyna; melfalan). (PTOK 2011 ALCL)

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W celu weryfikacji wyliczonej wielkości populacji, Agencja zwróciła się do NFZ o dane dotyczące świadczeń wszystkich rodzajów udzielanych pacjentom, którym sprawozdano rozpoznanie główne: C81 (wraz z

---

podkodami) i C84.5. W poniższej tabeli przedstawiono dane przekazane w odpowiedzi przez NFZ pismem z dnia 4 sierpnia 2015 r. znak DGL.036.94.2015.W.26315.WIK.

Dotychczas (zgodnie z danymi NFZ za 2007-2015) w rozpoznaniu C81 leczonych w poszczególnych latach było od ok. 600 do ok. 1300 chorych rocznie, a w C84.5 od ok. 50 do ok. 70 chorych rocznie. Łącznie, w obu wskazaniach było w tym okresie leczonych ok 650 - 1400 pacjentów rocznie. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 9. Liczba osób leczonych z rozpoznaniem C81 i C84.5 – dane NFZ

Liczba unikalnych nr PESEL		2007 (niepełne dane)	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015 (niepełne dane)
Chorzy leczeni chemioterapią N=4 401	C81	293	1293	1020	897	612	556	506	456	281
	C84.5	14	73	58	55	42	50	44	63	32
	Łącznie*	307	1363	1076	951	653	606	550	519	313
Chorzy leczeni radioterapią N=1 369	C81	20	263	264	252	162	133	123	149	62
	C84.5	1	1	2	2	0	2	3	0	0
	Łącznie*	21	264	266	254	162	135	126	149	62
Chorzy z przeszczepieniem komórek N=442	C81	0	0	46	93	92	86	79	77	43
	C84.5	0	0	2	4	7	6	2	9	7
	Łącznie*	0	0	48	97	99	92	81	86	50
Chemioterapia niestandardowa N=275	C81	0	0	49	84	61	83	54	16	1
	C84.5	0	0	5	3	3	4	7	2	1
	Łącznie*	0	0	54	87	64	87	61	18	2
Ogółem** N=4 831	C81	309	1348	1141	1087	783	721	623	587	359
	C84.5	15	71	64	59	47	58	52	69	37
	SUMA*	324	1419	1205	1146	830	779	675	656	396

\*dane w poszczególnych wierszy się nie sumują, ponieważ pacjenci mogli mieć kilka rozpoznań jednocześnie

\*\*niepowtarzające się nr PESEL w obrębie poszczególnych lat

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia choroby Hodgkina. Odnaleziono 7 rekomendacji:

- 1 wytyczne polskie: PTOK 2013;
- 3 wytyczne północnoamerykańskie: NCCN 2015, AHS 2014, CCO 2012
- 3 wytyczne europejskie: BCSH 2013, ESMO 2014, DKG 2013.

Jedną spośród ww. rekomendacji nie została uwzględniona w analizie wnioskodawcy: DKG 2013. Ponadto wnioskodawca w analizie uwzględnił wytyczne NCCN z 2014 r. Agencja natomiast uwzględniła w analizie uaktualnione wytyczne NCCN z 2015 r.

Jednocześnie przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia układowego anaplastycznego chłoniaka z dużych komórek. Odnaleziono 4 rekomendacje:

- 1 wytyczne polskie: PTOK 2013;
- 1 wytyczne północnoamerykańskie: NCCN 2015
- 2 wytyczne europejskie: ESMO 2015, BCSH 2013.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniona została publikacja ESMO 2015. Ponadto, analogicznie jak w przypadku HL, wnioskodawca w analizie uwzględnił wytyczne NCCN z 2014 r. Agencja natomiast uwzględniła w analizie uaktualnione wytyczne NCCN z 2015 r.

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniona została publikacja ESMO 2015. Ponadto, analogicznie jak w przypadku HL, wnioskodawca w analizie uwzględnił wytyczne NCCN z 2014 r. Agencja natomiast uwzględniła w analizie uaktualnione wytyczne NCCN z 2015 r.

Zasady leczenia HL, zależą od stopnia zaawansowania choroby, wystąpienia nawrotu lub oporności na wcześniejsze leczenie. Przeprowadzony przegląd rekomendacji klinicznych wskazuje, że brak jest aktualnie ustalonych zasad postępowania i wytyczne nie definiują jednoznacznie etapów postępowania w populacji docelowej.

Wśród schematów chemioterapii wymienia się: DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ESHAP (etopozyd, metyldprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ASHAP (doksorubicyna, metyldprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: IGEV (ifosfamid, gemcytabina, winorelbina), GVD (gemcytabina, winorelbina, pegylowana doksorubicyna), GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), a także inne schematy chemioterapii.

Prawie wszystkie wytyczne we wskazaniu HL, wyłączając CCO 2012, wymieniają brentuksymab vedotin, jako opcję terapeutyczną na równi z innymi schematami chemioterapii lub włączenie pacjentów do dalszych badań klinicznych. Podobne wnioski można wyciągnąć dla wskazania ALCL, tutaj wszystkie rekomendacje wymieniają brentuksymab vedotin, jako jedną z opcji terapeutycznych. Wytyczne NCCN 2015 wskazują również na możliwość stosowania BV w oporności na leczenie.

Brentuksymab vedotin w złożonym algorytmie terapeutycznym, wskazywany jako jedna z opcji obok różnych schematów chemioterapii.

Zastosowanie brentuksymabu vedotin stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Alternatywnym rozwiązaniem jest zakwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych. Natomiast w przypadku gdy pacjenci niekwalifikują się do przeszczepu powinni otrzymywać terapię paliatywną BV, chemioterapię lub BV.

W przypadku nawrotu ALCL podawanie brentuksymabu vedotin może być stosowane bez względu na status ALK. Terapia brentuksymabem vedotin może służyć jako pomost dla pacjentów kwalifikujących się do alloSCT.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla HL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>AOTM-OT-4351-8/2013 /HL</b>	
<p><b>NCCN 2013</b> Stany Zjednoczone</p>	<p>W przypadkach opornych na leczenie zaleca się w drugiej linii chemioterapię +/- RT. Następnie: HDC/ASCT lub obserwacja, HDC/ASCT lub RT lub chemioterapia ratunkowa +/- RT lub <b>BV</b>.</p> <p>W przypadkach <b>nawrotu</b>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przy pozytywnym wyn ku biopsji i stopniu zaawansowania IA-IIA, zaleca się HDC/ASCT lub obserwację, lub postępowanie analogiczne jak w chorobie odpornej;</li> <li>- jeśli wcześniej występowało zaawansowanie choroby na poziomach wyższych niż IIA, zaleca się chemioterapię drugiej linii +/- RT i postępowanie analogiczne jak w chorobie odpornej.</li> </ul> <p>Schematy chemioterapii drugiej linii są tożsame ze schematami chemioterapii ratunkowej i wśród nich wskazuje się: bendamustynę, <b>BV</b>, ChlVPP, C-MOPP, DHAP, ESHAP, GCD, GVD, ICE, IGEV, Mini-BEAM, MINE, VIM-D.</p>
<p><b>PTOK 2011*</b> Polska</p>	<p>Rekomendacja nie wymienia BV.</p> <p>W przypadkach pierwotnej progresji stosuje się leki o innym mechanizmie działania (np. ICE = ECI, DHAP, ESHAP) i ASCT.</p> <p>W nawrotach w okresie dłuższym niż 1,5 roku od pierwszego leczenia można rozważyć wykorzystanie schematu stosowanego pierwotnie (ABVD lub MOPP/ABV).</p> <p>W ramach chemioterapii poprzedzającej procedurę transplantacyjną stosuje się najczęściej schematy: DHAP, ICE, ESHAP.</p> <p>W razie późnego nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u chorych z rozpoznaniem choroby w stopniu I/II, leczonych w przeszłości EFRT (extended-field radiation therapy) należy zastosować program ABVD.</li> <li>- w IIB/III/IV stopniu u pacjentów poddanych chemioterapii można powtórzyć leczenie schematami pierwszej linii, a po uzyskaniu remisji wykonać mobilizację komórek krwiotwórczych, pobrać je i przeszczepić.</li> </ul> <p><b>W przypadkach choroby chemoopornej, a także nawrotowej po autotransplantacji jedyną skuteczną metodą wyleczenia jest allotransplantacja.</b></p> <p>Ponadto, wytyczne zalecają, aby w przypadku nawrotów miejscowych dotyczący węzłów chłonnych, u chorych z CS I-II bez objawów ogólnych i bez uprzednio stosowanej radioterapii stosować <b>radioterapie ratunkową</b>.</p>
<p><b>ESMO 2011*</b> EU</p>	<p><b>Klasyczny HL (cHL)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- u pacjentów z opornością lub nawrotem leczeniem z wyboru jest HDC/ASCT (I, A)</li> <li>- schematy ratunkowe takie jak DHAP, IGEV, ICE są podawane w celu redukcji objętości guza oraz mobilizacji komórek szp ku przed HDC/ASCT (II-III, A)</li> <li>- u niektórych pacjentów ze zmianami zlokalizowanymi należy rozważyć radioterapię ratunkową (IV, B)</li> <li>- brak jest standardowego postępowania w przypadku pacjentów z nawrotem po HDC/ASCT. Decyzja o wyborze leczenia powinna być podjęta indywidualnie:</li> <li>- allogeniczny przeszczep szpiku ze zredukowanym kondycjonowaniem może być rozważany u młodych, chemiowrażliwych pacjentów w ogólnym dobrym stanie zdrowia(II-III, B), przeszczep taki nie jest standardowym postępowaniem i powinien być stosowany w ramach badań klinicznych;</li> <li>- w opiece paliatywnej akceptowalną remisję, satysfakcjonującą jakość życia oraz przedłużenie przeżycia można osiągnąć za pomocą chemioterapii opartej na gemcytabinie i/lub lokalnej RT. Zaleca się udział w badaniach klinicznych.</li> </ul>
<p><b>ISH 2009*</b> Włochy</p>	<p><b>Klasyczny HL (cHL) u dorosłych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- allogeniczny przeszczep komórek macierzystych jest zalecany u pacjentów z nawrotem HL po przeszczepie autologicznym, opornych na 1-2 linie terapii lub z wczesnymi nawrotami, u których nie udało się zebrać odpowiedniej ilości autologicznych komórek macierzystych z krwi obwodowej lub szpiku kostnego (grade C);</li> <li>- radioterapia w przypadku nawrotowych postaci HL może być rozważona w celu ograniczenia zmian resztkowych w węzłach u pacjentów z bardzo dobrą odpowiedzią częściową po 6-8 cyklach chemioterapii (grade B) lub ze zmianami resztkowymi w węzłach po ASCT (grade D).</li> </ul>
<b>AKTUALIZACJA ANALIZY WERYFIKACYJNEJ/HL</b>	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2015</b></p> <p>Stany Zjednoczone</p>	<p>1. Choroba <b>oporna na leczenie</b> – terapia systemowa drugiego rzutu. W dalszym leczeniu w przypadku oporności choroby lub nawrotu stosuje się HDT/ASCR ± ISRT (ang. involved site radiation therapy) lub ISRT, a następnie: terapię podtrzymującą – <b>brentuksymab vedotin</b> przez 1 rok, jeśli początkowo choroba oporna na leczenie lub nawrót &lt;12 miesiąca prowadzenia początkowej terapii albo dodatkową chemioterapię (<b>brentuksymab vedotin</b> jest opcją terapeutyczną, w razie niepowodzenia HDT/ASCR lub przynajmniej dwóch wcześniejszych wieloskładnikowych chemioterapii)± ISRT</p> <p>2. Podejrzanie <b>nawrotu</b> – zaleca się wykonanie ponownej biopsji. Przy wyniku pozytywnym - u pacjentów z zaawansowaniem choroby na poziomie IA – IIA (którzy początkowo nie byli leczeni RT i u których zanotowano niepowodzenie terapii w pierwotnych miejscach leczenia) zaleca się chemioterapię drugiej linii ± HDT/ASCR± ISRT (preferowane) lub u wybranych pacjentów samo RT. U pozostałych pacjentów zaleca się drugą linię chemioterapii. Następnie po dokonaniu oceny PET/CT, postępowanie prowadzone jest według schematu stosowanego w chorobie odpornej na leczenie.</p>
<p><b>AHS 2014</b></p> <p>Kanada</p>	<p>W przypadku drugiego lub kolejnego nawrotu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IFRT, jeśli lokalizacja pierwotnych zmian w przypadku nawrotu miejscowego nie była uprzednio naświetlana</li> <li>- chemioterapia paliatywna przeznaczona dla pacjentów symptomatycznych, z wykorzystaniem schematów: GDP (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna), COPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), CHVPP (chlorambucyl, winblastyna, prokarbazyna, prednizon), CEPP (cyklofosfamid, etopozyd, prokarbazyna, prednizon) lub winblastyny.</li> <li>- allogeniczny SCT przeprowadzany jest jedynie u zdrowych, &lt; 60 roku życia pacjentów z chemiowrażliwością, ECOG 0-2 i czasem do nawrotu choroby &gt;1 roku po HCT/ASCT.</li> <li>- można rozważyć podanie <b>brentuksymabu vedotin</b> u pacjentów, u których doszło do niepowodzenia wstępnej chemioterapii w schematach ABCD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna) lub BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon, G-CSF) i niepowodzeniu ASCT.</li> </ul>
<p><b>ESMO 2014</b></p> <p>Europa</p>	<p>Zastosowanie <b>brentuksymabu vedotin</b> stanowi opcję terapeutyczną dla pacjentów, u których doszło do niepowodzenia ASCT. Alternatywnym rozwiązaniem jest zakwalifikowanie pacjentów do badań klinicznych. U pacjentów po <b>wielokrotnych nawrotach</b>, u których brak jest innych opcji terapeutycznych, akceptowalny poziom remisji, satysfakcjonująca jakość życia oraz wydłużone przeżycie mogą być osiągnięte dzięki monoterapii paliatywnej z zastosowaniem gemcytabiny lub bendamustyny oraz/lub miejscowego RT.</p> <p>Do rozważenia jest również zastosowanie w tej grupie chorych <b>brentuksymabu vedotin</b>, który jest stosowany w leczeniu nawrotu HL po zastosowaniu co najmniej dwóch linii leczenia, nie będących kandydatami do wysokodawkowej chemioterapii z następującym po niej ASCT.</p> <p>W przypadku NLPHL brentuksymab nie stanowi opcji terapeutycznej (brak CD30 na komórkach LP).</p>
<p><b>PTOK 2013</b></p> <p>Polska</p>	<p>1. Chemioterapia</p> <p>W przypadku nawrotu lub odpornej postaci HL standardem postępowania jest zastosowanie alternatywnej chemioterapii. Z uwagi <b>na brak badań randomizowanych</b> trudno wskazać protokół chemioterapii, który miałby zdecydowaną przewagę nad pozostałymi. Najczęściej stosuje się schematy oparte na cisplatynie tj.: <b>DHAP</b> (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), <b>ESHAP</b> (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), <b>ASHAP</b> (doksorubicyna, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), <b>ICE</b> (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), oraz na gemcytabinie: <b>IGEV</b> (ifosfamid, gemcytabina, winorelina), <b>GVD</b> (gemcytabina, winorelina, pegylowana doksorubicyna), <b>GDP</b> (gemcytabina, deksametazon, cisplatyna)</p> <p>Dobór leczenia drugiej linii zależy od doświadczenia ośrodka, stanu klinicznego pacjenta, obecności chorób współistniejących, rodzaju stosowanego leczenia pierwszej linii (skumulowana dawka antracyklin i bleomycyny) oraz od poprzedzającej radioterapii. W przypadku nieosiągnięcia przynajmniej PR należy zmienić protokół. Jeżeli odpowiedź zostanie uzyskana po zastosowaniu 2–4 cykli leczenia ratunkowego, chorego należy zakwalifikować do wysokodawkowanej chemioterapii, najczęściej według schematu BEAM (karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan), wspomaganej autologicznym przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>2. Zastosowanie Allo-SCT u chorych z HL jest przedmiotem kontrowersji, głównie ze względu na wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową. U niektórych chorych ze względu na wiek lub schorzenia współistniejące istnieją przeciwwskazania do auto-HSCT i/lub allo-HSCT. W tej grupie stosuje się konwencjonalną chemioterapię, ewentualnie w skojarzeniu z radioterapią.</p> <p>3. Późny nawrót - można wykorzystać ponownie leki zastosowane w leczeniu pierwszej linii. Można zastosować nowe leki, najlepiej w ramach kontrolowanych badań klinicznych. <b>Brentuksymab vedotin</b> jest przeciwciałem chimerowym. U chorych z nawrotowym/opornym HL po niepowodzeniu wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganej auto-HSCT ogólny odsetek odpowiedzi po zastosowaniu <b>brentuksymabu</b> wynosił 75%, a CR 34%.W rekomendacji z 2011 r. terapia z BV nie była wymieniana.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BCSH 2013 Wielka Brytania	<p>1. W przypadku <b>oporności pierwotnej</b> można wykonać ponowną biopsję, a następnie zaleca się chemioterapię, która nie wykazuje oporności krzyżowej ± RT. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• całkowita (możliwa również częściowa przy kryteriach CT, ale zalecane jest podejście PET) - należy zastosować ASCT,</li> <li>• brak odpowiedzi całkowitej, należy ponownie zastosować chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać <b>BV</b> lub bendamustynę) ± RT. Następnie w przypadku: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi metabolicznej, należy przeprowadzić ASCT lub alloSCT (RIC-alloSCT jest zalecanym postępowaniem u młodszych pacjentów z chorobą chemiowrażliwą po niepowodzeniu ASCT),</li> <li>b) progresji choroby, należy zastosować ponownie chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej (może zawierać <b>BV</b> lub bendamustynę) ± RT.</li> </ul> </li> </ul> <p>2. W przypadku podejrzenia <b>nawrotu</b> zaleca się wykonanie ponownej biopsji. Przy wyniku pozytywnym – należy przeprowadzić ponowną ocenę stopnia zaawansowania nowotworu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) u pacjentów z zaawansowaniem choroby na poziomie IA-IIA (u których zanotowano niepowodzenie terapii w pierwotnych miejscach leczenia i którzy nie mieli wykonanego RT) zaleca się RT lub chemioterapię, która nie powoduje oporności krzyżowej ± RT. Następnie w zależności od odpowiedzi metabolicznej postępuje się tak samo jak w przypadkach oporności pierwotnej.</li> <li>b) u pozostałych pacjentów, należy postępować zgodnie ze schematem leczenia w przypadkach pierwotnie opornych na leczenie i braku całkowitej odpowiedzi metabolicznej.</li> </ul>
DKG 2013 Niemcy	<p>W przypadku nawrotu lub progresji, gdy istnieje możliwość wykonania przeszczepu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci do 60 r.ż. bez poważnych chorób współistniejących oraz po 60 r.ż. w dobrej kondycji fizycznej oraz bez ciężkich chorób współistniejących powinni otrzymać HDT z następującym po niej ASCT.</li> <li>- progresja choroby po terapii ratunkowej – alternatywą dla HDT jest terapia ratunkowa substancjami niewykazującymi oporności krzyżowej np.: IGEV po DHAP. Alternatywą może być również terapia <b>brentuksymabem vedotin</b>;</li> <li>- pacjenci z późnym nawrotem (przynajmniej 1 rok) po ASCT mogą zostać poddani kolejnemu ASCT. Terapie alternatywne do transplantacji:</li> <li>- Wybrani chorzy ze zlokalizowanym późnym nawrotem, bez nieswoistych objawów, w dobrym stanie ogólnym mogą alternatywnie do ASCT zostać poddani RT. Pacjenci z nawrotem po dwóch cyklach chemioterapii i naświetlaniu we wcześniejszych stadiach oraz pacjenci z nawrotem po RT mogą otrzymać intensywną, konwencjonalną chemioterapię (np.: BEACOPP poniżej 60 r.ż.) i RT. Pacjenci niekwalifikujący się do przeszczepu powinni otrzymywać terapię paliatywną <b>brentuksymabem vedotin</b>, chemioterapię lub RT. Jest to przede wszystkim zalecenie dla pacjentów po wielokrotnych nawrotach. Zalecanym rozwiązaniem dla tej grupy pacjentów jest włączenie ich do badań klinicznych.</li> </ul>
CCO 2012 Kanada	<p>Rekomendacja <b>nie wymienia</b> brentuksymabu vedotin jako opcji terapeutycznej. Rekomendowanym postępowaniem u pacjentów z chorobą oporną na leczenie lub nawrotem choroby w przypadku chemiowrażliwości jest ASCT. ASCT jest również możliwe u pacjentów ze stabilną chorobą po terapii ratunkowej.</p>

\* rekomendacja wydana przed rejestracją Adcetris

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej dla ALCL

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>AOTM-OT-4351-8/2013 /ALCL</b>	
NCCN 2013 Stany Zjednoczone	<p>U wszystkich pacjentów, oprócz chorych na ALCL ALK+ będących w remisji, należy rozważyć chemioterapię wysokodawkową wspomaganą przeszczepem komórek macierzystych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U osób z chorobą oporną/nawrotową, które są kandydatami do przeszczepu, w ramach II linii terapii rekomenduje się udział w badaniu klinicznym lub zastosowanie jednej z opcji chemioterapeutycznych: <b>BV, DHAP, ESHAP, EPOCH w dostosowanych dawkach, GDP, GemOx, ICE, MINE, pralatreksat</b> oraz <b>romidepsyna</b>. W przypadku uzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi zaleca się terapię dodatkową w postaci: udziału w badaniu klinicznym, <b>Allo-SCT lub auto-HSCT z ewentualnym napromienianiem zmian lokalnych</b>. W przypadku braku odpowiedzi zaleca się udział w badaniu klinicznym, <b>BSC lub radioterapie paliatywną</b>.</li> <li>• U osób z chorobą oporną/nawrotową, u których nie można wykonać przeszczepu, w ramach II linii terapii rekomenduje się udział w badaniu klinicznym, <b>radioterapię paliatywną lub</b> zastosowanie jednej z opcji chemioterapeutycznych: <b>alemtuzumab, bortezomib, BV, EPOCH w dostosowanych dawkach, gemcytabina, pralatreksat lub romidepsyna</b>.</li> </ul>
PTOK 2011* Polska	<p>SALCL należy do nowotworów chemiowrażliwych. PTO rekomenduje zastosowanie leczenia cytostatycznego zgodnie z protokołami dla chłoniaków agresywnych.</p> <p><b>W II i kolejnych liniach leczenia, w tym mobilizacji macierzystych komórek krwiotwórczych, zaleca się cykle chemioterapii: ICE, IVE, DHAP, ESHAP, Dexa-BEAM.</b> Może być również zastosowane przeciwciało <b>anty-CD52</b>.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
BCSH 2010 Wielka Brytania	W nawrotach choroby zaleca się chemioterapię zawierającą <b>związki platyny lub inny schemat leczenia ratunkowego</b> . Pacjenci z chorobą chemiowrażliwą powinni być rozważni pod kątem zastosowania przeszczepu.
<b>AKTUALIZACJA ANALIZY WERYFIKACYJNEJ/ALCL</b>	
NCCN 2015 Stany Zjednoczone	W przypadku <b>drugiej linii leczenia lub kolejnej terapii</b> należy zastosować w zależności od tego czy pacjent: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>jest kandydatem do HDT</b> (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), bendamustyna, belinostat, <b>brentuksymab vedotin</b> przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórno ALCL, DHAP (deksametazon, cisplatyna, cytarabina), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), dostosowanej dawki EPOCH, GDP (gemcytabina, deksametazon, cis platyna), GemOx (gemcytabina, oksaliplatyna), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), pralatreksat, romidepsyna</li> <li>• <b>nie jest kandydatem do HDT</b> (high-dose therapy): badanie kliniczne (preferowane), alemtuzumab, bendamustyna, belinostat, bortezomid, <b>brentuksymab vedotin</b> przy układowym ALCL, z wyłączeniem pierwotnego, skórno ALCL, dostosowanej dawki EPOCH, gemcytabina, pralatreksat, romidepsyna</li> </ul>
ESMO 2015 Europa	W przypadku <b>nawrotu</b> ALCL wskazane jest podawanie <b>brentuksymabu vedotin</b> bez względu na status ALK. Terapia <b>brentuksymabem vedotin</b> może służyć jako pomost dla pacjentów kwalifikujących się do alloSCT.
PTOK 2013 Polska	Przy <b>nawrotowym</b> ALCL ALK+, ALCL ALK- należy poddać pacjenta auto-HSCT, po uprzedniej chemioterapii w II linii leczenia opartej na schematach zawierających związki platyny tj. DHAP (cisplatyna, cytarabina, deksametazon), ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna). Duże nadzieje na dalszą poprawę wyników leczenia u chorych na ALCL wiąże się z zastosowaniem przeciwciał anti-CD30 ( <b>brentuksymab vedotin</b> ), anti-CD25 (daklizumab), anti-CD4 (zanolimumab).
BCSH 2013 Wielka Brytania	W przypadku <b>nawrotu</b> choroby zaleca się stosowanie schematów chemioterapii opartych na platynie lub innych terapiach ratunkowych tj. <b>brentuksymab vedotin</b> . U pacjentów z chorobą chemiowrażliwą należy rozważyć wykonanie przeszczepu.

\* rekomendacja wydana przed rejestracją leku Adcetris

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Do chwili zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź, którą przedstawiono w tabeli poniżej.

[REDAKTOWANE] przekazała powtórnie swoją opinię dotyczącą refundacji leku Adcetris we wskazaniach C81 oraz C84.5 (pierwsza opinia w 2013 roku). Ekspert podtrzymuje swoje stanowisko co do zasadności finansowania ze środków publicznych brentuksymabu vedotin wśród pacjentów z nawrotowym i opornym na leczenie chłoniakiem.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Ogólnie można stwierdzić: w postaciach opornych i w przypadku wczesnych nawrotów stosuje się tzw. Programy drugiej linii, takie jak: DHAP (Dexametazon, Cisplatin, Arebinozyd, Cytozyny), ESHAP (Etoposid, Cisplatin, Arabinozyd Cytozyny, Prednison), ICE (Ifosfamid, Carboplatin, Etoposid), IGEV (Ifosfamid, Gemcytabine), GCD (Gemcytabin, Carboplatin, Dexamethason, Vinorelbin), GVD (Gemcytabin, Vinorelbin, Doksarubicyna-liposomalna), MINE (Mitoxantron, Ifosfamid, Etoposid, Mesna), Mini-BEAM (Carmustin, Etoposid, Cytarabin, Melfalan) – kombinacje i modyfikacje zależne od doświadczeń ośrodka leczącego i lekarza.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 42), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są m.in: bendamustyna, bleomycyna, karboplatyna, cysplatyna, cytarabina, chlorambucyl, doksorubicyna, cyklofosamid, dakarbazyna, epirubicyn, etopozyd, gemcytabina, winorelbina, winkrystyna, winblastyna. Są to leki stosowane w ramach chemioterapii i są wydawane świadczeniobiorcom bezpłatnie. Natomiast dexametazon i prednizolon posiadają kategorię dostępności – leki dostępne w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 13. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Substancja	Wskazanie	UCZ [zł] (zakres dla 1 mg)	CHB [zł] (zakres dla 1 mg)	WLF [zł] (zakres dla 1 mg)	PO	WDS [zł] (zakres dla 1 mg)
Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Bendamustinum hydrochloridum	C81 w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby lub z opornością na leczenie	6,8-12,5	7,14-13,13	7,14-7,14	bezpłatnie	0
	C84.5 w przypadku: oporności lub wznowy po leczeniu pierwszej linii					
Bleomycin*	C81	0,0065	0,0068	0,0068	bezpłatnie	0
	C84.5					
Carboplatinum	C81	0,24-0,5	0,24-0,52	0,24-0,52	bezpłatnie	0
	C84.5					
Chlorambucilum	C81	4,83	5,07	5,07	bezpłatnie	0
	C84.5					
Cisplatinum	C81	0,65-0,90	0,68-0,95	0,68-0,95	bezpłatnie	0
	C84.5					
Cyclophosphamidum	C81	0,05-0,29	0,06-0,3	0,06-0,3	bezpłatnie	0
	C84.5					
Cytarabinum	C81	0,08-126,36	0,09-132,7	0,09-132,68	bezpłatnie	0
	C84.5					
Dacarbazinum	C81	0,15-0,2	0,16-0,2	0,16	bezpłatnie	0
	C84.5					
Doxorubicinum	C81	0,65-91,8	0,68-96,39	0,68-96,39	bezpłatnie	0
	C84.5					
Epirubicinum	C81	1,73-4,32	1,81-4,54	1,81-2,04	bezpłatnie	0
	C84.5					
Etoposidum	C81	0,14-0,26	0,15-0,27	0,15-0,17	bezpłatnie	0
	C84.5					
Fludarabinum	C81	1,62-8,32	1,71-8,73	1,71-8,73	bezpłatnie	0
	C84.5					
Gemcitabinum	C81 w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe	0,06-0,19	0,07-0,2	0,07-0,1	bezpłatnie	0
	C84.5 w przypadku: pacjentów z nawrotem choroby po standardowej chemioterapii lub z opornością na leczenie standardowe					
Hydroxycarbamidum	C81	0,0013-0,0017	0,0014-0,0018	0,0014	bezpłatnie	0
Ifosfamidum	C81	0,11-0,12	0,11-0,13	0,11-0,13	bezpłatnie	0
	C84.5					
Melphalanum	C81	5,84	6,13	6,13	bezpłatnie	0

Substancja	Wskazanie	UCZ [zł] (zakres dla 1 mg)	CHB [zł] (zakres dla 1 mg)	WLF [zł] (zakres dla 1 mg)	PO	WDŚ [zł] (zakres dla 1 mg)
	C84.5					
Mercaptopurinum	C81	0,014	0,015	0,015	bezpłatnie	0
	C84.5					
Methotrexatum	C81	0,06-0,08	0,07-0,08	0,07-0,08	bezpłatnie	0
	C84.5					
Thiotepum	C81	34,5-38,52	36,74-40,45	36,74	bezpłatnie	0
	C84.5					
Vinore binum	C81	2,98-64,8	3,13-68,04	3,13-61,24	bezpłatnie	0
Vincristinum	C81	25,06-25,92	26,31-27,22	26,31-27,22	bezpłatnie	0
	C84.5					
Vinblastinum	C81	4,32	4,54	4,54	bezpłatnie	0
	C84.5					
Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym						
Dexamethasonum	nowotwory złośliwe - leczenie wspomagające; nowotwory złośliwe - premedykacja	0,85	0,89	1,15	ryczałt	0,16-0,39
Prednisolonum	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1,94	2,04	2,75	ryczałt	0,64

\*Dane podane dla IU

Na podstawie danych przekazanych przez NFZ dokonano oszacowań kosztów refundacji. Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 14. Koszty refundacji, na podstawie danych NFZ (mln PLN)

Zakres świadczeń		2007*	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Chemioterapia	Liczba unikalnych nr PESEL	307	1363	1076	951	653	606	550	519	313
	Wartość refundacji leków stosowanych w schematach (PLN)	1,29	3,90	1,58	1,34	0,73	0,61	0,72	0,76	0,41
	Wartość refundacji wszystkich świadczeń (PLN)	1,69	8,70	9,21	8,99	5,24	4,19	4,97	4,40	1,64
Radioterapia	Liczba unikalnych nr PESEL	21	264	266	254	162	135	126	149	62
	Wartość refundacji radioterapii (PLN)	0,09	2,03	3,20	3,16	1,93	1,42	1,40	1,86	0,76
	Wartość refundacji wszystkich świadczeń (PLN)	0,14	2,46	3,89	3,52	2,17	1,56	1,53	2,03	0,80
Przeczepienie komórek	Liczba unikalnych nr PESEL	0	0	48	97	99	92	81	86	50
	Wartość refundacji (PLN)	0	0	2,93	6,25	3,40	4,69	4,21	1,60	0,14
Chemioterapia niestandardowa	Liczba unikalnych nr PESEL	0	0	54	87	64	87	61	18	2
	Wartość refundacji (PLN)	0	0	3,15	6,21	6,53	6,38	5,85	6,27	3,88



Zakres świadczeń		2007*	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
Łącznie	Liczba unikalnych nr PESEL	324	1419	1205	1146	830	779	675	656	396
	Łączny koszt leczenia (PLN)	1,83	11,15	19,18	24,96	17,34	16,82	16,56	14,30	6,45

\*dane niepełne

Średnia wartość refundacji leków stosowanych w chemioterapii wyniosła ok 6 tys. PLN w przeliczeniu na jednego pacjenta (3 679 pacjentów). Największą wartość refundacji leków stosowanych w chemioterapii ok. 122 tys. PLN przeznaczona została na pacjenta leczonego z zastosowaniem 6 cyklin schematu MOPP (cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), przy czym największy koszt refundacji generowany był w tym przypadku przez prokarbazynę (niecałe 20 tys. za dawkę).

W zakresie radioterapii koszty refundacji wynosiły ok 12 tys. PLN na pacjenta (max. 47 tys. PLN) (1289 pacjentów). W zakresie tym koszty refundacji różniły się ze względu na rodzaj wykonanej procedury:

- teleradioterapia paliatywna ok 3,4 tys. PLN (94 pacjentów)
- teleradioterapia radykalna z planowaniem dwuwymiarowym (2D) 6,1 tys. PLN (46 pacjentów)
- teleradioterapia radykalna z planowaniem trójwymiarowym (3D) 11,8 tys. PLN (862 pacjentów)
- teleradioterapia 3D 15,6 tys. PLN (323 pacjentów)

W zakresie przeszczepienia komórek koszty refundacji wynosiły ok 76 tys. PLN (max 410 tys. PLN) w przeliczeniu na pacjenta. W zakresie tych świadczeń koszty refundacji różniły się ze względu na rodzaj wykonanej procedury:

- ASCT 56 tys. PLN (479 pacjentów)
- Allo-SCT od dawcy spokrewnionego ok. 136 tys. PLN (20 pacjentów)
- Allo-SCT od dawcy niespokrewnionego 256 tys. PLN (34 pacjentów).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 15. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Wskazanie	Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>Dla obu wskazań</li> </ul>	w ramach chemioterapii ratunkowej i chemioterapii paliatywnej ± radioterapia: <ul style="list-style-type: none"> <li>bendamustyna w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;</li> <li>gemcytabina w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej;</li> <li>chemioterapia w schematach DHAP, IGEV, ICE, GVD;</li> </ul>	<i>Na podstawie analizy zagranicznych i polskich wytycznych, rekomendacji finansowych oraz wyników badania ankietowego przeprowadzonego wśród ekspertów klinicznych wywnioskowano, że w populacji docelowej brak jest określonego schematu leczenia o wyższej skuteczności, który można by uznać za standard postępowania. Wskazywane przez ankietowanych ekspertów klinicznych sposoby leczenia wskazują na dużą różnorodność stosowanych opcji terapeutycznych. Zatem niewłaściwym byłoby wskazanie jednego, konkretnego protokołu chemioterapii i uznanie go za właściwy komparator do wykonania analizy porównawczej względem BV.</i>	Szczegółowy komentarz pod tabelą
<ul style="list-style-type: none"> <li>Choroba Hodgkina (C81)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych</li> </ul>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Inne i nieokreślone chłoniaki T (C84.5)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>autologiczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych</li> </ul>		

Przy wyborze komparatorów warto zwrócić uwagę, że umiejscowienie brentuksymabu vedotin w strategii leczenia chorych z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina i układowym anaplastycznym chłoniakiem z dużych komórek nie jest jasno sprecyzowane, a tym samym określenie technologii opcjonalnej jest problematyczne.

Ponadto, zarówno w Polsce jak i na świecie zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej dotyczącej postępowania w leczeniu chorych z analizowanej populacji docelowej, a także zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych nie ma obecnie ustalanego protokołu postępowania w populacji wnioskowanej. Wnioskodawca decyzję o wyborze konkretnych schematów chemioterapii oparł przede wszystkim na wynikach badania ankietowego, co w tym przypadku wydaje się zasadne.

Biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne, można wywnioskować że w przypadku nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina po ASCT lub po przynajmniej dwóch wcześniejszych chemioterapiach gdy ASCT czy wielolekowa chemioterapia nie stanowiły opcji leczenia, rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapii +/- radioterapia, która powinna umożliwić przeprowadzenie allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub chemioterapii paliatywnej. Podobne leczenie można zastosować w przypadku pacjentów z chłoniakiem anaplastycznym, które prowadzić będzie do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych lub chemioterapii paliatywnej. Podsumowując otrzymane wyniki, wytyczne dość obszernie odnoszą się do leczenia I i II linii HL, natomiast nie są często jednoznaczne we wskazywaniu konkretnych opcji leczenia na kolejnych liniach, czyli tych, na których BV może być stosowany.

Ankietowani eksperci kliniczni w Polsce również nie wskazywali podstawowej metody leczenia chorych w rozważanym wskazaniu, a zakres odpowiedzi dotyczących najczęściej stosowanych opcji terapeutycznych był bardzo szeroki. Należy przy tym zaznaczyć, że wobec braku ustanowionych standardów postępowania terapeutycznego praktyka kliniczna w poszczególnych ośrodkach leczenia może zasadniczo się różnić.

W opinii eksperta klinicznego Agencji, w populacji docelowej w postaciach nawrotowych oraz opornych na leczenie, w ramach drugiej linii mogą być stosowane schematy:

- DHAP (deksametazon, cisplatyna, arabinozyd cytozyny),
- ESHAP (etopozyd, cisplatyna, arabinozyd cytozyny, prednison),
- ICE (ifosfamid, karboplatyna, etopozyd),
- IGEV (ifosfamid, gemcytabina),
- GCD (gemcytabina, karboplatyna, deksametason),
- GVD (gemcytabina, winorelbina, doksorubicyna liposomalna),
- MINE (etopozyd, ifosfamid, mesna, mitoksantron),
- Mini-BEAM (karmustyna, etopozyd, Arabinozyd cytozyny, melfalan).

Jednakże, ekspert w swojej opinii zaznaczył, że kombinacje i modyfikacja schematów zależy od doświadczenia ośrodka leczącego i lekarza, podkreślając tym samym, brak jest określonego schematu postępowania.

Podobne odpowiedzi zostały udzielone przez ekspertów klinicznych biorących udział w badaniu ankietowym wnioskodawcy. Jako najczęściej stosowaną terapię w leczeniu populacji docelowej wymieniano: bendamustynę w monoterapii i DHAP (■) IGEV (■) ICE (■) gemcytabinę w monoterapii (■); GVD (■); GV (■); IGEV (■).

### **Dane NFZ**

W celu zweryfikowania przyjętych założeń co do ścieżek postępowania u chorych z rozpoznaniem C81 i C 84.5 oraz wyłonienia opcji alternatywnych dla leku Adcetris, zwrócono się o udostępnienie danych z NFZ w zakresie listy leków z katalogu chemioterapii. Pozwoliły one określić poszczególne linie leczenia stosowane u pacjentów z przedmiotowym wskazaniem.

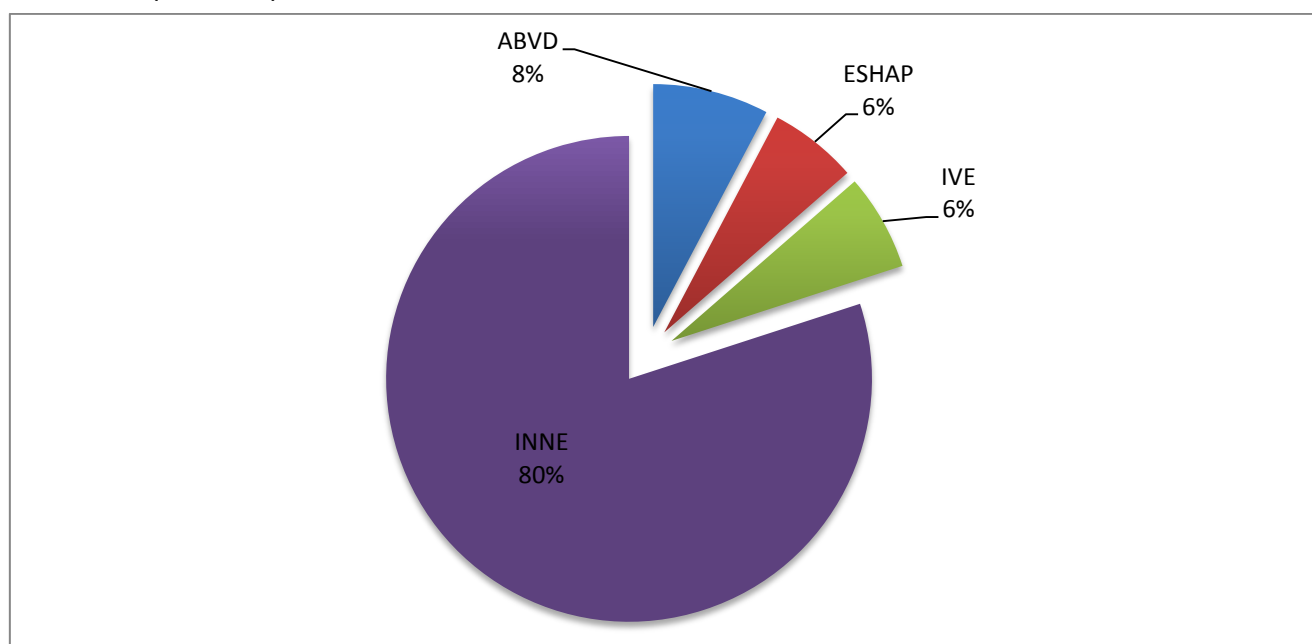
Analiza danych potwierdziła, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie HL i ALCL rozważane mogą być różne schematy chemioterapii. Dodatkowo rozbieżność pomiędzy stosowanymi opcjami terapeutycznymi, można zaobserwować porównując wyniki otrzymane od ekspertów klinicznych, uzyskane w ramach badania ankietowanego wnioskodawcy, z danymi uzyskanymi z NFZ. Wynika z tego, że dobór leczenia drugiej linii i kolejnych zależy od doświadczenia ośrodka w którym pacjent jest leczony.

Przy analizowaniu niniejszych danych, przyjęto założenie że pacjent przyjmuje kolejną linię leczenia po 3 miesiącach od zakończenia poprzedniego schematu. Założenie to jest zgodne z danymi literaturowymi, wskazującymi, że w przypadku niepowodzenia leczenia HL/ALCL, może nastąpić progresja choroby, w trakcie lub w okresie do 3 miesięcy od zakończenia leczenia początkowego (terapia skojarzona lub chemioterapia radykalna). Natomiast w przypadku nawrotu choroby niespełniającego kryterium oporności do czynników zwiększonego ryzyka należą czas do nawrotu krótszy niż 12 miesięcy.

Ze względu na brak umiejscowienia BV w schemacie postępowania chorych z HL/ALCL, Agencja uwzględniła wszystkie dane dot. populacji, która stosowała co najmniej II linię leczenia (wnioskodawca uwzględnił populację, która kwalifikuje się do III linii leczenia).

Jak zostało to wykazane na wykresie, przy wskazaniu C81 ok. 80% stanowiły wskazania określone jako inne, dla których udział w latach 2007-2015 był mniejszy niż 5%. Najczęściej stosowanym schematem był ABVD. Pomimo, że rekomendacje kliniczne wskazują że terapia ABVD stosowana jest jako początkowy schemat w leczeniu HL i ALCL, to jak pokazały dane NFZ schemat ten stosowany jest także w dalszych liniach leczenia. Pozostałe dwa schematy najczęściej stosowane to ESHAP oraz ICE (6%).

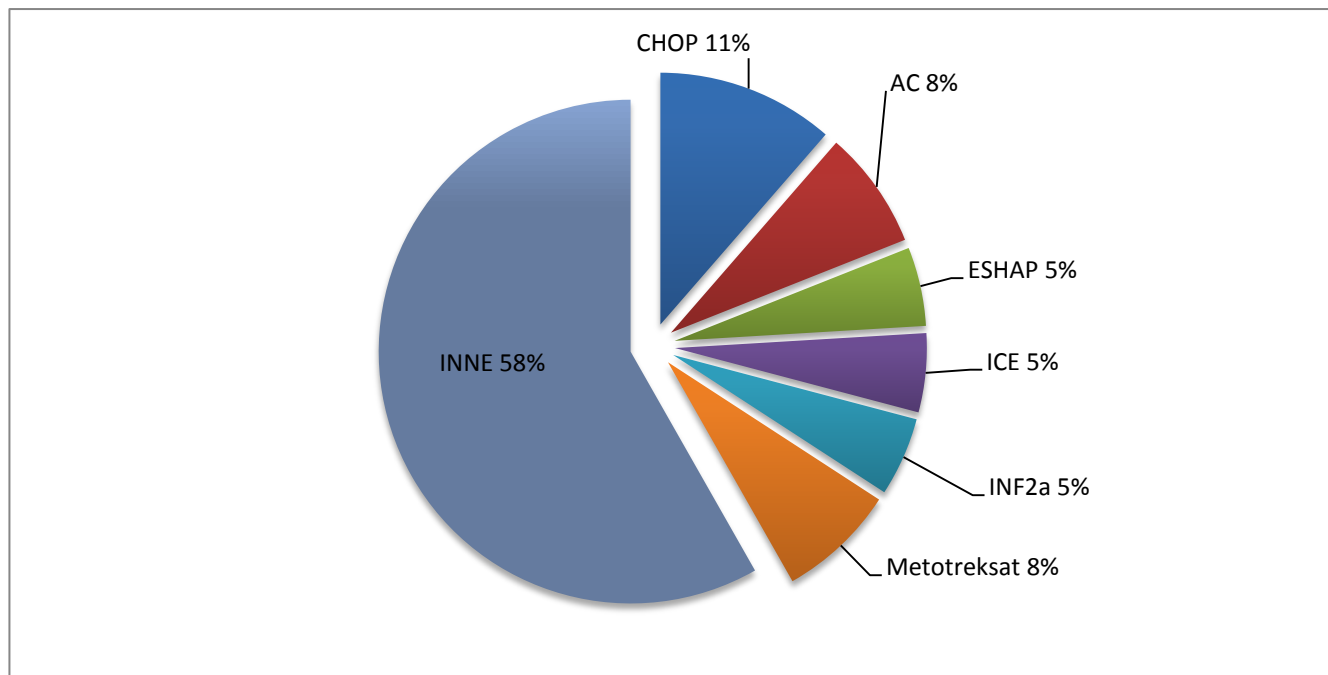
**Rysunek 1. Schematy chemioterapii stosowane u co najmniej 5% chorych w analizowanym wskazaniu C81 w latach 2007 – 2015 (Dane NFZ)**



ABVD – (doksorubicyna; bleomycyna; dakarbazyna; winblastyna); ESHAP - (cytarabina; cysplatyna, etopozyd, metyloprednizolon); IVE – (etopozyd; epirubicyna; ifofosfam; mesna)

Na podstawie analizy danych NFZ dla wskazania C84.5 wykazano, że w okresie od stycznia 2007 r. do 2015 r. pacjenci najczęściej przyjmowali schemat CHOP (11%). Podobnie jak we wskazaniu C81, brak jest określonych zasad leczenia pacjentów z ALCL. Około 60% schematów chemioterapii została określona jako inne, co potwierdza szeroki wachlarz terapii stosowanych w praktyce klinicznej.

**Rysunek 2. Schematy chemioterapii stosowane u co najmniej 5% chorych w analizowanym wskazaniu C84.5 w latach 2007 – 2015 (Dane NFZ)**



CHOP – (doksorubicyna; cyklofosfamid; winkrystyna; prednizon); AC – (asparaginaza; cisplatyna); ESHAP - (Cyklofosfamid, etopozyd, dokrorubicyna; metyloprednizolon); ICE – (etopozyd; ifofosfamid; karboplatyna); INF2a – interferon alfa.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej przeprowadzonej przez autorów przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu leczenia dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek było wykonanie porównawczej analizy skuteczności i bezpieczeństwa w/w produktu leczniczego z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną.

Ze względu na fakt, iż do przeglądu dotyczącego badanej interwencji włączono badania jednoramienne oraz badania z grupą kontrolną, które nie mogły stanowić podstawy do wykonania porównania bezpośredniego: badanie Chen 2014, w którym interwencją badaną było podawanie BV+allo-SCT, a grupę kontrolną stanowili pacjenci, u których wykonano allo-SCT oraz badanie AETHERA (populacja częściowo zgodna z wnioskowaną – kryteria włączenia nie uwzględniały pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia (CHEM) nie stanowią opcji leczenia), wnioskodawca przeprowadził kolejny etap przeglądu, w celu odnalezienia badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną dla komparatorów. Strategia wyszukiwania na tym etapie odnosiła się do wybranych komparatorów (chemioterapia oraz allo-SCT).

**Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w zakresie leczenia chłoniaka Hodgkina oraz w zakresie leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek**

Parametr		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	HL	Dorośli oraz dzieci od 12 r.ż. chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina (HL): <ul style="list-style-type: none"> <li>• po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ASCT, ang. <i>autologous stem cell transplant</i>) lub</li> <li>• po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia (CHEM) nie stanowią opcji leczenia.</li> </ul>	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. chorzy na HL uprzednio nieleczeni.	Populacja pediatryczna poza statusem rejestracyjnym (niezgodna z ChPL)
	ALCL	Dorośli oraz dzieci od 12 r.ż.* chorzy na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.	Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia, np. nieleczeni chorzy na ALCL.	
Interwencja		Brentuksymab 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.	Inna niż wymieniona w kryteriach włączenia.	Bez uwag

Parametr		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Komparatory	Wspólne dla obu wskazań	<ul style="list-style-type: none"> <li>bendamustyna (BEN) w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± radioterapia (RT);</li> <li>gemcytabina (GEM) w monoterapii oraz w dowolnym schemacie chemioterapii wielolekowej ± RT;</li> </ul> chemioterapia w schematach: <ul style="list-style-type: none"> <li>ICE ± RT;</li> <li>IGEV ± RT;</li> <li>DHAP ± RT;</li> <li>GVD ± RT;</li> <li>dowolny w przypadku pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną;</li> <li>nie dotyczy w przypadku badań jednoramiennych.</li> </ul>	Inny niż wymieniony, w kryteriach włączenia/ nie dotyczy badań jednoramiennych.	Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych m.in. NCCN 2015 wymienia jako terapie drugiej linii w przypadku HL również: C-MOPP, ESHAP, Mini-BEAM i MINE, które nie są wskazane jako możliwe komparatory dla terapii BV Ponadto zgodnie z analizą danych otrzymanych z NFZ do najczęściej stosowanych schematów stosowanych u pacjentów należą również ABVD, ESHAP oraz IVE. Wyniki analiz danych NFZ wskazują natomiast, iż najczęściej stosowanymi schematami stosowanymi we wskazaniu ALCL są CHOP, metotreksat, AC, ESHAP, INF2a oraz ICE
	HL	<ul style="list-style-type: none"> <li>allo-SCT;</li> </ul> Przy czym komparator ten należy rozumieć jako proces CHEM ± RT ± allo-SCT, nie zaś jako osobną terapię		
	ALCL	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASCT</li> </ul>		
Punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> <li>abstrakty - nie stosowano żadnych ograniczeń do punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa;</li> <li>pełne teksty - zastosowano ograniczenia.</li> </ul>	Niezgodne z powyższymi kryteriami włączenia	Bez uwag
Typ badań		Badania pierwotne: badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa), badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa), badania jednoramienne w których uczestniczyło co najmniej 10 chorych (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji), publikacje w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim, publikacje od roku 1990 włącznie.	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, publikacje w językach innych niż polski, angielski, niemiecki, francuski, publikacje wydane przed rokiem 1990.	Bez uwag

\* W ramach analizy założono, iż mediana lub średnia wieku chorych w ocenianej populacji nie mogła być niższa niż 12 lat.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W wyniku systematycznego przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję dla wskazań: Leczenie chłoniaków CD30+:C81 Choroba Hodgkina; w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. odnaleziono łącznie 2 przeglądy systematyczne i 29 publikacji (w tym także abstrakty konferencyjne), natomiast dla wskazań leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. odnaleziono łącznie 2 przeglądy systematyczne i 5 publikacji (w tym 2 abstrakty konferencyjne).

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in.:

- Medline (Pubmed),
- Embase (Ovid),
- The Cochrane Library.
- bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia).
- Rejestr badań klinicznych: *National Institutes of Health*.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa wnioskodawca przeszukał dodatkowo:

- publikacje urzędów: EMA (ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja Leków), FDA (ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków), *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych* (URPLW MiPB).

Ponadto przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

Jako ostateczną datę wyszukiwania podano 2.03.2015 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa leku Adcetris (brentuksymab vedotin) przeznaczonego do leczenia dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz na nawrotowego lub opornego na leczenie układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących jednostek chorobowych i leku. Nie zawężano wyszukiwania do komparatorów. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 27.08.2015 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, a tym samym stwierdzono, iż strategia wyszukiwania przyjęta przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wskazaniu HL

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego wskazania C81 **Choroba Hodgkina** włączono łącznie **29** pierwotnych badań, w tym:

- **5** badań oceniających BV w populacji dorosłych – 4 badania retrospektywne (Garciaz 2013, Gibb 2013, Sasse 2013, Rothe 2012) oraz jedno badanie prospektywne (Han 2013);
- **5** badań w populacji mieszanej (tj. dorośli i dzieci) - 4 badania retrospektywne (Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013) oraz jedno badanie prospektywne (Younes 2012)
  - Ponadto włączono 2 publikacje stanowiące uzupełnienie do badania Younes 2012: Gopal 2015 oraz EMA 2012. Dodatkowo włączono jeden abstrakt Chen 2015, dostarczony przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie braku spełniania wymagań minimalnych.
- Wnioskodawca przeprowadził również dodatkową ocenę BV na podstawie **4** badań w populacji dorosłych:
  - 1 badanie I fazy (Younes 2010) (badanie eskalacji dawki - gdzie pacjentom podawano różne dawki leku, inne niż w ChPL),
  - 1 badanie dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa BV względem PLC (badanie randomizowane AETHERA), w którym populacja pacjentów tylko częściowo spełniała kryteria refundacyjne dla wnioskowanej interwencji, (nie uwzględnia pacjentów po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia (CHEM) nie stanowią opcji leczenia)
  - 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa BV jako terapii ratunkowej przed allo-SCT (Chen 2012 (abstrakt), Chen 2014 (badanie retrospektywne z historyczną grupą kontrolną). W badaniu Chen 2014 analizowano terapię BV w połączeniu z następującym po niej allo-SCT
- Do analizy komparatorów włączono **15** publikacji (badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona z badań z grupą kontrolną), w tym 11 badań w populacji dorosłych (Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Martinez 2013, Moskowitz 2013, Sarina 2010, Robinson 2009, Oki 2008, Thomson 2008, Validire 2008, Bartlett 2007 i Venkatesh 2004) i 4 badania w populacji mieszanej (dzieci i dorośli) (Marcais 2013, Cole 2009, Devetten 2009 i Sureda 2008).

W badaniach dotyczących komparatorów oceniano skuteczność i bezpieczeństwo następujących terapii:

- GVD (badanie Bartlett 2007);

- 
- GEM w monoterapii oraz w schematach (badania Cole 2009, Validire 2008, Oki 2008, Venkatesh 2004);
  - BEN w monoterapii (badania Corazzelli 2013, Ghesquieres 2013, Moskowitz 2013);
  - chemioterapia  $\pm$  RT (badania Martinez 2013, Thomson 2008);
  - allo-SCT (Marcais 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Robinson 2009, Sureda 2008).

Z uwagi na fakt, iż obecna analiza prowadzona jest w celu aktualizacji raportu z 2013 r., badania Younes 2010 i Rothe 2012 nie zostały umieszczone w niniejszej analizie oceny skuteczności klinicznej, gdyż były już omówione i ocenione w AWA z 2013 r. nr: AOTM-OT-4351-8/2013. W niniejszej analizie tylko skrótowo przypomniano główne wyniki i wnioski z poprzedniego raportu Agencji w zakresie skuteczności klinicznej ocenianego leku.

Z uwagi na fakt, iż badanie Chen 2012 dostępne jest tylko w formie abstraktu konferencyjnego, nie zostało włączone zarówno do analizy weryfikacyjnej z 2013 r. jak i obecnej.

Ponadto, z ocenianej analizy skuteczności wyłączono badanie Moskowitz 2015 (AETHERA), gdyż nie spełniało kryteriów włączenia do analizy pod względem populacji docelowej. Badanie to przedstawiono w analizie bezpieczeństwa.

Ostatecznie w analizie weryfikacyjnej uwzględniono **26** badań. Szczegółowa charakterystyka i wyniki wszystkich badań znajdują się w AKL wnioskodawcy.



## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 17. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dot. chłoniaka Hodgkina włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania z zastosowaniem BV – badania włączone do analizy skuteczności i bezpieczeństwa</b>			
<b>Pacjenci dorośli</b>			
<b>Garciaz 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- jednoramienne, retrospektywne, wieloośrodkowe - przydział pacjentów do grupy: od lipca 2009 do listopada 2012 w ramach programu leczenia indywidualnego (Named Patient Program) - mediana follow up wynosiła 20 miesięcy (10,5-43,2) <u>interwencja:</u> BV 1,8 mg/kg podawany we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.  Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia.  Pacjenci otrzymali średnio 5 cykli (2-8).	<u>Kryteria włączenia:</u> Histologicznie potwierdzony w biopsji nawrót chłoniaka Hodgkina; Ekspresja CD 30+ potwierdzona badaniami immunochemicznymi; Chłoniak pierwotnie oporny na leczenie lub nawrót po auto-SCT lub/i allo-SCT; Możliwość przeprowadzenia allo-SCT lub tandemowego auto/allo-SCT po terapii BV.  <u>Liczba pacjentów</u> 24 (mediana wieku 35 lat (20-60 lat)): - ECOG -2 i 3 - 10 pacjentów – HL oporny na leczenie (po średnio 2 wcześniejszych chemioterapiach) - 10 pacjentów – nawrót po auto-SCT - 4 pacjentów – nawrót po allo-SCT i auto-SCT	- OS - PFS -CR -ORR - PR - SD/PD - profil bezpieczeństwa - Wykonanie następowego przeszczepu komórek krwiotwórczych: allo-SCT, auto-SCT lub tandemowego auto-SCT/allo-SCT albo podanie limfocytów od dawcy.
<b>Gibb 2013</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- badanie retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe - przydział pacjentów do grupy: chorzy spełniający kryteria włączenia do Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów w ośrodku w Wie kiej Brytanii od grudnia 2010 do sierpnia 2011 <u>Interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg (dawkowanie dla chorych ważących do 100 kg) podawany w 250 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej przez 30 min raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg dozwolona była, jeśli zdarzenia niepożądane nie ustępowały mimo zastosowania leczenia. - Liczba wcześniejszych schematów leczenia – 3 (2-8) - mediana follow up wynosiła 12,9 mies. (5,4 - 43,2),	<u>Kryteria włączenia:</u> - HL, ALCL lub chłoniak z komórek T CD30+ odporne na co najmniej 2 schematy chemioterapii lub ASCT; - dodatni wynik badania PET-TK; - możliwość zastosowania leczenia układowego; - niekorzystny stan ogólny chorego związany z progresją choroby. <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze allo-SCT; - mielosupresja o ciężkim nasileniu; - aktywne zakażenie; - istotne zaburzenia czynności wątroby lub nerek.  <u>Liczba pacjentów</u> 24 (mediana wieku 41,5 (21;78)), w tym	- zgony; - PFS (mediana); - ORR; - profil bezpieczeństwa.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Sasse 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: chorzy spełniający kryteria włączenia, leczeni BV od marca 2010 r. w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. Named Patient Program);</p> <p><u>Interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany przez 30 min. raz co 3 tygodnie. Redukcja pojedynczej dawki do 1,2 mg/kg była zalecana, jeśli wystąpiły zdarzenia niepożądane w co najmniej 3. stopniu nasilenia. Mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 4,5 (2 - 12)</p> <p>- mediana (zakres) cykli leczenia BV 4,5 (2 -12);</p> <p>- liczba wcześniejszych schematów chem. 3 (2 - 6)</p>	<p>- HL-18</p> <p>- ALCL-5</p> <p>- Chłoniak z komórek T - 1</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nawrotowy lub oporny na leczenie HL potwierdzony w ocenie histologicznej;</p> <p>- nie stosowanie uprzednio terapii wysokodawkowej i ASCT;</p> <p>- zachowana czynność narządów;</p> <p>- prawidłowa morfologia krwi obwodowej.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 14 (mediana wieku 45(24 - 74))</p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- PFS (mediana);</p> <p>- ORR;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<p>Han 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics, Inc. and Millenium: The Takeda Oncology Company</p>	<p>- prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>- przydział pacjentów do grupy: chorzy leczeni między lutym 2010 a sierpniem 2011</p> <p>- <u>interwencja:</u> Brentuksymab vedotin i.v. podawany raz co 3 tygodnie. Dawka początkowa BV - 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby lub do otrzymania maksymalnej liczby cykli leczenia, tj. 16 (około 12 miesięcy leczenia), zależnie od tego, co nastąpiło wcześniej.</p> <p>Mediana (zakres) cykli leczenia BV wyniosła 8 (1 - 16);</p> <p>Mediana okresu leczenia wyniosła ok. 6 mies. (zakres: 3 - 63);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek ≥18 lat;</p> <p>- nawrotowy lub oporny na leczenie nowotwór hematologiczny CD30+ potwierdzony histologicznie;</p> <p>- progresja, nawrót lub oporność na leczenie występująca po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej;</p> <p>- zakończenie leczenia z wykorzystaniem radioterapii, chemioterapii, terapii z zastosowaniem leków biologicznych, immunoterapii, terapii radioizotopami i/lub terapii z zastosowaniem jakiegokolwiek z leków badanych, co najmniej 4 tygodnie przed przyjęciem pierwszej dawki leku badanego;</p> <p>- wyleczenie objawów związanych z działaniami niepożądanymi występującymi w wyniku stosowania wcześniejszego leczenia;</p> <p>- stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1;</p> <p>- prawidłowa czynność narządów potwierdzona wynikami badań laboratoryjnych w momencie kwalifikacji do badania;</p> <p>- w przypadku chorych w wieku rozrodczym stosowanie skutecznej formy antykoncepcji w czasie trwania badania oraz 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego leku.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>- zgony;</p> <p>- CR;</p> <p>- PR</p> <p>- ORR;</p> <p>- SD;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- czas trwania zespołu QRS &gt; 120 ms;</li> <li>- wydłużenie odstępu QTcF &gt; 470 ms;</li> <li>- zaburzenia rytmu serca w momencie kwalifikacji do badania;</li> <li>- istotne klinicznie nieprawidłowości w obrębie zastawek serca (zwężenie, niedomykalność);</li> <li>- frakcja wyrzutowa lewej komory &lt; 0,30 w wywiadzie;</li> <li>- zaburzenia sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca, zawał, niestabilna dusznicza bolesna, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia rytmu serca, występujące w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed kwalifikacją do badania;</li> <li>- stosowanie leków o znanym wpływie na odstęp QTc.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>52 pacjentów (mediana wieku 34,5 (19 - 76)), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 49 - HL</li> <li>- 2 - ALCL</li> <li>- 1 - chłoniak szarej strefy CD30+</li> </ul> <p>Liczba wcześniejszych schematów leczenia (mediana) – 4 (1-11)</p>	
<b>Pacjenci dorośli i dzieci (populacja mieszana)</b>			
<p><b>Kahraman 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- retrospektywne, jednoramiennie, jednoośrodkowe</li> <li>- przydział pacjentów do grupy: między kwietniem 2010 roku a majem 2011 roku retrospektywnej ocenie poddano kolejno włączonych 12 chorych: 5 chorych uczestniczących w badaniu oceniającym kardiologiczny profil bezpieczeństwa BV (badanie Rothe 2012) oraz 7 chorych leczonych BV w ramach programu firmy Millennium: Tekeda;</li> <li>- <u>interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg podawany raz na 3 tygodnie. W przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. stopniu nasilenia badacz mógł zredukować dawkę. Leczenie przerywano w momencie wystąpienia zdarzeń niepożądanych o 4. stopniu nasilenia.</li> </ul> <p>Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w czasie badania wyniosła 7</p> <p>Mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 16 mies. (5</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG ≤2;</li> <li>- prawidłowa czynność narządów, w tym prawidłowy obraz krwi obwodowej.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b/d</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 12 (mediana dla wieku 38,5 (17 - 48))</p> <p>Liczba wcześniejszych schematów leczenia (mediana) 5,5 (3-9)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CR</li> <li>- PR</li> <li>- SD</li> <li>- PD</li> <li>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana)</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Salihoglu 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p>Informacja o konflikcie interesów</p>	<p>- 30);</p> <p>- retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział pacjentów do grupy: chorzy leczeni w ramach Named Patient Program między marcem 2011 roku a lipcem 2013 roku</p> <p>- <u>interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg, podawany co 3 tygodnie w ramach leczenia ambulatoryjnego w postaci wlewu trwającego 30 minut. Redukcja dawki BV do 1,2 mg/kg była zalecana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3. stopnia.</p> <p>Liczba wcześniejszych schematów leczenia (mediana) – 4 (2 - 7))</p> <p>- Mediana (zakres) liczby cykli BV wynosiła 7</p> <p>- okres trwania badania wynosił 28 mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- przyjęcie ≥2 cykli BV;</p> <p>- dostęp do dokumentacji klinicznej oraz wyników badań dotyczących stopnia zaawansowania choroby;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- niewydolność narządowa</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>58 (mediana dla wieku w chwili rozpoznania, 26 (13 - 62))</p>	<p>- zgony</p> <p>- OS</p> <p>- PFS</p> <p>- ORR</p> <p>- CR</p> <p>- profil bezpieczeństwa</p>
<p><b>Yang 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: do badania zakwalifikowano chorych leczonych w ramach programu leczenia indywidualnego (ang. Named Patient Program) między październikiem 2011 roku a czerwcem 2013 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- brentuksymab vedotin i.v. w dawce 1,8 mg/kg m.c., podawany co 3 tygodnie w postaci wlewu trwającego 30 minut. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych lub odmowy przez chorego dalszego uczestnictwa w badaniu.</p> <p>Mediana (zakres) liczby cykli BV wynosiła 5 (1 - 18).</p> <p>- okres trwania badania wynosił 20 mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina z ekspresją antygenu CD30+ potwierdzoną w badaniu patologicznym.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> rozpoznanie podtypu chłoniaka Hodgkina z przewagą limfocytów;</p> <p>rozpoznanie ALCL z ekspresją CD30+.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>22 (mediana wieku 30 (16 - 57))</p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- PFS (mediana);</p> <p>- CR; (czas do wystąpienia oraz czas trwania CR);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Zinzani 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: grudzień 2010 r. - sierpień 2011 r. ocenie poddano 65 chorych leczonych BV w</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nawrotowy i/lub oporny na leczenie HL CD30+ potwierdzony w badaniu histologicznym;</p> <p>- nawrót choroby po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych</p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- PFS (prawdopodobieństwo oraz</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>ramach programu leczenia indywidualnego we Włoszech</p> <p><u>Interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. podawany przez 30 min co 3 tygodnie. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych o 3. lub 4. stopniu nasilenia badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych (np. związanych z układem nerwowym). Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w badaniu wyniosła 8 (3 - 16).</p> <p>- liczba wcześniejszych schematów leczenia przeciwnowotworowego: 4 (2 - 13,2)</p> <p>- mediana okresu obserwacji wyniosła 13,2 mies.;</p>	<p>schematach chemioterapii, w przypadku gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia (w związku z niewystarczającą liczbą komórek macierzystych bądź opornością na leczenie chemioterapeutyczne);</p> <p>- stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</p> <p>- prawidłowa czynność narządów, w tym prawidłowy obraz krwi obwodowej.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 65 (mediana wieku 27,5 (12 - 66))</p>	<p>mediana);</p> <p>-CR;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Younes 2012</b> (z uzupełnieniem Gopal 2015, EMA 2012 oraz Chen 2015, udostępniony w odpowiedzi na wymagania minimalne)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics</p>	<p>- badanie prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte</p> <p>- przydział chorych do grupy: chorych włączano do badania od lutego 2009 roku do sierpnia 2009 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. podawany przez 30 min. co 3 tygodnie w warunkach ambulatoryjnych. Dawka mogła być zredukowana do 1,2 mg/kg oraz opóźniona (maksymalnie o 3 tygodnie) w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Chorzy stosowali leczenie do wystąpienia progresji choroby, nieakceptowanych zdarzeń niepożądanych lub zakończenia badania. Mediana (zakres) liczby cykli BV zastosowanych w czasie badania wyniosła 9 (1 - 16).</p> <p>- liczba wcześniejszych schematów leczenia układowego/ mediana -3,5 (1 - 13)</p> <p>- mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 18,5 mies. (1,8 - 23); mediana kontynuacji okresu obserwacji (zakres) wyniosła 33,3 mies. (1,8 - 57,3)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- wiek: <math>\geq 12</math> lat (kryterium wiekowe zarejestrowane USA i Kanadzie), <math>\geq 18</math> lat (kryterium wiekowe zarejestrowane w Europie);</p> <p>- nawrotowy lub oporny HL CD30+ potwierdzony w badaniu patologicznym, po wcześniejszym leczeniu HDC i ASCT;</p> <p>- obecność komórek Reed-Sternberga potwierdzona histologicznie przez patologa w badaniu przeprowadzonym centralnie;</p> <p>- mierzalna choroba <math>\geq 1,5</math> cm w ocenie na podstawie TK oraz na podstawie badania FDG-PET60;</p> <p>- stan sprawności w skali ECOG 1 lub 2;</p> <p>- całkowita liczba neutrofilów <math>\geq 1000/\mu\text{l}</math>;</p> <p>- liczba płytek krwi <math>\geq 50\ 000/\mu\text{l}</math>;</p> <p>- stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 1,5</math> górnej granicy normy;</p> <p>- ALAT i AspAT <math>\leq 2,5</math> górnej granicy normy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- ciąża;</p> <p>- allo-SCT w wywiadzie.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 102 (mediana wieku 31 (15 - 77))</p>	<p>- zgon;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- CR (czas do wystąpienia i czas trwania);</p> <p>- redukcja wielkości guza;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<b>Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa i skuteczności BV</b>			
<p><b>Moskowitz 2015</b> <b>AETHERA</b></p>	<p>- Badanie randomizowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - <math>&gt;18</math> r.ż.;</p>	<p><u>Punkty końcowe uwzględnione:</u> - częstość występowania zgonów;</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics Takeda Pharmaceuticals International Co;</p>	<p>- randomizacja blokowa w stosunku 1:1, przeprowadzona za pomocą schematu wygenerowanego komputerowo. Stratyfikacja na podstawie najlepszej odpowiedzi na leczenie po zakończeniu chemioterapii ratunkowej (CR vs PR vs SD) oraz statusu choroby: postać pierwotnie oporna na leczenie vs nawrót po &lt; 12 mies. od zakończenia I linii leczenia vs nawrót po ≥ 12 mies. od zakończenia I linii leczenia</p> <p>- zaślepienie: podwójne;</p> <p>- opis metody zaślepienia: zarówno chorzy, jak i badacze nie znali wyników przydziału do danej interwencji;</p> <p>- Skala Jadad – 5/5</p> <p>- hipoteza – superiority</p> <p><u>Interwencja:</u> BV w dawce 1,8 mg/kg podawany dożylnie przez 30 min. co 3 tygodnie (1 cykl). Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli.</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> placebo podawane analogicznie do interwencji badanej. Maksymalnie 16 cykli, mediana 15 cykli. Chorzy przyjmujący placebo, u których wystąpiła progresja choroby mogli przejść na leczenie BV w ramach innego badania.</p> <p>- mediana okresu obserwacji (zakres) 30 (0 - 50) mies.;</p>	<p>- chorzy na klasycznego HL, którzy otrzymali HDT+ASCT w przeciągu ostatnich 30 - 45 dni;</p> <p>- chorzy z co najmniej 1 ryzykiem progresji HL po ASCT, do których zaliczono: pierwotnie oporna postać HL (brak całkowitej remisji w ocenie badacza) nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy po leczeniu I linii; pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem chemioterapii ratunkowej przed przeszczepieniem;</p> <p>- CR, PR lub SD po chemioterapii ratunkowej zastosowanej przed przeszczepieniem;</p> <p>- HL potwierdzony w badaniu histologicznym;</p> <p>- odpowiednia czynność narządów (wątroba, nerki, szpik kostny) potwierdzona badaniami hematologicznymi oraz laboratoryjnymi.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze leczenie z zastosowaniem brentuksymabu vedotin</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> - grupa badana - 165 (mediana wieku 33 (18 - 71)) - grupa kontrolna – 164 (mediana wieku 32 (18 - 76))</p>	<p>- OS;</p> <p>- PFS (prawdopodobieństwo i mediana);</p> <p>- profil bezpieczeństwa (częstość występowania zgonów związanych z leczeniem, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych).</p> <p><u>Punkty końcowe nieuwzględnione</u> analiza PFS w podgrupach (w ocenie niezależnego ośrodka) – brak możliwości odczytania wyników z przedstawionego wykresu <i>forest plot</i>;</p>
<p><b>Chen 2014</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> granty od: (National Cancer Institute of National Institutes of Health, the Tim Nesvig Lymphoma Research Fund)</p>	<p>- Badanie obserwacyjne, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną</p> <p>- Przydział chorych do grup: kolejni chorzy leczeni BV w czasie od lipca 2009 do grudnia 2012, u których następnie przeprowadzono allo-SCT (grupa badana), kolejni chorzy, u których przeprowadzono allo-SCT w czasie od stycznia 2003 do lipca 2009 (grupa kontrolna);</p> <p><u>Interwencja:</u> brentuksymab vedotin, mediana (zakres) zastosowanych w czasie badania cykli BV wyniosła 7 (2 -16), następnie allo-SCT.</p> <p>Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny – 10 chorych (47,6%), niespokrewniony zgodny – 11 (52,4%). Zastosowane leczenie kondycjonujące: fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni + melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> x 1 dzień. Źródło komórek macierzystych: szpik kostny – 1 chory, krew obwodowa – 20 chorych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - wiek ≥ 18 lat; - HL potwierdzony histologicznie z ekspresją CD30; - nawrót po uprzednim ASCT lub brak możliwości przeprowadzenia ASCT;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - wcześniejsze allo-SCT</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa badana (BV+allo-SCT) – 21 Grupa kontrolna (allo-SCT) - 23</p>	<p>- zgon;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo);</p> <p>- PFS (prawdopodobieństwo);</p> <p>- nawrót lub PD (prawdopodobieństwo);</p> <p>- CR;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Grupa kontrolna:</u> allo-SCT, poprzedzone leczeniem kondycjonującym: fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> x 5 dni + melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> x 1 dzień. Typ dawcy do przeszczepienia: spokrewniony zgodny – 12 chorych (52,2%), niespokrewniony zgodny – 11 (47,8%). Źródło komórek macierzystych: szpik kostny – 3 chorych, krew obwodowa – 20 chorych.</p> <p>- mediana (zakres) okresu obserwacji wyniosła: 29,9 (12,4 - 48,5) mies. W grupie badanej oraz 85,3 (51,5 - 103,3) mies. W grupie kontrolnej;</p>		
<b>Badania włączone do oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów</b>			
<b>Pacjenci dorośli</b>			
<p><b>Bartlett 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>- badanie eksperymentalne I/II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe (w analizie uwzględniono tylko dane dla chorych na HL, u których wystąpił nawrót choroby po ASCT)</p> <p>- Przydział chorych: chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL spełniający kryteria włączenia, rekrutowani do badania w czasie od lipca 2000 r. do lipca 2003 r. w dwudziestu ośrodkach powiązanych z Cancer and Leukemia Grup B na terenie Stanów Zjednoczonych;</p> <p><u>Interwencja:</u> I faza badania: - poziom dawki 1: winorelbina i.v. w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> przez pierwsze 6-10 minut, następnie gemcytabina i.v. w dawce 1000 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min, dalej pegylowana liposomalna doksorubicyna i.v. w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> przez 30-60 min</p> <p>II faza badania: - poziom dawki -1: winorelbina i.v. w dawce 15 mg/m<sup>2</sup> przez pierwsze 6-10 minut, następnie gemcytabina i.v. w dawce 800 mg/m<sup>2</sup> przez 30 min., dalej pegylowana liposomalna doksorubicyna i.v. w dawce 10 mg/m<sup>2</sup> przez 30-60 min.;</p> <p>- okres trwania badania wynosił 36 mies., mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 43,2 (22,8; 57,6) mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nawrotowy lub oporny na leczenie HL (dowolna liczba wcześniejszych terapii); - nawrót choroby po SCT; - uprzednie nieleczenie gemcytabiną, winorelbina lub pegylowaną liposomalną doksorubicyną; - występowanie zmian mierzalnych; - liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>, całkowita liczba neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>, stężenie bilirubiny i kreatyniny <math>\leq 2,0</math> mg/dl, stężenie aminotransferazy asparaginianowej <math>\leq 2</math> górnej granicy normy; - frakcja wyrzutowa lewej komory serca <math>\geq 45\%</math>.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 40 (wiek, mediana 33(19;83))</p>	<p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana); - PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana); - CR; - profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Validire 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział chorych: do badania zakwalifikowano chorych leczonych między styczniem 1999 roku a sierpniem 2006 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>- gemcytabina i.v. podawana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 1. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=26 chorych);</li> <li>• w 1. oraz 8. dniu każdego 3 lub 4-tygodniowego cyklu (n=16 chorych);</li> <li>• w 1., 8. oraz 15. dniu każdego 4-tygodniowego cyklu (n=10 chorych).</li> </ul> <p>W przypadku chorych, u których gemcytabinę podawano w monoterapii mediana (zakres) maksymalnej dawki stosowanej w ramach pojedynczej iniekcji wynosiła 900 mg/m<sup>2</sup> (300; 1500), natomiast mediana (zakres) liczby wlewów wynosiła 6 (2; 27).</p> <p>Mediana (zakres) maksymalnej dawki GEM podawanej w skojarzeniu z winorelbina (n=10), oksaliplatyną (n=13), rytuksymabem (n=4) i innymi lekami (n=3) wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> (650; 1250), natomiast mediana (zakres) liczby iniekcji wynosiła 6 (1; 18).</p> <p>Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia hematologiczne).</p> <p>- mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 14 (2; 69) mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chłoniak Hodgkina potwierdzony w ocenie histopatologicznej (rozpoznanie zgodne z klasyfikacją WHO);</li> <li>- wystarczające dane kliniczne umożliwiające określenie zaawansowania choroby w chwili rozpoznania oraz w czasie stosowania terapii z udziałem GEM;</li> <li>- wystarczające dane kliniczne umożliwiające określenie poprzednio stosowanego leczenia oraz uzyskanej odpowiedzi na to leczenie;</li> <li>- stan chorego umożliwiający uzyskanie odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem schematu chemioterapii zawierającej GEM</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 55 (wiek, mediana 29(15;85))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Oki 2008</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, jednoośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grup: do badania zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między marcem 2002 roku a sierpniem 2005 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>rytuksymab i.v. w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> podawano w warunkach ambulatoryjnych raz w tygodniu, przez 6 kolejnych tygodni. Gemcytabina i.v. była podawana w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu cyklu trwającego 21 dni. Po dwóch cyklach gemcytabiny oceniono</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny chłoniak Hodgkina potwierdzony w ocenie histologicznej;</li> <li>- ≥2 wcześniejsze schematy chemioterapii;</li> <li>- możliwość oceny choroby w dwóch wymiarach;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG ≤ 2;</li> <li>- odpowiedni stan szpiku kostnego (tj. liczba leukocytów ≥3,0 x 10<sup>9</sup>/l, całkowita liczba neutrofilów ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, całkowita liczba limfocytów ≥ 1,0 x 10<sup>9</sup>/l, liczba płytek krwi ≥100 x 10<sup>9</sup>/l oraz brak w ocenie makroskopowej dowodów wskazujących na obecność komórek chłoniaka); odpowiedni stan sprawności wątroby (całkowity poziom bilirubiny ≤2x górnej granicy normy, poziom AspAT oraz ALAT ≤3 x</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>odpowiedź na leczenie.</p> <p>- okres trwania badania wyniósł 41 mies.;</p>	<p>górną granicy normy);</p> <p>- odpowiedni stan sprawności nerek tj. stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> mg/l.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża lub laktacja;</li> <li>- zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, ang. human immunodeficiency virus);</li> <li>- obecność chłoniaka w ośrodkowym układzie nerwowym w wywiadzie;</li> <li>- wcześniejsze leczenie z zastosowaniem gemcytabiny;</li> <li>- obecność współistniejących, trudnych do kontrolowania chorób.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>33 (wiek, mediana 32(19;81))</p>	
<p><b>Venkatesh 2004</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p>- badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte</p> <p>- przydział chorych - zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między marcem 2000 roku a lutym 2002 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>gemcytabina i.v. podawana pierwszym 10 chorym w dawce 1250 mg/m<sup>2</sup> w 1., 8. i 15. dniu każdego czterotygodniowego cyklu. Z uwagi na nadmierną supresję szpiku kostnego w przypadku pozostałych 19 chorych dawka gemcytabiny została zredukowana do 1000 mg/m<sup>2</sup>, a częstotliwość podawania ograniczona do 1. i 8. dnia cyklu, trwającego 3 tygodnie. Gemcytabinę podawano w postaci wlewu trwającego 30 minut. Leczenie stosowano do czasu wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Chorym z całkowitą odpowiedzią na leczenie podano dwa dodatkowe cykle terapii po potwierdzeniu wystąpienia odpowiedzi na leczenie.</p> <p>- Mediana (zakres) liczby ukończonych cykli leczenia wynosiła 4 (2; 13). Mediana (zakres) czasu trwania leczenia wynosiła 12 tyg. (6; 39).</p> <p>- okres trwania badania wyniósł 23 mies.,</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chłoniak Hodgkina w dowolnym stopniu zaawansowania klinicznego (zgodnie z klasyfikacją Ann Arbor);</li> <li>- nawrót choroby po co najmniej 2 schematach chemioterapii;</li> <li>- stan sprawności w skali ECOG <math>\leq 2</math>;</li> <li>wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>- dwuwymiarowa mierzalność lub dostępność choroby;</li> <li>- akceptowalne wartości wskaźników hematologicznych (liczba leukocytów <math>\geq 3000</math> <math>\mu</math>l, całkowita liczba granulocytów <math>\geq 1500</math> <math>\mu</math>l, liczba płytek krwi <math>\geq 100000</math> <math>\mu</math>l, bilirubina całkowita <math>\leq 3</math> mg/dl, stężenie kreatyniny w surowicy <math>\leq 2</math> mg/dl oraz poziom AspAT <math>\leq 2,5</math> górnej granicy normy);</li> <li>- nawrót choroby po wcześniejszym ASCT lub allo-SCT (dopuszczalne, niewymagane).</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- trwające, ciężkie zakażenie lub inne ciężkie schorzenie współistniejące;</li> <li>- wcześniej występujący lub obecny inny nowotwór złośliwy, poza nieaktywnym nowotworem skóry innym niż czerniak, przedinwazyjnym nowotworem szyjki macicy lub piersi bądź inny nowotwór, jeżeli chory jest wolny od objawów choroby <math>&gt; 5</math> lat;</li> <li>- demencja;</li> <li>- istotne zaburzenia stanu psychicznego;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- otrzymywanie innego leczenia badanego;</li> <li>- ciąża lub laktacja;</li> <li>- obecność przerzutów do mózgu wymagających naświetlania;</li> <li>- udowodnione zajęcie opon mózgowych przez chłoniaka Hodgkina.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 29 (wiek, mediana 43(20,9;77,3))</p>	
<p><b>Corazzelli 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> włoskie ministerstwo zdrowia, instytut Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico oraz stowarzyszenie Associazioni Volontari Ematologia Pascale Onlus</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</li> <li>- przydział chorych - zgodnie z decyzją badacza na podstawie analizy baz danych poszczególnych ośrodków dla chorych leczonych między sierpniem 2008 roku a grudniem 2011 roku w ramach programu leczenia indywidualnego;</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> bendamustyna i.v. w dawkach od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dwóch kolejnych dniach 3- lub 4-tygodniowego cyklu zgodnie z decyzją badacza z danego ośrodka. 24 (58,5%) chorych przyjmowało BEN w dawce 120 mg/m<sup>2</sup>, 11 (26,8%) chorych w dawce 90 mg/m<sup>2</sup> i 6 (14,6%) chorych w dawce 100 mg/m<sup>2</sup>. Łącznie podano chorym 201 cykli BEN. Dawka mogła być zredukowana w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych</p> <p>Okres obserwacji: 20 mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy HL potwierdzony histologicznie;</li> <li>- ocena dokonana przez dwóch hematopatologów z każdym z ośrodków zgodnie z kryteriami WHO;</li> <li>- dostęp do wyników badań FDG-PET i PET-TK w chwili oceny stopnia zaawansowania choroby, oceny po 2-4 cyklach BEN oraz oceny końcowej.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 41 (wiek, mediana 33(18;84))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Ghesquieres 2013</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</li> <li>- przydział chorych do grupy: analizowano dane chorych na HL, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę BEN od lipca 2010 roku do lipca 2011 roku w ośrodkach uczestniczących w programie;</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> bendamustyna i.v. w dawkach początkowych od 90 do 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała w dwóch kolejnych dniach 4-tygodniowego cyklu. Dawki mogły być modyfikowane przez badacza. Część chorych leczono BEN w skojarzeniu z rytuksymabem (10,7%) lub winorelbina (3,6%). Mediana (zakres) liczby cykli BEN</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny HL po ASCT.</li> <li>- co najmniej jedna dawka BEN.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 28 (wiek, mediana 32(20;68))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zastosowanych w czasie badania wyniosła 3 (1; 12)</p> <p>- mediana okresu obserwacji wyniosła 16,5 mies.;</p>		
<p><b>Moskowitz 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Cephalon/Teva</p>	<p>- badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramiennie, jednoośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między lipcem 2008 a grudniem 2010 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u> bendamustyna i.v. podawana przez 30 min w monoterapii 1. i 2. dnia 4-tygodniowego cyklu Początkowa dawka BEN wynosiła 120 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, ale w przypadku opóźnienia podania leczenia o powyżej 5 dni w związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (neutropenia, trombocytopenia) badacz mógł dawkę BEN zredukować do 100 mg/m<sup>2</sup>. W przypadku opóźnienia podania leku o kolejne 5 dni, dawkę zmniejszano do 70 mg/m<sup>2</sup>. Maksymalnie planowano podać chorym 6 cykli leczenia. W przypadku przedłużającej się neutropenii lub trombocytopenii (≥ 21 dni) wykluczano chorego z udziału w badaniu</p> <p>- mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 19 mies. (1; 40);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek: ≥18 lat;</li> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie klasyczny HL potwierdzony wyn kiem biopsji;</li> <li>- niepowodzenie ASCT lub brak możliwości kwalifikacji chorego do przeprowadzenia ASCT;</li> <li>- całkowita liczba neutrofilów &gt; 1000/μl;</li> <li>- liczba płytek krwi &gt; 100 000/ μl;</li> <li>- stężenie kreatyniny ≤ 1,5mg/dl (lub klirens kreatyniny &gt; 60 ml/min);</li> <li>- stężenie bilirubiny &lt; 2mg/ml;</li> <li>- brak przeciwciał przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i C oraz wirusowi HIV;</li> <li>- wcześniejsze allo-SCT było dozwolone, jeśli nawrót wystąpił po co najmniej 6 mies. od przeszczepienia.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ciąża;</li> <li>- karmienie piersią;</li> <li>- zajęcie ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HL</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36 (wiek, mediana 34(21;75))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OS (mediana);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Martinez 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe*</p> <p>- przydział chorych do grupy: do badania zakwalifikowano chorych zarejestrowanych i leczonych między styczniem 1996 roku a listopadem 2005 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u> chorzy uczestniczący w badaniu leczeni byli różnymi schematami: chemioterapia /radioterapia (63,6%), powtórne ASCT (7,6%), allo-SCT (28,8%). Spośród chorych, u których przeprowadzono allo-SCT u większości zastosowano RIC/allo-SCT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nawrotowy chłoniak Hodgkina po przeprowadzeniu pierwszego ASCT;</li> <li>- wiek &gt;18 lat.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy poddani tandemowemu ASCT</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 462</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- czas trwania badania – 118 mies.; dla chorych, u których nie wystąpił zgon mediana okresu obserwacji (zakres) wyniosła 49 mies. (1; 150);</p>		
<p><b>Thomson 2008</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie obserwacyjne, prospektywne z historyczną grupą kontrolną, wieloośrodkowe (w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki dla historycznej grupy kontrolnej);</p> <p>- przydział chorych: do grupy kontrolnej zakwalifikowano chorych spełniających kryteria włączenia, leczonych między rokiem 1990 a 1996;</p> <p><u>Interwencja:</u> standardowy schemat leczenia ratującego polegający na podaniu chemioterapii ± radioterapii</p> <p>- okres trwania badania w grupie kontrolnej wynosił 72 mies.;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nawrót chłoniaka Hodgkina po ASCT; otrzymanie leczenia standardowego tj. chemioterapia ± radioterapia; - odpowiedź na terapię ratującą; - czas przeżycia po nawrocie choroby wynoszący ≥12 mies.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 34 (wiek mediana 29 (13;47))</p>	<p>- zgony</p>
<p><b>Sarina 2010</b> <u>Źródło finansowania:</u> Associazione Italiana Ricerca sul Cancro, Ricerca clinica Regione Lombardia, Fondazione Michelangelo</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramiennie, wieloośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: do badania zakwalifikowano chorych leczonych między rokiem 1999 a 2008;</p> <p><u>Interwencja:</u> U chorych przeprowadzono allo-SCT. Komórki macierzyste przeszczepiono 90 (86,5%) chorym z komórek krwi obwodowej, 13 (12,5%) chorym ze szpiku kostnego, a 1 (1,0%) choremu z obu powyższych miejsc.</p> <p>U chorych zastosowano następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fludarabina (90 mg/m<sup>2</sup>) + melfalan (100-140 mg/m<sup>2</sup>) ± globulina antytymocytowa u 15 (8,1%) chorych;</li> <li>• tiotepa (10 mg/kg) + cyklofosfamid (100 mg/kg) ± globulina antytymocytowa u 11 (5,9%) chorych;</li> <li>• fludarabina (60 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosfamid (60 mg/kg) + tiotepa (10 mg/kg) u 49 (26,5%) chorych;</li> <li>• fludarabina (150 mg/m<sup>2</sup>) + busulfan (8 mg/kg) u 2 (1,1%) chorych;</li> <li>• tiotepa (5 mg/kg) + cyklofosfamid (100 mg/kg)</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- chorzy na nawrotowego chłoniaka Hodgkina po ASCT; - chorzy z oznaczonym antygenem HLA74, nie później niż w ciągu 30 dni od nawrotu po ASCT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - chorzy pierwotnie oporni (z brakiem odpowiedzi na leczenie I linią chemioterapii lub ASCT).</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 185 (wiek, średnia 31,9)</p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- PFS (prawdopodobieństwo oraz mediana);</p> <p>- CR;</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>+ melfalan (70 mg/m<sup>2</sup>) + globulina antytymocytowa lub alemtuzumab u 6 (3,2%) chorych;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fludarabina (120 mg/m<sup>2</sup>) + cyklofosfamid (60 mg/kg) + tiotepa (10 mg/kg) + alemtuzumab + TBI (2 Gy) u 6 (3,2%) chorych;</li> <li>• fludarabina (120 mg/m<sup>2</sup>) +cyklofosfamid (900 mg/m<sup>2</sup>) u 11 (5,9%) chorych;</li> <li>• fludarabina (90 mg/m<sup>2</sup>) + TBI (2 Gy) u 4 (2,2%) chorych</li> </ul> <p>- okres obserwacji: mediana 47,9 miesięcy (0,1; 143);</p>		
<p><b>Robinson 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramienne, wielośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grupy: spełniający kryteria włączenia zostali kolejno włączeni do badania między styczniem 1995 a listopadem 2007;</p> <p><u>Interwencja:</u> RIC allo-SCT zdefiniowany zgodnie z kryteriami Europejskiej Grupy ds. Przeszczepiania Krwi i Szpiku: busulfan ≤ 8mg/kg ± TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; cyklofosfamid ≤ 60mg/kg ± TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; TBI ≤ 6 cGy (frakcjonowane) ± analogi puryn ± ATG; melfalan 140 mg/m<sup>2</sup> + fludarabina; melfalan 70-140 mg/m<sup>2</sup> ± analogi puryn ± alemtuzumab.</p> <p>- okres obserwacji: mediana 26 miesięcy (3; 94)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chłoniak Hodgkina leczony allo-SCT;</li> <li>- wiek &gt; 18 lat;</li> <li>- dostęp do niezbędnych danych takich jak: wiek, płeć, rozpoznanie histologiczne, data postawienia rozpoznania, szczegóły dotyczące wcześniejszych terapii wysokimi dawkami, stadium choroby podczas przeszczepienia, szczegóły dotyczące kondycjonowania o zredukowanej intensywności, data przeszczepienia, pokrewieństwo z dawcą, okres obserwacji, stadium choroby w momencie rozpoczęcia obserwacji, data progresji choroby lub zgonu i jego przyczyny.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- chorzy poddani tandemowemu ASCT, a następnie RIC allo-SCT.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 285 (mediana wieku w chwili rozpoznania 26,3 (14;57))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- PFS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- CR;</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Pacjenci dorośli i dzieci (populacja mieszana)</b>			
<p><b>Cole 2009</b> <u>Źródło finansowania:</u> National Cancer Institute</p>	<p>- badanie eksperymentalne, jednoramienne</p> <p>- przydział chorych - chorzy na opornego na leczenie lub nawrotowego HL po co najmniej 2 wcześniejszych schematach leczenia</p> <p><u>Interwencja:</u> winorelbina i.v. w dawce 25 mg/m<sup>2</sup>/ przez 6-10 minut, następnie gemcytabina 1 000 mg/m<sup>2</sup> przez 100 minut<sup>a</sup>, podawane 1. i 8. dnia 21-dniowego cyklu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek &lt; 30 lat;</li> <li>- nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</li> <li>- niepowodzenie co najmniej 2 wcześniejszych schematów chemioterapii;</li> <li>- mierzalna choroba oceniana radiograficznie;</li> <li>- stan sprawności wg skali Karnofsky'ego 0, 1 lub 2*;</li> <li>- ustąpienie wszelkich objawów toksyczności związanych z wcześniejszym leczeniem;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- CR</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Całkowita liczba cykli GV wynosiła 130, mediana liczby cykli 5 (maksymalnie 15 cykli)</p> <p>- okres trwania badania wynosił 27 miesięcy; mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 1,9 roku (0,6; 2,6) dla chorych, u których nie wystąpił zgon</p>	<p>- oczekiwana długość życia co najmniej 8 miesięcy;</p> <p>- zachowana prawidłowa czynność wątroby, nerek, szpiku kostnego oraz układu oddechowego.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- wcześniejsze leczenie schematem zawierającym GV;</p> <p>- ciąża lub karmienie piersią.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>30 (wiek, mediana 17,7 (10,7;29,4))</p>	
<p><b>Marcais 2013</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Brak informacji</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramiennie, wielośrodkowe</p> <p>- przydział chorych do grup: do badania zakwalifikowano chorych zarejestrowanych i leczonych między kwietniem 1998 roku a grudniem 2008 roku;</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <p>kondycjonowanie o zredukowanej intensywności, a następnie allo-SCT. Najczęściej stosowanymi schematami RIC były: fludarabina, busulfan – 69 (36,1%), fludarabina, napromienianie całego ciała niską dawką – 65 (34,0%), fludarabina, melfalan – 38 (19,9%), fludarabina, endoksan – 13 (6,8%). Inne schematy stosowało 6 chorych (3,1%). Globulinę antytymocytarną stosowało 83 chorych (43,5%)</p> <p>- okres trwania badania wynosił 128 mies., mediana okresu obserwacji wyniosła: 36 miesięcy;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina;</p> <p>- przeprowadzone allo-SCT.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>191 (wiek w chwili rozpoznania, mediana 27(5;60))</p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS (prawdopodobieństwo i mediana);</p> <p>- PFS(prawdopodobieństwo);</p> <p>- CR</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>
<p><b>Devetten 2009</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Public Health Service Grant/Cooperative Agreement U24-CA76518 od National Cancer Institute (NCI), the National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases</p>	<p>- badanie retrospektywne, jednoramiennie, wielośrodkowe, międzynarodowe</p> <p>- przydział chorych - analizowano dane chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL pomiędzy 1999 r. a 2004 r. Dane chorych pochodziły z bazy danych Center of International Blood and Marrow Transplant Research. Wyniki badań zebrano od podgrupy zarejestrowanych chorych, wybranych przy zastosowaniu schematu randomizacji ważonej obejmującej szczegółowe dane dotyczące choroby oraz informacje kliniczne z okresu przed- i post-transplantacyjnego;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- nawrotowy lub oporny na leczenie HL;</p> <p>- allo-SCT od niespokrewnionego dawcy z wcześniejszym kondycjonowaniem metodą RIC lub NST.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- przeszczepienie spowodowane rozwojem drugiego nowotworu;</p> <p>- przeszczepienie z użyciem krwi pępowinowej;</p> <p>- przeszczepienie tandemowe.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p>	<p>- zgony;</p> <p>- OS(prawdopodobieństwo);</p> <p>- PFS(prawdopodobieństwo);</p> <p>- profil bezpieczeństwa.</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
(NIAID);  Grant/Cooperative Agreement 5U01HL069294 od NHLBI and NCI,  Granty i anonimowe dotacje	<u>Interwencja:</u> allogeniczne przeszczepienie niemieloablacyjne, poprzedzone zredukowanym kondycjonowaniem (RIC+NST)  - czas trwania badania wynosił 60 miesięcy, mediana okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 25 miesięcy	143 (wiek, mediana 30(13;53))	
<b>Sureda 2008</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- badanie retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe - przydział chorych do grup: do badania kolejno włączano chorych leczonych między styczniem 1997 roku a grudniem 2001 roku  <u>Interwencja:</u>  <u>Interwencja badana:</u> Schemat leczenia mieloablacyjnego: cyklofosfamid z wysoką dawką napromieniania całego ciała (TBI $\geq$ 8Gy) lub z wysoką dawką busulfanu (16mg/kg podawanego doustnie lub ekwiwalentną dawkę dożylnie) +/- środki cytotoksyczne.  <u>Interwencja kontrolna:</u> Schemat leczenia RIC: podanie dożylnie: karmustyny 300mg/m <sup>2</sup> , etopozyd 600-800 mg/m <sup>2</sup> , cytarabiny 800-1600mg/m <sup>2</sup> i melfalanu 100-140 mg/m <sup>2</sup> (schemat BEAM) oraz fludarabiny i średnich dawek jednego lub dwóch środków alkilujących lub niskiej dawki TBI (2-4 Gy). Średnie dawki środków alkilujących składały się z: busulfanu 8-10mg/kg doustnie, melfalanu 80-140 mg/m <sup>2</sup> , cyklofosfamidu 60-120 mg/kg lub tiotepy (5-10 mg/kg).  Czas trwania badania dla wszystkich chorych wynosił 59 miesięcy	<u>Kryteria włączenia:</u> - chorzy z nawrotowym lub opornym chłoniakiem Hodgkina; - chorzy, którzy zostali poddani pierwszemu allo-SCT, a dawkami dla nich były osoby niespokrewnione zgodne w zakresie antygenów układu HLA lub rodzeństwo identyczne w zakresie antygenów układu HLA;  <u>Liczba pacjentów:</u> 168 (wiek w chwili rozpoznania, mediana: - grupa kontrolna (27(11;60)) - grupa badana (26(5;61))	- zgony; - CR: - profil bezpieczeństwa

OS – czas przeżycia całkowitego; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; CR – odpowiedź na leczenie; PR - odpowiedź częściowa; PD- progresja choroby; SD – stabilna choroba; ORR – odsetek odpowiedzi ogółem; TBI – Total body irradiation; BEAM – schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan; BV- brentuksymab vedotin; GEM – gemcytabina; BEN – bendamustyna; NST - przeszczepienie szpiku z minimalnym kondycjonowaniem; GV – gemcytabina, winorelbina

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 14.5.- *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na HL w AKL wnioskodawcy.*

#### 4.1.4. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy we wskazaniu ALCL

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dotyczącego leczenia układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek włączono 1 pierwotne badanie przeprowadzone na populacji mieszanej (dorośli i dzieci) (Pro 2012- uzupełnione o badanie EMA 2012 do oceny bezpieczeństwa i dwa abstrakty konferencyjne Pro 2014a i Pro 2014b do dodatkowej oceny skuteczności). Do analizy komparatorów włączono 4 jednoramienne badania retrospektywne (Fukano 2014, Smith 2007, Jantunen 2004, Zamkoff 2004), oceniające skuteczność ASCT w populacji chorych na ALCL.

Badanie Pro 2012 było przedmiotem analizy wniosku z 2013 r., jednak z uwagi na uzupełnienie badania o publikację EMA 2012, badanie to zostało uwzględnione w obecnej analizie.

##### 4.1.4.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 18. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dot. Układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badania dla BV</b>			
<b>Pro 2012</b> (z uzupełnieniem publikacji EMA 2012 i abstraktami: Pro 2014a, Pro 2014b)  <u>Źródło finansowania:</u> Seattle Genetics	- badanie prospektywne, eksperymentalne, jednoramienne, otwarte, wieloośrodkowe, międzynarodowe - chorzy spełniający kryteria włączenia zostali włączani do badania między czerwcem 2009 a majem 2010 roku  <u>- interwencja:</u> brentuksymab vedotin i.v. podawany w warunkach ambulatoryjnych przez 30 min w monoterapii co 3 tygodnie. Badacz mógł dostosować jednak moment rozpoczęcia nowego cyklu w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dawka początkowa BV wynosiła 1,8 mg/kg, ale w przypadku zdarzeń niepożądanych badacz mógł ją zredukować do 1,2 mg/kg  Mediana liczby cykli BV (zakres) zastosowanych w czasie badania wyniosła 7 (1 - 16)  Mediana czasu trwania leczenia wyniosła około 12 mies., mediana okresu obserwacji (zakres) wynosiła 46,3 mies. (0,8 - 57,7)	<u>Kryteria włączenia:</u> - wiek $\geq 12$ lat (dotyczy USA i Kanady, w przypadku ośrodków w Europie do badania kwalifikowano chorych mających $\geq 18$ r.ż.); - nawrotowy lub oporny na leczenie ALCL CD30+; - niepowodzenie co najmniej jednej wcześniejszej terapii mającej na celu wyleczenie chorego, głównie opartej na stosowaniu cyklofosfamid, doksorubicyny, winkrystyny i prednizonu w ramach leczenia skojarzonego; - mierzalna choroba $\geq 1,5$ cm na podstawie TK oraz na podstawie badania FDG-PET; - stan sprawności w skali ECOG 0 lub 1; - całkowita liczba neutrofilów $> 1000/\mu\text{l}$ ; - liczba płytek krwi $> 50\ 000/\mu\text{l}$ ; - stężenie kreatyniny $\leq 1,5$ górnej granicy normy; - poziom aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej $\leq 2,5$ górnej granicy normy; - udokumentowana systemowa postać chłoniaka (tj. ALK+/-).  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - ciąża; - allo-SCT w wywiadzie;  <u>Liczba pacjentów</u> 58 (mediana wieku 52(14 - 76))	- zgony; - OS (prawdopodobieństwo oraz mediana); - PD lub zgon; - PFS (mediana); - CR; - czas do wystąpienia CR; - czas trwania CR; - profil bezpieczeństwa.
<b>Badania dla komparatora - ASCT</b>			



Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Fukano 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<p>- badanie obserwacyjne, retrospektywne (w analizie nie uwzględniono grupy chorych poddanych allo-SCT)</p> <p>- do badania zakwalifikowano chorych leczonych między marcem 1990 roku a wrześniem 2010;</p> <p>- interwencja:</p> <p>ASCT przeprowadzone jako pierwsze przeszczepienie. W ramach schematu kondycjonującego o zmniejszonej intensywności (RIC) chorym podawano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TBI w dawce ≤500 cGy (jako pojedyncza frakcja promieniowania);</li> <li>- TBI w dawce ≤800 cGy (jako frakcja podzielona);</li> <li>- busulfan w dawce &lt;9 mg/kg;</li> <li>- melfalan w dawce ≤180 mg/m<sup>2</sup>;</li> <li>- tiotepa w dawce &lt;10 mg/kg;</li> <li>- schemat chemioterapii BEAM.</li> </ul> <p>Pozostałe stosowane w badaniu schematy kondycjonujące określano jako kondycjonowanie mieloablacyjne.</p> <p>Okres trwania badania wynosił 246 mies, mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 154 mies. (9 - 224);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALCL nawrotowy lub oporny na leczenie;</li> <li>- ≤18 r.ż. w chwili przeprowadzenia HSCT.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>23 (wiek w czasie przeszczepienia, mediana 15 (7 -18))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- OS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Smith 2007</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<p>- badanie retrospektywne, jednoramienne</p> <p>- do badania zakwalifikowano chorych leczonych między majem 1996 roku a majem 2005 roku;</p> <p>- interwencja:</p> <p>- ASCT; w ramach leczenia przygotowującego chorym podano schemat składający się z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>busulfanu (1mg/kg p.o. lub 0,8 mg/kg i.v., co 6 godzin);</li> <li>etopozydu (60 mg/kg i.v., wlew ciągły);</li> <li>cyklofosfamidu (60 mg/kg/dobę i.v., lek podawano przez 2 kolejne dni).</li> </ul> <p>- okres trwania badania wynosił 108 mies., mediana (zakres) okresu obserwacji dla chorych, u których nie odnotowano zgonu wynosiła 30 mies. (7,8 - 95,2);</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- rozpoznanie: ALCL lub nieokreślony chłoniak z obwodowych komórek T, potwierdzony w ocenie hematopatologicznej;</li> <li>- przeprowadzenie ASCT.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>- PTLC -32, w tym pacjenci z ALCL 21 (wiek, mediana 41 (16;60))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo);</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Jantunen 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<p>- badanie retrospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe</p> <p>- do badania zakwalifikowano chorych leczonych między rokiem 1990 a 2001;</p> <p>- interwencja:</p> <p>terapia wysokodawkowa, w następstwie której u 34 (91,9%) z 37 chorych przeprowadzono ASCT. W ramach terapii wysokodawkowej zastosowano schemat chemioterapii BEAC (n=22 chorych) lub BEAM (n=15 chorych). U 6 (16,2%) chorych z uwagi na występowanie wcześniej zmiany o średnicy większej niż</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- &gt; 18 r.ż.;</li> <li>- rozpoznanie: chłoniak obwodowych komórek T;</li> <li>- otrzymanie terapii wysokodawkowej, w następstwie której przeprowadzono ASCT.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>14 (wiek, mediana 39 (28 - 60))</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- zgony;</li> <li>- OS (prawdopodobieństwo).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Zamkoff 2004</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p>	<p>10 cm (ang. bu ky tumour) lub choroby resztkowej po terapii wysokodawkowej zastosowano radioterpię miejscową.</p> <p>mediana (zakres) okresu obserwacji wynosiła 24 (0 - 139) mies.;</p> <p>- badanie retrospektywne, jednoramienne, dwuośrodkowe - do badania zakwalifikowano chorych leczonych między 1 stycznia 1990 roku a 12 grudnia 2001 roku;</p> <p>- <u>interwencja:</u> po wystąpieniu pierwszego nawrotu chorym podano terapię wysokodawkową, po której przeprowadzono ASCT. Terapia kondycjonująca przed przeszczepieniem w schematach leczenia: cyklofosfamid +TBI (n=8 chorych); cyklofosfamid + tiotepa+ etopozyd (n=4 chorych); cyklofosfamid + karmustyna+ etopozyd (n=2 chorych); cyklofosfamid + busulfan (n=1 chory); cyklofosfamid + etopozyd + TBI (n=1 chory).</p> <p>okres trwania badania wynosił 143 mies;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - nawrotowy ALCL CD30+ postać ALK(-) potwierdzony w badaniu patologicznym; - przeprowadzenie ASCT.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - chłoniak grudkowy; - chłoniak z komórek typu B.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> 16 (wiek, mediana 51,5 (30 - 72))</p>	<p>- zgony; - OS (mediana); - PFS (mediana); - CR.</p>

OS – czas przeżycia całkowitego; PFS - przeżyciewolny od progresji choroby; CR – odpowiedź na leczenie; PR - odpowiedź częściowa; PTLC - węzłowe chłoniaki z obwodowych limfocytów (ang. peripheral T-cell lymphoma), TBI - Total body irradiation, HSCT - przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. hematopoietic stem cell transplantation); BEAM – schemat chemioterapii: karmustyna, etopozyd, Ara-C, melfalan; BEAC – schemat chemioterapii: bleomycyna, etopozyd, adriamycyna, cyklofosfamid

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań pierwotnych znajduje się w rozdziale 14.6.- *Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy bezpieczeństwa i skuteczności u chorych na ALCL AKL wnioskodawcy.*

#### 4.1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### a) Ocena jakości badań włączonych do przeglądu dot. HL

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz zweryfikowanego przez Agencję do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Adcetris w populacji chorych na HL włączono badania o niskiej jakości, biorąc pod uwagę rodzaj badania (skala GRADE). Wśród badań włączonych do analizy było: 9 badań jednoramiennych:

- 7 badań retrospektywnych - Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Garciaz 2013, Gibb 2013, Sasse 2013, Zinzani 2013)
- 2 badania prospektywne (Han 2013 i Younes 2012).

Jakość powyższych publikacji oceniono ze względu na jakość badania w skali NOS dla badań kohortowych (oceniono „dobór próby” oraz „punkt końcowy”). Prawie wszystkie badania otrzymały 9 gwiazdek na 9 możliwych do uzyskania w obu kategoriach. Jedynie badania Kahraman 2014, Garciaz 2013, Sasse 2013 w kategorii „punkt końcowy” uzyskały 2 gwiazdki. Wnioskodawca ocenił również badania w skali NICE w zakresie jakości zawartych danych. Badania Salihoglu 2014, Garciaz 2013, Han 2013, Sasse 2013, Zinzani 2013, i Younes 2012 otrzymały 7 punktów (na 8 możliwych), natomiast badaniom Gibb 2013, Kahraman 2014 i Yang 2014 przyznano po 6 punktów.

Randomizowanemu badaniu AETHERA (Moskowitz 2015), oceniającemu skuteczność i bezpieczeństwo BV względem PLC, przyznano natomiast 5 na 5 punktów w skali Jadad.

Wiarygodność badania Chen 2014, przedstawionego w ramach dodatkowej analizy, wnioskodawca ocenił w skali NOS (ocenie poddano kategorie „dobór próby”, „punkt końcowy” oraz „porównywalność”). Badanie otrzymało maksymalną liczbę gwiazdek we wszystkich kategoriach, w których zostało ocenione.

Ocenie jakości wnioskodawca poddał również badania włączone do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów. Wszystkie badania oceniono w skali NOS (kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”). Prawie wszystkie badania uzyskały maksymalną ilość punktów, z wyłączeniem badania Ghesquieres 2013 oraz Venkatesh 2004, które w kategorii „punkt końcowy” otrzymały po 2 punkty. W kategorii „porównywalność” wnioskodawca ocenił badania Thomson 2008 i Sureda 2008, którym przyznano po jednej gwiazdce. W skali NICE badania Robinson 2009 i Sureda 2008 otrzymały po 8 punktów, badania Corazzelli 2013, Martinez 2013, Sarina 2010, Devetten 2009, Oki 2008, Validire 2008, Bartlett 2007 i Venkatesh 2004 po 7 punktów, natomiast pozostałe badania po 6 punktów.

##### b) Ocena jakości badań włączonych do przeglądu dot. ALCL

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego przez wnioskodawcę oraz przeprowadzonej przez Agencję weryfikacji do analizy oceniającej skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania leku Adcetris w populacji chorych na ALCL włączono 1 badanie prospektywne, jednoramienne - Pro 2012. Badanie to wnioskodawca ocenił w skali NOS (kategorie „dobór próby” oraz „punkt końcowy”), przyznając mu 9 gwiazdek na 9 możliwych w obu kategoriach. W skali NICE natomiast badaniu przyznano 7 na 8 możliwych do uzyskania punktów.

Kategorie - dobór próby oraz punkt końcowy w skali NOS były również oceniane w 4 retrospektywnych badaniach włączonych do głównej oceny bezpieczeństwa i skuteczności komparatorów. Wszystkie badania otrzymały 9 gwiazdek na 9 możliwych do uzyskania w obu kategoriach. W skali NICE badaniom Fukano 2014, Smith 2007 oraz Zamkoff 2004 przyznano po 6 punktów, natomiast badaniu Jantunen 2004 7 na 8 możliwych.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- *nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących brentuksymab vedotin i wybrane komparatory lub badań umożliwiających wykonanie porównania pośredniego dla wymienionych opcji terapeutycznych;*
- *odnaleziono jedynie badania jednoramienne dla BV i komparatorów, częściowo retrospektywne, o zróżnicowanych okresach obserwacji i liczebności populacji, co obniża ich wiarygodność, jednak w analizowanej populacji nie istnieje wiele dowodów naukowych, dlatego należy przyjąć, że wykorzystano najlepsze dostępne dane;*

- w większości odnalezionych badań nie przedstawiono danych dotyczących utraty chorych;
- w przypadku większości badań precyzyjne określenie okresu obserwacji i/lub okresu leczenia było utrudnione;
- z uwagi na brak danych dotyczących okresu obserwacji w części badań włączonych do niniejszej analizy, zdecydowano o przyjęciu w takim przypadku za okres obserwacji okresu trwania badania;

#### Ograniczenia w badaniach dla populacji chorych na HL

- w przypadku badania Sureda 2008, w którym wyniki przedstawiono w podziale w zależności od rodzaju terapii kondycjonującej, zdecydowano o przedstawieniu łącznych wyników dla obu ramion;
- do analizy włączono badania Martinez 2013 i Thomson 2008, w których jako interwencję badaną chorym podawano chemioterapię bez rozróżnienia ze względu na konkretne schematy. [...] zdecydowano o ich uwzględnieniu, zakładając, iż wnioski z analizy dotyczące badań dla chemioterapii będą przedstawione dla chemioterapii ogółem, gdyż [...] schematy chemioterapii można traktować jako jedną klasę leczenia;
- w badaniu Martinez 2013 chorzy otrzymywali różne terapie, przy czym u 294 (63,6%) z 462 chorych zastosowano chemioterapię i/lub radioterapię (w badaniu brak charakterystyki wyjściowej dla tej podgrupy chorych);
- w badaniu Oki 2008 obecność antygenu CD20 na powierzchni komórek nowotworowych wykazano u 5 (15,2%) z 33 włączonych chorych, natomiast u 1 (3,0%) chorego ocena nie była możliwa. W ramach analizy przyjęto założenie, iż w związku z tym, u większości włączonych do badania chorych na powierzchni komórek nowotworowych występował antygen inny niż CD20 (głównie CD30), w związku z tym stanowili oni populację docelową;
- wyniki z badań Kahraman 2014 dotyczą mało licznej populacji, która w obu badaniach wynosiła po 12 osób;
- nie odnaleziono informacji na temat dawki BEN, którą należy stosować u chorych na HL, dlatego włączono wszystkie odnalezione badania, niezależnie od stosowanej dawki (Corazzelli 2013, Ghesquières 2013, Moskowicz 2013);
- w badaniu Ghesquières 2013 część chorych przyjmowała dodatkowo rytuksymab lub winorelbinę;
- w badaniach Gibb 2013, włączano również chorych z innymi zaburzeniami, którzy nie stanowi populacji docelowej, co skutkowało tym, że w przypadku, gdy nie było danych dostępnych wyłącznie dla podgrupy chorych na HL, włączano wyniki dla całej populacji (najczęściej HL i ALCL)
- część wyników odczytano z wykresów, w związku z czym wiąże się z nimi pewne ryzyko niepewności (badanie Han 2013);

#### Ograniczenia w badaniach dla populacji chorych na ALCL

- w badaniu Pro 2012 uczestniczyła młodzież i chorzy dorośli (populacja mieszana). Ponieważ dla komparatora odnaleziono tylko 1 badanie, w którym uczestniczyła populacja mieszana, zdecydowano o włączeniu do analizy i zestawieniu z wynikami badania Pro 2012 także badania Fukano 2014 przeprowadzonego w populacji chorych  $\leq 18$  r.ż oraz badań Jantunen 2004 i Zamkoff 2004, w których uczestniczyli wyłącznie dorośli chorzy;
- w badaniu Smith 2007 w przypadku 11 (34,4%) z 32 chorych włączonych do badania rozpoznano chłoniaka z obwodowych komórek typu T (innego niż ALCL). Ponadto u 6 (18,8%) z 32 chorych nie wykazano nawrotu lub oporności (chorzy w CR lub PR). Ponieważ jednak chorzy stanowiący populację docelową stanowili ponad 50% chorych uczestniczących w badaniu zdecydowano o przedstawieniu zarówno wyników dla podgrupy chorych na ALCL, jak również wyników podanych łącznie dla wszystkich chorych;
- do badania Jantunen 2004 zakwalifikowano także chorych z pierwotną skórną postacią ALCL (brak danych dotyczących dokładnego odsetka chorych z tą postacią ALCL).

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Dowody naukowe włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy charakteryzują się ograniczoną wiarygodnością, wynikającą z braku badań RCT, które dotyczyłyby populacji wnioskowanej. Jedynym badaniem z grupą kontrolną dotyczącym stosowania BV, przeprowadzonym u pacjentów z opornym lub nawrotowym HL,

było badanie obserwacyjne Chen 2014. Jednakże w badaniu tym analizowaną interwencją było BV+allo-SCT, natomiast historyczną grupę kontrolną stanowili pacjenci poddani allo-SCT. Do analizy włączono również 1 badanie RCT - Moskowitz 2015 (AETHERA), które jedynie częściowo spełnia kryteriów włączenia dla populacji docelowej, natomiast grupę kontrolną stanowią w nim pacjenci otrzymujący placebo.

W badaniach oceniających skuteczność leku brentuksymab vedotin nie ma możliwości odniesienia się do wyników analizy klinicznej dotyczących populacji pediatrycznej, gdyż badania włączone do analizy obejmują jedynie grupy mieszane, w których mediany dla wieku wynoszą od 26 do 38,5 lat. Tylko w 5 badaniach dotyczących stosowania BV uwzględniono populację pediatryczną <18 roku życia, a jedynie w badaniu Zinzani włączono pacjentów od 12 roku życia.

#### 4.1.6. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- *Ponieważ w ramach opracowania korzystano z wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), wnioski pochodzące z analizy przedstawionych wyników mogą mieć charakter jedynie pogładowy.*
- *Ze względu na rozbieżności w okresach obserwacji (leczenia) odnalezionych publikacji wykonanie wiarygodnego porównania wyników dla brentuksymabu vedotin względem wybranych komparatorów nie było możliwe. Dlatego w ramach analizy przygotowano zestawienie wyników dla ocenianej technologii i komparatorów, które ma charakter wyłącznie pogładowy i jego celem jest wykazanie ogólnego efektu działania każdej interwencji, stąd wnioskowanie na jego podstawie o różnicach pomiędzy BV i CHEM±RT lub allo-SCT uznaje się za nieuzasadnione oraz obarczone dużą niepewnością.*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Wnioskodawca w analizie dokonał jedynie zestawienia wyników dla ocenianej technologii i wybranych komparatorów, co zdaniem analityków Agencji było postępowaniem słusznym, gdyż synteza jakościowa z badań jednoramiennych o różnych okresach obserwacji nie była możliwa.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Z uwagi na znaczną liczbę punktów końcowych, jakie zostały przedstawione w analizie wnioskodawcy, w tym również klinicznie istotne punkty końcowe (dotyczące zgonów i przeżycia pacjentów) oraz PFS, w analizie weryfikacyjnej ograniczono się do oceny wnioskowanego leku wyłącznie w zakresie ww. istotnych klinicznie punktów końcowych.

### 4.2.1. Wyniki analizy skuteczności w HL

#### Kluczowe wyniki z raportu AOTM-OT-4351-8/2013

Głównym badaniem klinicznym oceniającym zastosowanie BV w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie HL było jednoramienne badanie Younes 2012, którego wyniki zostały zaktualizowane w niniejszej analizie. Badanie to było równocześnie głównym badaniem rejestracyjnym leku w populacji chorych po niepowodzeniu ASCT.

W badaniu tym uzyskano następujące istotne klinicznie wyniki:

- OS po 1 roku wyniosło 89% (95% CI: 83% – 95%), po 2 roku – 72% (95% CI: bd)
- mediany OS nie osiągnięto (95% CI: 27 mies. –), mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: czas trwania efektu: 5,0 – 9,0) (zakres: 1,2 – 27,3)

Do innych ocenianych punktów końcowych należały:

- ORR wyniósł 75% (85% CI: 64,9% – 82,6%), w tym CR – 34% (95% CI: 25,2% – 44,4%). 22% osób wykazało chorobę stabilną, a 3% progresję.
- mediana czasu do OR wyniosła 5,7 tygodnia (zakres: 5,1 – 56), mediana czasu trwania OR – 6,7 miesięcy (95% CI: 3,6 – 14,8) (zakres: 1,2 – 26,1)

- mediana czasu do CR wyniosła 12 tygodni (zakres: 5,1 – 56), mediana czasu trwania CR nie została osiągnięta (95% CI: 10,8 mies. – -) (zakres: 1,4 – 26,1), mediana PFS dla pacjentów z CR wyniosła 21,7 miesięcy

## Wyniki analizy skuteczności w populacji dorosłej

### Zgony

Odsetek zgonów w badaniach jednoramiennych przeprowadzonych z zastosowaniem brentuksymabu vedotin mieścił się w zakresie 2-33,3%. Częstość występowania zgonów w przypadku zastosowania komparatorów była oceniana w znacznie dłuższym okresie obserwacji i nie można jej wyników nie można odnieść do okresu obserwacji dla BV wynoszącego zaledwie 6-12 miesięcy.

Tabela 19. Częstość występowania zgonów w populacji dorosłej

Badanie	Leczenie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n (%)	N
Sasse 2013	BV	b/d <sup>†</sup>	4 (28,6) <sup>††</sup>	14
Han 2013		ok. 6 <sup>~</sup>	1 (2,0)	49
Gibb 2013		12,9	8 (33,3)	24
Bartlett 2007	GVD	36 <sup>**</sup>	23 (59,0) <sup>***</sup>	39
Validire 2008	GEM	14	26 (54,2) <sup>*</sup>	48 <sup>^</sup>
Venkatesh 2004		23 <sup>**</sup>	11 (40,7) <sup>^^</sup>	27
Ghesquieres 2013	BEN	16,5	2 (7,1)	28
Corazzelli 2013		40 <sup>**</sup>	16 (39,0) <sup>^^</sup>	41
Thomson 2008	CHEM±RT	72 <sup>#</sup>	b/d <sup>###</sup>	34
Martinez 2013		118	b/d <sup>###</sup>	462 <sup>###</sup>
Robinson 2009	allo-SCT	26	140 (49,1) <sup>~~~‡</sup>	285
Sarina 2010		47,9	48 (46,2) <sup>~~</sup>	104

\*wśród chorych odpowiadających na leczenie u 3 zgon nastąpił z powodu progresji choroby, u 1 z powodu zakażenia po ASCT wykonanym po podaniu GEM

\*\*czas gromadzenia danych

\*\*\*w tym 4 zgony spowodowane przeszczepieniem

<sup>^</sup>z analizy wykluczono 7 chorych ze względu na zbyt krótki okres obserwacji

<sup>^^</sup>w tym 10 chorych z powodu progresji oraz 1 chory z powodu wtórnego upośledzenia czynności nerek związanego z HL

<sup>^^^</sup>11 zgonów z powodu progresji, w tym 4 zgony (9,8%) z powodu powikłań septycznych spowodowanych późniejszymi terapiami ratującymi; 5 zgonów z powodu powikłań po allo-SCT nastąpiło po leczeniu bendamustyną (n=2) lub po innych dodatkowych rodzajach leczenia (n=3). Ponadto, dzieląc wskazaną populację na podgrupy: chorych wrażliwych i opornych na ostatnią uprzednio stosowaną chemioterapię odnotowano po 8 przypadków zgonu w obu grupach. Natomiast, wyróżniając podgrupy ze względu na tygodniową dawkę BEN: nie więcej niż 60 mg/m<sup>2</sup>/tyg. lub powyżej 60 mg/m<sup>2</sup>/tyg., odnotowano odpowiednio 7 oraz 9 przypadków zgonów.

<sup>#</sup>czas trwania leczenia

<sup>##</sup>u 2 z 34 chorych nie odnotowano zgonu

<sup>###</sup>u 155 z 462 chorych nie odnotowano zgonu, u 294 z 462 (63,6%) chorych stosowano CHEM

<sup>~</sup>mediana okresu leczenia

<sup>~~</sup>w tym u 13 chorych nie odnotowano progresji; szacowana skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby po roku oraz 2 latach wynosiła odpowiednio 11,7% i 12,7%

<sup>~~~</sup>w tym u 24 chorych zgon spowodowany był zakażeniem, u 6 chorych wystąpieniem zdarzeń niepożądanych w obrębie płuc, u 2 chorych niewydolnością wielonarządową, u 2 chorych wystąpieniem zakrzepowej plamicy małopłytkowej oraz u 7 chorych z innych przyczyn

<sup>†</sup>mediana cykli leczenia BV – 4,5

<sup>††</sup>1 zgon spowodowany posocznica, 1 zgon spowodowany progresją choroby

<sup>‡</sup>szacowana skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby po 100 dniach, roku oraz po 3 latach po przeszczepieniu wynosiła odpowiednio 10,9%, 19,5% and 21,1%

b/d – brak danych

### Przeżycie całkowite (OS)

W analizowanych badaniach oceniano prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, które w przypadku badań z zastosowaniem BV wynosiło 69-80% w okresie roku. Roczne prawdopodobieństwo przeżycia dla komparatorów GEM, BEN i allo-SCT było zbliżone lub niższe i mieściło się w zakresie 59-69%. Pozostałe wartości prawdopodobieństwa dla komparatorów zostały oszacowane w znacznie dłuższych okresach czasu i nie można odnieść ich do prawdopodobieństwa rocznego.

Tabela 20. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego ogółem\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)	N
Sasse 2013	BV	12	69,0 (39,0; 100,0)	14
Garciaz 2013		13 (mediana)**	80 (b/d)	24
Validire 2008	GEM	12	59,0 (b/d)	55
Venkatesh 2004			64,0 (b/d)**	27
Ghesquieres 2013	BEN		65,0 (46; 81)	28
Sarina 2010	allo-SCT		69,0	104
Robinson 2009		67,0	285	
Validire 2008	GEM	24	35,0 (b/d)	55
Venkatesh 2004			55,0 (b/d)	27
Corazzelli 2013	BEN		47,0 (20,0; 67,0)	41
Sarina 2010	allo-SCT		57,0	104
Robinson 2009		52,0	285	
Bartlett 2007	GVD	36	55,0 (b/d)	39
Robinson 2009	allo-SCT		43,0	285
Martinez 2013	CHEM±RT#	48	32,0	195

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*podano także informację, że OS (nie podano czasu estymacji) wynosiło 62,1%

#prawdopodobieństwo czteroletniego OS od momentu niepowodzenia ASCT

b/d – brak danych

## Mediana OS

W badaniu jednoramiennym dotyczącym stosowania BV mediana OS nie została osiągnięta. Medianę OS dla komparatorów nie została osiągnięta w jednym badaniu o takim samym (rocznym) okresie obserwacji, natomiast w przypadku pozostałych badań o dłuższym okresie obserwacji mieściła się w zakresie 19–41,8 miesięcy.

Tabela 21. Czas przeżycia całkowitego\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Sasse 2013	BV	12	n/o	14
Bartlett 2007	GVD	36	41,8 (b/d)	39
Ghesquieres 2013	BEN	12	n/o	28
Corazzelli 2013		24	21,4 (b/d)	41
Venkatesh 2004	GEM	24	26,9 (<1; 28,4)**	27
Sarina 2010	allo-SCT	24	28	104
Martinez 2013	CHEM±RT	48	19	195

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych

n/o – nie osiągnięto

b/d – brak danych

## Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby w rocznym okresie obserwacji dla pacjentów otrzymujących BV wyniosło 67%. W badaniach oceniających komparatory osiągnięto niższe wartości. Najwyższe prawdopodobieństwo rocznego przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano dla allo-SCT (39%-41%), niższe natomiast w przypadku chemioterapii z wykorzystaniem GEM – 24% oraz BEN – 11%.

Pozostałe wartości PFS dla komparatorów odnoszą się do dłuższych okresów czasu i nie mogą być porównywane z prawdopodobieństwem rocznym.

Tabela 22. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)	N
Venkatesh 2004	GEM	12	24,0 (b/d)	27
Ghesquieres 2013	BEN		11 (4; 27)	28
Sarina 2010	allo-SCT		41,0	104
Robinson 2009			39,0	285
Garciaz 2013	BV	13 (mediana)	67,0 (b/d)	24
Corazzelli 2013	BEN	24	20,5 (3,0; 37,0)	41
Sarina 2010	allo-SCT		31,0	104
Robinson 2009			29,0	285
			36	25,0
Bartlett 2007	GVD	48	53,0 (32,0; 71,0)	39

\*wyniki estymowane z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

b/d – brak danych

### Mediana PFS

Mediana PFS w badaniach oceniających BV wynosiła od 5,1 do 9 miesięcy. W badaniach oceniających komparatory najdłuższą medianę przeżycia wolnego od progresji choroby odnotowano dla BEN - 11,1 miesiąca (Corazzelli 2013), jednak w badaniu Moskowitz 2013 mediana PFS dla BEN była niższa i wynosiła 5,2 miesiąca. W przypadku innych komparatorów mediana PFS wynosiła dla GEM - 6,4 miesiąca, allo-SCT – 7 miesięcy i GVD 8,5 miesiąca.

Tabela 23. Czas przeżycia wolny od progresji choroby\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana [mies.]	N
Sasse 2013	BV	b/d**	9,0	14
Gibb 2013		12,9 (mediana)	5,1	24
Venkatesh 2004	GEM	12	6,4 (1,1; 21,9)	27
Ghesquieres 2013	BEN	16,5 (mediana)	5,7 (2,9; 8,4)	28
Moskowitz 2013		19 (mediana)	5,2 (b/d)	36
Corazzelli 2013		24	11,1 (b/d)	41
Sarina 2010		allo-SCT	24	7
Bartlett 2007	GVD	48	8,5 (0,57; 0,82)	39

\* wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*brak danych/ mediana cykli leczenia BV - 4,5

b/d – brak danych

### Odpowiedź na leczenie

W analizie wnioskodawcy oceniono również ORR, PR, CR, PD. W przypadku badań oceniających stosowanie BV w populacji osób dorosłych obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) wynosiła od 60% do 72,2% (najdłuższa mediana czasu obserwacji w badaniach wynosiła 12,9 miesiąca). Odsetek ORR w badaniach oceniających komparatory był wyższy w przypadku GVD, a niższy w przypadku GEM i BEN. Wyniki badań oceniających CR u pacjentów przyjmujących BV były zróżnicowane i mieściły się w zakresie od 16,7% do 45,8%. Wartości te były niższe niż uzyskane w badaniach oceniających pacjentów poddanych przeszczepieniu. Szczegółowa analiza odpowiedzi na leczenie znajduje się rozdziale 4.1.4 AKL wnioskodawcy.



## Allo-SCT po leczeniu BV

W trzech badaniach zanalizowano również możliwość stosowania terapii BV przed konsolidującym przeszczepieniem allogenicznym. W badaniu Garciaz 2013 spośród 24 chorych u 16 przeprowadzono przeszczep. Natomiast u 12 chorych, których poddano allo-SCT w czasie o medianie 20 miesięcy (zakres 10,5–43,2 miesięcy) nie odnotowano żadnego nawrotu ani zgonu. W badaniu Gibb 2013 4 z 22 chorych poddano allo-SCT, u 1 z chorych wykazano poprawę odpowiedzi z częściowej na całkowitą. U jednego chorego zaraportowano wystąpienie zapalenia jelita grubego oraz brodawczakowatość narządów płciowych 3. stopnia. W badaniu Sasse 2013 przeszczepienie allogeniczne po terapii BV przeprowadzono u 2 z 14 chorych. Obaj pacjenci zmarli.

Możliwość przeszczepienia badano również u pacjentów poddanych terapii BEN. W badaniu Moskowitz po zakończonej terapii BEN przeprowadzono przeszczep u 5 pacjentów. W wyniku allo-SCT 4 pacjentów uzyskało CR i 1 PR. Dwóch chorych pozostawało następnie w remisji przez okres 19 i 31 miesięcy. U pozostałych 3 chorych został odnotowany nawrót po 100 dniach, 16 miesiącach i 21 miesiącach od allo-SCT.

## Dodatkowa analiza skuteczności - prawdopodobieństwo OS i PFS w badaniu Chen 2014

### BV+allo-SCT vs. allo-SCT

W 24-miesięcznym okresie obserwacji nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w prawdopodobieństwie przeżycia całkowitego u pacjentów poddanych terapii BV+allo-SCT względem historycznej grupy kontrolnej, poddanej jedynie allo-SCT.

**Tabela 24. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego OS\***

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	BV+allo-SCT		Allo-SCT		IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Chen 2014	24	71,1 (43,2; 87)	21	56,5 (34,3; 73,8)	23	NIE p=0,22

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

W dwuletnim okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby było znamienne statystycznie wyższe u pacjentów, poddanych terapii BV+allo-SCT, niż u pacjentów poddanych allo-SCT.

**Tabela 25. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby PFS\***

Badanie	Okres obserwacji [mies.]	BV+allo-SCT		Allo-SCT		HR (95% CI)	IS
		% (95% CI)	N	% (95% CI)	N		
Chen 2014	24	59,3 (33,9; 77,7)	21	26,1 (10,6; 44,7)	23	2,27 (1,04; 4,97)	TAK p=0,04

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

W badaniu Chen 2014 prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby było istotnie statystycznie niższe w grupie pacjentów otrzymujących BV niż pacjentów, u których nie prowadzono terapii BV przed przeszczepem.

**Tabela 26. Prawdopodobieństwo nawrotu lub progresji choroby**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	BV+allo-SCT		Allo-SCT		IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Chen 2014	Nawrót/ progresja choroby*	24	23,8 (11,1; 51,2)	21	56,5 (39,5; 80,9)	23	TAK p=0,03

\*wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

W badaniu Chen 2014 oceniano również odpowiedź na leczenie. Szczegółowa analiza poszczególnych kryteriów znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.5.1.5.

## 4.2.1.2. Wyniki analizy skuteczności w populacji mieszanej

## Zgony

Częstość występowania zgonów w populacji otrzymującej BV w badaniach kształtowała się na poziomie 4,5–27,5%, przy medianie czasu obserwacji 13,2–28 miesięcy. W badaniu Cole 2009 na grupie 30 pacjentów, u których stosowano schemat GEM+VIN podczas 27-miesięcznego okresu obserwacji, zgon wystąpił u 10% chorych. Zastosowanie allo-SCT w badaniach wiązało się z najwyższą śmiertelnością wynoszącą od 36,1% do 55,9%, jednakże zaznaczenia wymaga, iż mediana okresu obserwacji w badaniach, w których stosowano allo-SCT, była znacznie dłuższa i wynosiła od 36 do 60 miesięcy.

Tabela 27. Częstość występowania zgonów

Badanie	Leczenie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n (%)	N
Zinzani 2013	BV	13,2	5 (7,7)**	65
Younes 2012		18,5	28 (27,5)	102
Yang 2014		20*	1 (4,5)	22
Salihoglu 2014		28*	14 (24,1)	58
Cole 2009	GEM+VIN	27*	3 (10,0)	30
Marcais 2013	allo-SCT	36	69 (36,1)#	191
Sureda 2008		59*	66 (39,3)	168
Devetten 2010		60*	80 (55,9)	143

\* czas zbierania danych

#liczba ta nie została podana wprost w publikacji, została oszacowana na podstawie opisu w publikacji

#skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (95% CI) po 3 mies. oraz 3 latach wynosiła odpowiednio 6% (3; 10), 16% (11; 21); przyczyny zgonu: 13 z powodu zakażenia, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych w obrębie płuc, 2 z powodu niewydolności wielonarządowej, 2 z powodu zdarzeń niepożądanych w obrębie serca, 7 z powodu wtórnego nowotworu lub z innych przyczyn

## Przeżycie całkowite OS

Roczne lub 20-miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego badane w populacji otrzymującej BV wyniosło 67,2–89%. W jedynym badaniu dotyczącym schematu GEM+VIN roczne prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 86%. W badaniach dotyczących allo-SCT uzyskano zróżnicowane wyniki dla OS: najwyższe, 3-letnie, wynoszące 63%, 2-letnie – 37% i roczne – 56%.

Tabela 28. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy*	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)	N
Salihoglu 2014	BV	OS	12	70,6 (54,4; 81,9)	58
Yang 2014				67,2 (b/d)	65
Younes 2012				89,0 (83; 95)	102
Zinzani 2013				73,8 (b/d)	65
Younes 2012 (Gopal 2015)	OS	Chorzy z CR	36	73 (57; 88)	34
		Chorzy z CR (bez konsolidującej terapii allo-SCT)		71 (54; 88)	28
Younes 2012 (Chen 2015)**	BV	OS			
Cole 2009	GEM+VIN	OS	12	86,0 (66,8; 94,5)	30
Devetten 2010	allo-SCT			56,0 (48,0; 64,0)	143
Marcais 2013			allo-SCT	24	37,0 (29,0; 46,0)
	36			63,0 (56,0; 71,0)	191

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\* dane niepublikowane

b/d – brak danych

## Mediana OS

Spośród badań oceniających medianę OS przy zastosowaniu BV, tylko w jednym została ona osiągnięta i według aktualizacji Gopal 2015 wyniosła 40,5 miesięcy. Jedynym komparatorem, dla którego również oszacowano medianę OS, jest allo-SCT; dla którego wyniosła ona 55 miesięcy.

Tabela 29. Czas przeżycia całkowitego\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Salihoglu 2014	BV	12	n/o (b/d)	58
Yang 2014		12	n/o (b/d)	22
Younes 2012		18,5 (mediana)**	22,4 (21,7; n/o)	102
Zinzani 2013		20	n/o (b/d)	65
Younes 2012# (Gopal 2015)		33,3 (mediana)	40,5 (28,7; )	102
Marcais 2013	allo-SCT	36 (mediana)	55,0 (44,0; n/o)	191

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*wartość z publikacji

# badanie uzupełnione o niepublikowany abstrakt konferencyjny Chen 2015

n/o – nie osiągnięto

b/d – brak danych

## Przeżycie bez progresji choroby PFS

Prawdopodobieństwo PFS w okresie obserwacji w badaniach oceniających BV wyniosło od 24,2% przy najdłuższym okresie obserwacji (19,4 miesiąca) do 58% przy najkrótszym okresie obserwacji (12 miesięcy). Wyniki dla tego punktu końcowego uzyskano tylko dla jednego komparatora, allo-SCT. Prawdopodobieństwo PFS wyniosło od 20% w okresie 24 miesięcy do 39% w okresie 36 miesięcy.

Tabela 30. Prawdopodobieństwo przeżycia wolnego od progresji choroby\*

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)	N
Kahraman 2014	BV	12	58 (b/d)	12
Salihoglu 2014			32,8 (19,7; 46,6)	37
Younes 2012		18,5 (mediana)	31 (30,4)^	102
Zinzani 2013		19,4	24,2 (b/d)	65
Devetten 2010	allo-SCT	12	30,0 (23,0; 38,0)	143
Marcais 2013		24	20,0 (13,0; 27,0)	143
		36	39,0 (32,0; 47,0)	191

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

^liczba chorych (odsetek), dane nieestymowane

b/d - brak danych

## Mediana PFS

Mediana PFS w badaniach, w których stosowano BV, wyniosła 5,7–12,5 miesięcy przy okresie obserwacji od 12 do 33,3 miesięcy. W jedynym badaniu dotyczącym allo-SCT 3-letnia mediana PFS wyniosła 13 miesięcy.

Tabela 31. Czas przeżycia wolny od progresji choroby\*

Badanie (publikacja)	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Kahraman 2014	BV	12	12,5 (b/d)	12
Younes 2012		18,5 (mediana)	5,6 (5,0; 9,0)	102
Zinzani 2013		19,4	6,8 (b/d)	65
Yang 2014		20**	5,7 (b/d)	22
Younes 2012 (Gopal 2015)		33,3 (mediana)	9,3 (7,1; 12,2)	102

Badanie (publikacja)	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Marcais 2013	allo-SCT	36	13,0 (9,0; 27,0)	191

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych

b/d - brak danych

### Allo-SCT po leczeniu BV

W 3 badaniach (Salihoglu 2014, Zinzano 2012 oraz Younes 2012 z aktualizacją Gopal 2015) zanalizowano możliwość przeprowadzenia przeszczepu allogenicznego po terapii BV. W badaniu Salihoglu 2014 po 2-5 cyklach BV 5 z 13 chorych z CR poddano przeszczepieniu, w tym 3 chorych allogenicznemu. Natomiast spośród 4 chorych z SD 1 został poddany allo-SCT. Wśród pacjentów poddanych przeszczepom nie odnotowano zgonu. Ocena dokonana po co najmniej 6 cyklach BV wykazała, iż 14 chorych poddano przeszczepieniu, w tym 7 allogenicznemu. Trzech chorych, których poddano allo-SCT w momencie CR, pozostawało w CR odpowiednio po 1, 1 oraz 7 miesiącach od przeszczepu. Pacjenci, u których wykonano przeszczep w SD lub PD nie uzyskali remisji.

W badaniu Zinzani 2013 u 4 z 10 chorych z CR, u których nie odnotowano zgonu, przeprowadzono konsolidujące allo-SCT. Wszyscy pacjenci pozostawali w CR po 10, 15, 16 oraz 20 miesiącach.

W badaniu Younes 2012 u 8 chorych w momencie CR (5 chorych) lub PR (3 chorych) przeprowadzono allo-SCT zaraz po zakończeniu terapii BV. Mediana PFS u chorych po przeszczepie z CR wyniosła 21,1 miesiący, podczas gdy u 30 chorych z CR, u których nie przeprowadzono allo-SCT wyniosła 21,7 miesiący.

W dłuższym okresie obserwacji (Younes 2012 i Gopal 2015), o medianie 33,3 miesiące, u 6 (4 chorych z CR i 2 chorych z PR) z 18 chorych, którzy pozostawali w długookresowej remisji po terapii BV, przeprowadzono konsolidujące allo-SCT. Po jego przeprowadzeniu 2 chorych z PR uzyskało CR.

## 4.2.2. Wyniki analizy skuteczności w ALCL

### Kluczowe wyniki z raportu AOTM-OT-4351-8/2013

Głównym badaniem klinicznym oceniającym zastosowanie BV w leczeniu nawrotowego/opornego na leczenie sALCL było jednoramienne badanie Pro 2012, którego wyniki zostały zaktualizowane w niniejszej analizie. Badanie to było równocześnie głównym badaniem rejestracyjnym leku w rozważanej populacji chorych.

W badaniu tym uzyskano następujące istotne klinicznie wyniki:

- OS po 1 roku wyniosło 71% (95% CI: 59% – 82%);
- mediany OS nie osiągnięto (95% CI: 21,3 mieś. – n/o), mediana PFS wyniosła 14,3 miesiąca (95% CI: 6,9 – n/o) (zakres: 0,8 – 23,6).

Inne uzyskane wyniki:

- ORR wyniósł 86% (95% CI: 74,6% – 93,9%), w tym CR – 59% (95% CI: 43,2% – 69,8%), 3% osób miało chorobę stabilną, 5% wykazało progresję;
- mediana czasu do OR wyniosła 5,9 tygodnia (zakres: 4,3 – 14), mediana trwania OR – 13,2 miesiąca (95% CI: 5,7 – n/o) (zakres: 0,1 – 21,7)
- mediana czasu do CR wyniosła 11,9 tygodnia (zakres: 5,1 – 50,3), mediana trwania CR nie została osiągnięta (95% CI: 13,0 mieś. – n/o) (zakres: 0,7 – 21,7), mediana PFS dla pacjentów z CR wyniosła 14,6 miesiąca.

#### 4.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności BV i komparatorów w ALCL dla populacji mieszanej

##### Zgony

Przedstawione w poniższej tabeli odsetki zgonów wśród pacjentów leczonych BV i ASCT odnoszą się do bardzo różnych okresów obserwacji, w związku z czym nie można uznać ich za możliwe do porównania.

**Tabela 32. Częstość występowania zgonów**

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy		Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N
Pro 2012 (EMA 2012)	BV	Zgony	Ogółem	17 <sup>^</sup>	18 (31,0)	58
			Zgony w czasie 30 dni od podania ostatniej dawki BV		6 (10,3) <sup>#</sup>	
Pro 2012 (Pro 2014)			Ogółem	46,3	22 (37,9)	58
Smith 2007	ASCT	Zgony	Ogółem w czasie 100 dni	108 <sup>^</sup>	5 (18,8)	32
Zamkoff 2004			Ogółem	143 <sup>^</sup>	9 (56,3) <sup>*^</sup>	16 <sup>**</sup>

<sup>^</sup> czas gromadzenia danych

\* zgon w wyniku nawrotu choroby

\*\* w tym ocena dla 1 chorego nie była możliwa, ponieważ utracono go z okresu obserwacji

##### Przeżycie całkowite OS

Przedstawione w powyższej tabeli prawdopodobieństwa przeżycia pacjentów leczonych BV i ASCT odnoszą się do bardzo różnych okresów obserwacji (1 rok dla BV, 5 lat dla ASCT), w związku z czym nie można uznać ich za możliwe do porównania.

**Tabela 33. Prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego\***

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji [mies.]	% (95% CI)	N
Pro 2012	BV	12	70,0 (b/d)	58
Pro 2012 (Pro 2014)		48	64,0 (51,0; 76,0)	58
Fukano 2014	ASCT	60	51,0 (11,0) <sup>**</sup>	23
Smith 2007			34,0 (b/d)	32
Jantunen 2004			85,0 (b/d)	14

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*błąd standardowy

b/d brak danych

##### Mediana OS

W badaniu oceniającym BV medianę OS osiągnięto po 55,1 miesiącach. Mediana OS u pacjentów po ASCT wyniosła 16,6 miesięcy, jednak bardzo szeroki przedział ufności dla tego oszacowania wskazuje, że jest ono wysoce nieprecyzyjne.

**Tabela 34. Czas przeżycia całkowitego\***

Badanie	Leczenie	Okres obserwacji	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Pro 2012	BV	12 mies.	n/o (14,6; n/o)	58
Pro 2014 (Pro 2014)		48	55,1 (21,3; n/o)	58
Zamkoff 2004	ASCT	143 mies.**	16,6 (0,7; >58,2)	15

\*wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

\*\*czas zbierania danych, nie podano na jaki okres estymowano OS

n/o – nie osiągnięto

**Mediana PFS**

Mediana PFS przy 4-letnim okresie obserwacji wyniosła dla BV 20 miesięcy. W badaniu dotyczącym ASCT została ona oszacowana na 2,8 miesiący, jednak bardzo szeroki przedział ufności dla tego oszacowania wskazuje, że jest ono wysoce nieprecyzyjne.

**Tabela 35. Czas przeżycia wolny od progresji choroby**

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy <sup>^</sup>		Okres obserwacji [mies.]	Mediana (95% CI) [mies.]	N
Pro 2012	BV	PFS		18*	13,3 (6,9; n/o**)	58
		PFS	Na podstawie oceny badaczy		14,3 (9,1; n/o)	58
			Chorzy po niepowodzeniu najczęściej stosowanej terapii (w tym po ASCT)		5,9 (3,9; 8,3)	58
Pro 2012 (Pro 2014)		PFS		48	20,0 (9,4; n/o)	58
Zamkoff 2004	ASCT	PFS		103,8	2,8 (0,7; >48,9)####	16^^

\*określono na podstawie wykresu 2 (Fig. 2) w badaniu

\*\*wartość HR obliczona przy zastosowaniu skorelowanej analizy przeżywalności wynosiła 0,48, co wskazuje na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby po zastosowaniu BV w porównaniu do PFS dla ostatniej uprzedniej terapii (p-wartość = 0,001); mediana czasu od podania ostatniej dawki BV do rozpoczęcia SCT wynosiła 25 dni

<sup>^</sup>wynik estymowany z zastosowaniem estymatora Kaplana-Meiera

<sup>^^</sup>w tym ocena dla 1 chorego nie była możliwa, ponieważ utracono go z okresu obserwacji

<sup>###</sup>przeliczone zgodnie z założeniem: 1 tydzień x 12 mies./52 tygodnie

n/o – nie osiągnięto

**Allo-SCT po leczeniu BV**

W badaniu Pro 2012 po terapii BV u 6 pacjentów, którzy uzyskali CR przeprowadzono allo-SCT. Mediana czasu odpowiedzi na leczenie wyniosła u tych pacjentów 13,2 miesiąca, podczas gdy u pacjentów, u których nie przeprowadzono przeszczepienia 12,6 miesiąca. W badaniu Pro 2012 (Pro2014b) analizującym dłuższy okres obserwacji wynoszący 46,3 miesiąca, u 5 z 19 pacjentów, pozostających w remisji, poddanych allo-SCT OS według analizy wnioskodawcy (dane zostały odczytane z wykresu) wynosiło 45 miesięcy.

**4.2.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa**

Ze względu na liczne raportowane działania/zdarzenia niepożądane we włączonych do analizy badaniach, zdecydowano się na przedstawienie w obecnej analizie jedynie ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń i działań niepożądanych o 3.-4. stopniu nasilenia, które wystąpiły u więcej niż 10% pacjentów.

Szczegółowe wyniki analiz znajdują się w rozdziałach 4.3, 4.7, 5.3.2, 5.5.2, 7.3 oraz 10 AKL wnioskodawcy.

**Zgony**

Zgony związane z terapią BV w analizowanych populacjach nie były raportowane. Spośród komparatorów najwięcej zgonów odnotowano w związku z przeprowadzeniem allo-SCT (zgony związane z leczeniem).

**Tabela 36. Częstość występowania zgonów**

Badanie (publikacja)	Leczenie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV	
			n (%)	N
Bartlett 2007	GVD	36*	1 (2,6)**	39
Validire 2008	GEM	14	0 (0,0)	55
Venkatesh 2004		23*	0 (0,0)	27
Robinson 2009	allo-SCT	26*	19 (6,7)***	285
Marcais 2013		36	6 (3,1) ~ ##	191
Devetten 2010		60*	8 (5,6) ###	143
Sureda 2008		59*	60 (35,7) ####	168
Cole 2009	GEM+VIN	27*	0 (0,0)	30

\* czas zbierania danych

\*\*zgon związany z leczeniem raportowano u 20-letniej kobiety; w czasie 3 tygodni po 5. cyklu chemioterapii u chorej stwierdzono wysięk w opłucnej oraz wysięk osierdziowy. Po wykonaniu perikardiocentezy u chorej nasiliły się zaburzenia oddechowe, wymagające intubacji. Rozpoznano u niej zespół ostrej niewydolności oddechowej, następnie po 2 tygodniach nastąpił zgon pomimo wykonania resuscytacji. Autopsja wykazała rozległe krwawienie pęcherzykowe oraz brak oznak chłoniaka Hodgkina

\*\*\*u 10 chorych zakażeniem i rozwojem GVHD, u 7 chorych GVHD, u 2 chorych rozwojem choroby limfoproliferacyjnej

##z powodu GVHD

###zgon nastąpił z przyczyn związanych z przeszczepieniem

~ skumulowana śmiertelność niezwiązana z nawrotem choroby (95% CI) po 3 mies. oraz 3 latach wynosiła odpowiednio 6% (3; 10), 16% (11; 21)

**Działania i zdarzenia niepożądane**

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań oraz zdarzeń niepożądanych na podstawie badań jednoramiennych. Wymieniono ciężkie zdarzenia i działania niepożądane (stopnia  $\geq 3$ ), które wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta.

**Tabela 37. Częstość występowania działań i zdarzeń niepożądanych**

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy†	stopień	Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N
<b>CIĘŻKIE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Pro 2012 (EMA 2012)	BV	Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	17	10 (17,2)	58
Younes 2012 (EMA 2012)		Ciężkie działania niepożądane	Ogółem	18,5	14 (13,7)	102
Moskowitz 2013	BEN	Ciężkie działania nieporządane ogółem#	Ogółem	19	5 (13,9)	36
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Pro 2012 (EMA 2012)	BV	Zakażenie dróg moczowych	nd	17	2 (3,4)	58
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Younes 2012 (EMA 2012)	BV	Polineuropatia demielinizacyjna	nd	18,5	2 (2,0)	102
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>						
Younes 2012 (EMA 2012)	BV	Gorączka	nd	18,5	2 (2,0)	102
<b>Zdarzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Moskowitz 2013	BEN	Gorączka neutropeniczna związana z zapaleniem płuc#	Ogółem	19	2 (5,6)	36
<b>DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE <math>\geq 3</math> STOPNIA</b>						
<b>Działania niepożądane ogółem</b>						
Venkatesh 2004	GEM	Działania niepożądane	$\geq 3$ . stopnia	23***	14 (51,9)	27
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>						
Yang 2014	BV	Neutropenia	$\geq 3$ . stopnia	20***	7 (31,8)	22
		Trombocytopenia	$\geq 3$ . stopnia	20***	3 (13,6)	22
Venkatesh 2004	GEM	Trombocytopenia	$\geq 3$ . stopnia	23***	9 (33,3)	27
		Neutropenia	$\geq 3$ . stopnia		8 (29,6)	27
		Leukopenia	$\geq 3$ . stopnia		4 (14,8)	27
<b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
Han 2013	BV	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	ok. 6*	19 (36,5)	52
Pro 2012 (EMA 2012)			Ogółem	17	24 (41,4)	58
			$\geq 3$ . stopnia		20 (34,5)	
<b>Zakażenia i zakażenia pasożytnicze</b>						

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy†	stopień	Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N
Han 2013	BV	Zapalenie płuc	Ogółem	ok. 6*	2 (3,8)	52
Pro 2012 (EMA 2012)		Wstrząs septyczny	Ogółem	17	2 (3,4)	58
			≥ 3. stopnia		1 (1,7)	
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>						
Han 2013	BV	Nawracający chłoniak Hodgkina	Ogółem	ok. 6*	3 (5,8)	52
Pro 2012 (EMA 2012)		Nawrotowy ALCL	Ogółem	17	3 (5,2)	58
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>						
Han 2013	BV	Obwodowa neuropatia czuciowa	Ogółem	ok. 6*	2 (3,8)	52
		Oslabienie mięśni	Ogółem		2 (3,8)	52
<b>Zaburzenia serca</b>						
Han 2013	BV	Duszność	Ogółem	ok. 6*	2 (3,8)	52
Pro 2012 (EMA 2012)		Arytmia nadkomorowa	Ogółem	17	2 (3,4)	58
			≥ 3. stopnia		1 (1,7)	
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>						
Han 2013	BV	Niedotlenienie	Ogółem	ok. 6*	2 (3,8)	52
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>						
Han 2013	BV	Nudności	Ogółem	ok. 6*	2 (3,8)	52
		Wymioty	Ogółem		2 (3,8)	52
Younes 2012 (EMA 2012)		Ból brzucha	Ogółem	18,5	2 (2,0)	102
		≥ 3. stopnia	2 (2,0)		102	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>						
Pro 2012 (EMA 2012)	BV	Zakażenie dróg moczowych	Ogółem	17	2 (3,4)	58
Younes 2012 (EMA 2012)		Odmiedniczkowe zapalenie nerek	Ogółem	18,5	2 (2,0)	102
			≥ 3. stopnia		2 (2,0)	102
<b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>						
Han 2013	BV	Gorączka	Ogółem	ok. 6*	4 (7,7)	52
Younes 2012 (EMA 2012)			Ogółem	18,5	2 (2,0)	102
			≥ 3. stopnia		2 (2,0)	102
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>						
Pro 2012 (EMA 2012)	BV	Ból kończyny	Ogółem	17	2 (3,4)	58
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE</b>						
<b>Ogółem</b>						
Gibb 2013	BV	Zdarzenia niepożądane	≥3. stopnia	12,9	9 (37,5)	24
Younes 2012 (EMA 2012)			≥ 3. stopnia	18,5	55 (53,9)	102
Pro 2012 (EMA 2012)			≥ 3. stopnia	17	29 (50)	58
Bartlett 2007			GVD	≥ 3. stopnia	36****	30 (81,1)
<b>Zdarzenia niepożądane z podziałem na interwencje</b>						
Gibb 2013	BV	Posocznica	≥3 stopnia	12,9	5 (20,8)	24
Sasse 2013		Neutropenia o ciężkim nasileniu	≥3. stopnia	4,5**	4 (28,6)	14



Badanie	Leczenie	Punkt końcowy†		stopień	Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N		
Han 2013		Neutropenia		≥ 3. stopnia	ok. 6*	16 (31,0)	52		
Rothe 2012				≥3 stopnia	12	6 (13,3)	45		
Younes 2012				3. stopnia	18,5	14 (13,7)	102		
Zinzani 2013				≥3 stopnia	13,2	3 (4,6)	65		
Pro 2012				≥ 3. stopnia	17	12 (20,7)	58		
				Trombocytopenia		≥ 3. stopnia	8 (13,8)	58	
Han 2013				Niedokrwistość		≥ 3. stopnia	ok. 6*	9 (17,3)	52
Gibb 2013				Neuropatia		≥3 stopnia	12,9	3 (12,5)	24
Younes 2012				Neuropatie obwodowe		3. stopnia	18,5	11 (10,7)	102
Pro 2012				BV			≥ 3. stopnia	17	8 (13,8)
	Obwodowa neuropatia czuciowa		≥ 3. stopnia		7 (12,1)				
Bartlett 2007	GV	Neutropenia		≥ 3. stopnia	36***	19 (51,3)	37		
		Trombocytopenia		3. stopnia		15 (40,5)	37		
		Leukopenia		3. stopnia		5 (13,5)	37		
		Zmęczenie (ospałość/męczliwość)		3. stopnia		4 (10,8)	37		
		Nieprawidłowy poziom hemoglobiny		3. stopnia		6 (16,2)	37		
Oki 2008	GEM	Neutropenia		3. stopnia	41***	7 (21,2)	33		
Validire 2008		Niedokrwistość		≥3. stopnia	14	12 (21,8)	55		
Validire 2008		Trombocytopenia		≥3. stopnia	14	17 (30,9)	55		
Corazzelli 2013	BEN	Niedokrwistość		3. stopnia	40	6 (14,6)	41		
Moskowitz 2013					19	5 (13,9)	36		
Corazzelli 2013		Trombocytopenia		3. stopnia	40	8 (19,5)	41		
Moskowitz 2013					19	6 (16,7)	36		
Ghesquieres 2013					≥3. stopnia	16,5	4 (14,3)	28	
Corazzelli 2013		Zakażenia		3. stopnia	40***	8 (19,5)	41		
Cole 2009	GEM+VIN	Zakażenie w wyniku neutropenii	1-2 cykle	≥3 stopnia	27***	8 (26,7)	30		
		Nieprawidłowe stężenie bilirubiny	5-6 cykli	≥3 stopnia		2 (25,0)	8		
		Duszność	5-6 cykl	≥3 stopnia		2 (25,0)	8		
		Nieprawidłowy poziom płytek krwi	1-2 cykle	≥3 stopnia		26 (86,7)	30		
			3-4 cykle			17 (81,0)	21		
			5-6 cykli			6 (75,0)	8		
		Nieprawidłowy poziom neutrofilów	1-2 cykle	≥3 stopnia		23 (76,7)	30		
			3-4 cykle			15 (71,4)	21		
			5-6 cykli			6 (75,0)	8		
		Nieprawidłowy poziom leukocytów	1-2 cykle	≥3 stopnia		22 (73,3)	30		
			3-4 cykle			15 (71,4)	21		

Badanie	Leczenie	Punkt końcowy†		stopień	Okres obserwacji [mies.]	n (%)	N
			5-6 cykli			6 (75,0)	8
		Nieprawidłowy poziom hemoglobiny	1-2 cykle	≥3. stopnia		15 (50,0)	30
			3-4 cykle			11 (52,4)	21
			5-6 cykli			4 (50,0)	8
		Nieprawidłowy poziom ALAT	1-2 cykle	≥3. stopnia		10 (33,3)	30
			3-4 cykle			5 (23,8)	21
		Nieprawidłowy poziom AspAT	1-2 cykle	≥3. stopnia		5 (16,7)	30

\*mediana okresu leczenia

\*\*mediana cykli leczenia BV

\*\*\*czas gromadzenia danych

\*\*\*\*czas trwania leczenia

# określone jako zdarzenie niepożądane uzależnione od istnienia prawdopodobnego związku z leczeniem

nd – nie dotyczy

- Ciężkie działania niepożądane

Występowanie ciężkich działań niepożądanych raportowano u 13-17% pacjentów leczonych BV. Do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych BV należą zakażenia dróg moczowych, polineuropatia demielinizacyjna i gorączka. Każde z pozostałych odnotowanych ciężkich działań niepożądanych, nie wymienionych w tabeli powyżej, wystąpiło tylko u jednego pacjenta i były to (według Pro 2012): zapalenie płuc, zaostrzenie objawów nowotworu, zespół rozpadu guza, neutropenia, neuralgia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa, niedrożność żył siatkówki, zator tętnicy płucnej, biegunka, wymioty, zaparcia, zapalenie mięśni. Ciężkie działania niepożądane odnotowane w badaniu Younes 2012, które wystąpiły tylko u pojedynczych pacjentów obejmowały natomiast: bakteriemie wywołane przez gronkowce, pneumocystozę wywołaną przez grzyba z gatunku *Pneumocystis jirovecii*, Zespół Stevensa-Johnsona, nawrotowy HL, trombocytopenię, hiperglikemię, zmianę stanu psychicznego, obwodową neuropatię ruchową, osłabienie mięśni, krwioplucie, zapalenie płuc, krwawe wymioty, wstrząs septyczny, zakażenie płuc.

W badaniu Moskowitz 2013, dotyczącym terapii BEN zaraportowano natomiast ciężkie działania niepożądane uzależnione od istnienia prawdopodobnego związku z leczeniem u 13,9% chorych.

- Działania niepożądane

Według badań Younes 2012 i Pro 2012 działania niepożądane związane z terapią BV dotyczą 90-91% pacjentów. Zgodnie z analizą wnioskodawcy do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych ≥3 stopnia związanych z terapią BV należą trombocytopenia i neutropenia. Natomiast nie biorąc pod uwagę stopnia nasilenia należy wymienić: neutropenię (19-28%), obwodową neuropatię czuciową (42%), neuropatię obwodową (31%), nudności (do 35%), wymioty (do 26%), łysienie (do 21%), bóle mięśni (do 26%), ból kończyny (21%) i zmęczenie (do 50%).

- Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane w badaniach dotyczących BV i BEN w populacji dorosłej. W badaniu Han 2013 odnoszącym się do BV stosowanego w populacji mieszanej ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły ogółem u 36,5% badanych i dotyczyły najczęściej nawrotu chłoniaka Hodgkina (5,8%) i występowania gorączki (7,7%).

- Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji otrzymującej BV wynosiła 98-100%. W publikacji Gibb 2013 zaraportowano natomiast, iż zdarzenia 3-4 stopnia wystąpiły u 37,5% badanych. W przypadku GVD odsetek zdarzeń 3 i 4 stopnia wynosił odpowiednio 54% i 27%.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi o 3-4 stopniu nasilenia u dorosłych chorych poddanych terapii BV były: neutropenia, posocznica, niedokrwistość i neuropatia. Częstymi zaburzeniami o 3-4 stopniu nasilenia wśród komparatorów były dla BEN – zakażenia, niedokrwistość i trombocytopenia, dla GEM – neutropenia, niedokrwistość i trombocytopenia, dla GVD – neutropenia, trombocytopenia, nieprawidłowy poziom hemoglobiny.

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi ogółem wśród pacjentów otrzymujących BV według Younes 2012 były: neutropenia (21,6%), neuropatie obwodowe (54,9%), obwodowa neuropatia czuciowa (47,1%), ból głowy (47,1%), zakażenia górnych dróg oddechowych (37,3%), nudności (42,4%), biegunka (36,3%), wymioty (21%), zmęczenie (46,1%). Podobne wyniki zaprezentowano w badaniu Pro 2012, w którym najczęściej obserwowanym zdarzeniem niepożądanym ogółem (niezależnie od stopnia) była neuropatia obwodowa, która wystąpiła u 53,4% badanych, zaś druga w kolejności była obwodowa neuropatia czuciowa (41,4% badanych). Częściowe zmniejszenie stopnia nasilenia neuropatii odnotowano u 81% doświadczających jej chorych, a całkowite ustąpienie objawów neuropatii osiągnięto u 48%.

### Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w oparciu o wyniki badania Moskowitz 2015 (populacja włączona jedynie częściowo spełniała kryteria włączenia do analizy) i Chen 2014 (interwencją badaną w publikacji było BV+all-SCT).

W badaniu Moskowitz 2015 odnotowano 2 przypadki śmierci, uznane za działanie niepożądane terapii BV.

**Tabela 38. Częstość występowania zgonów na podstawie Moskowitz 2015**

Badanie (publikacja)	Leczenie	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV	
			n (%)	N
Moskowitz 2015	BV	30	2 (1,2) <sup>^</sup>	167

<sup>^</sup>Jeden ze zgonów wystąpił w czasie 30 dni od terapii BV, spowodowany był on wystąpieniem zespołu ostrej niewydolności oddechowej związanego ze stanem zapalnym mięszu płuc (ang. *pneumonitis*), (uznanym w badaniu za działanie niepożądane). Drugi zgon wystąpił w 40. dniu trwania badania, w wyniku zespołu ostrej niewydolności oddechowej powstałej po wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki (uznane w badaniu za działanie niepożądane)

W badaniu Chen 2014 prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby w grupie poddanej terapii BV+allo-SCT było niższe niż w grupie allo-SCT, jednakże w ok. 3-krotnie dłuższym okresie obserwacji chorych. Nie zbadano jednak istotności statystycznej tych różnic.

**Tabela 39. Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonów niezwiązanych z nawrotem lub progresją choroby**

Badanie	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV+allo-SCT		Allo-SCT		IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Chen 2014	Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 100 dni	BV+allo-SCT: 29,9	0 (b/d)	21	4,3 (6; 29,6)	23	b/d
	Zgony niezwiązane z nawrotem lub progresją choroby* w czasie 1 roku	Allo-SCT: 85,3	9,5 (2,5; 35,6)	21	17,4 (7,1; 42,4)	23	b/d

\*w badaniu jako ang. *nonrelapse mortality rate*; wynik estymowany z zastosowaniem metody skumulowanego występowania

W badaniu Chen w grupie BV+allo-SCT w porównaniu do grupy allo-SCT istotnie częściej raportowano działania niepożądane 3-4 stopnia.

Zgodnie z badaniem Moskowitz 2015 w 30 miesięcznym okresie obserwacji (mediana) ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 24,6% chorych leczonych BV oraz u 12,5% chorych leczonych PLC. Różnica ta była istotna statystycznie i wskazuje częstsze występowanie działań niepożądanych w wyniku leczenia BV. Również zdarzenia niepożądane ogółem wystąpiły istotnie częściej u chorych leczonych BV (97,6%) niż u chorych stosujących PLC (88,8%).

W odniesieniu do BV najczęściej raportowanymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Moskowitz 2015 były zapalenie płuc, gorączka i wymioty. Natomiast najczęściej odnotowywanymi zdarzeniami niepożądanymi  $\geq 3$  stopnia były neutropenia i obwodowa neuropatia czuciowa.

**Tabela 40. Częstość występowania działań niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych w badaniach dodatkowych**

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV		Allo-SCT / PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH / NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE</b>										
Chen 2014	Działania niepożądane 3. i 4. stopnia	BV+allo-SCT: 29,9 Allo-SCT: 85,3	0 (0,0)	21	4 (17,4)**	23	0,13 (0,02; 0,98)	-0,17 (-0,34; -0,01)	6 (3; 100)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV		Allo-SCT /PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH / NNT (95% CI)	IS
			n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
Chen 2014	Ostra GVHD	BV+allo-SCT: 29,9 Allo-SCT: 85,3	7 (33,3)	21	13 (56,5)	23	0,38 (0,11; 1,31)	-0,23 (-0,52; 0,05)	n/d	NIE
<b>CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM</b>										
Moskowitz 2015	Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	30	41 (24,6)	167	20 (12,5)	160	2,28 (1,27; 4,09)	0,12 (0,04; 0,20)	NNH=8 (5; 25)	TAK
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>										
Moskowitz 2015	Zapalenie płuc	30	7 (4,2)	167	4 (2,5)	160	1,71 (0,49; 5,94)	0,02 (-0,02; 0,06)	n/d	NIE
	Półpasiec		2 (1,2)	167	1 (0,6)	160	1,93 (0,17; 21,46)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
Moskowitz 2015	Ból głowy	30	2 (1,2)	167	0 (0,0)	160	7,13 (0,44; 114,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Obwodowa neuropatia czuciowa		3 (1,8)	167	0 (0,0)	160	7,17 (0,74; 69,47)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
Moskowitz 2015	Stan zapalny mięszu płuc (ang. pneumonitis)	30	2 (1,2)	167	0 (0,0)	160	7,13 (0,44; 114,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej		2 (1,2)	167	1 (0,6)	160	1,93 (0,17; 21,46)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>										
Moskowitz 2015	Nudności	30	4 (2,4)	167	1 (0,6)	160	3,90 (0,43; 35,29)	0,02 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
	Wymioty		5 (3,0)	167	1 (0,6)	160	4,91 (0,57; 42,47)	0,02 (-0,005; 0,05)	n/d	NIE
	Zaparcia		2 (1,2)	167	0 (0,0)	160	7,13 (0,44; 114,53)	0,01 (-0,01; 0,03)	n/d	NIE
<b>Zaburzenia ogóle i stany w miejscu podania</b>										
Moskowitz 2015	Gorączka	30	6 (3,6)	167	2 (1,3)	160	2,94 (0,59; 14,81)	0,02 (-0,01; 0,06)	n/d	NIE
	Hepatotoksyczność		3 (1,8)	167	1 (0,6)	160	2,91 (0,30; 28,26)	0,01 (-0,01; 0,04)	n/d	NIE
<b>ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE OGÓŁEM</b>										
Moskowitz 2015	Zdarzenia niepożądane ogółem	Ogółem	163 (97,6)	167	142 (88,8)	160	5,17 (1,71; 15,62)	0,09 (0,03; 0,14)	NNH=11 (7; 33)	TAK
		≥3. stopnia	93 (55,7)	167	51 (31,9)	160	2,69 (1,71; 4,22)	0,24 (0,13; 0,34)	NNH=4 (2; 7)	TAK

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [mies.]	BV		Allo-SCT /PLC*		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH / NNT (95% CI)	IS
				n (%)	N	n (%)	N				
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>											
Moskowitz 2015	Neutropenia	≥3. stopnia	30	49 (29,3)	167	16 (10,0)	160	3,74 (2,02; 6,91)	0,19 (0,11; 0,28)	NNH=5 (3; 9)	TAK
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>											
Moskowitz 2015	Obwodowa neuropatia czuciowa	≥3. stopnia	30	17 (10,2)	167	2 (1,3)	160	8,95 (2,03; 39,41)	0,09 (0,04; 0,14)	NNH=11 (7; 25)	TAK

\*Allo-SCT -komparator w badaniu Chen 2014/ PLC- komparator w badaniu Moskowitz 2015 (AETHERA)

\*\*u 4 chorych odnotowano 7 działań niepożądanych 3. stopnia, które dotyczyły pęcherza (1 chory), przewodu pokarmowego (1 chory), płuc/ nerek (1 chory), płuc/ nerek/ zapalenia jamy ustnej (1 chory)

W badaniu Chen 2014 wykazano brak istotnych różnic pomiędzy BV+allo-SCT i allo-SCT w odniesieniu do występowania ostrej i przewlekłej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi GVHD (Graft-Versus-Host Disease), co wskazuje na brak wpływu ochronnego wcześniejszej terapii BV na występowanie tego powikłania.

**Tabela 41. Prawdopodobieństwo wystąpienia GVHD**

Badanie	Punkt końcowy	Okres obserwacji [mies.]	BV+ allo-SCT		Allo-SCT		IS
			% (95% CI)	N	% (95% CI)	N	
Chen 2014	Ostra GVHD od 2. do 4. stopnia	BV+allo-SCT: 22,9* Allo-SCT: 85,3*	23,8 (8,4; 43,6)	21	47,8 (26,2; 66,7)	23	NIE p=0,06
	Przewlekła GVHD	24	70,0 (43,3; 85,9)	21	65,2 (40,0; 81,9)	23	NIE p=0,56

\*mediana okresu obserwacji

#### 4.2.4. Informacje na podstawie innych źródeł

Nie odnaleziono dodatkowych badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo.

ChPL leku Adcetris jako działanie niepożądane występujące bardzo często (u co najmniej 10% pacjentów) wymienia: zakażenie, neutropenię, obwodową neuropatię czuciową, biegunkę, nudności, wymioty, łysienie, świąd, ból mięśni, zmęczenie, gorączkę, reakcje związane z podaniem wlewu. Ponadto zamieszczono w niej informację, iż działaniami prowadzącymi do opóźnienia dawki do 3 tygodni u ponad 5% pacjentów były neutropenia (14%) i obwodowa neuropatia czuciowa (11%), natomiast do zmniejszenia dawki u ponad 5% pacjentów prowadziła obwodowa neuropatia czuciowa (8%).

ChPL zawiera też ostrzeżenia dotyczące m.in. postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, zapalenia trzustki, posocznicy i zespołu Stevena-Johnsona, które prowadziły do zgonów pacjentów. Pozostałe ostrzeżenia dotyczyły działania toksycznego na płuca (pomimo braku ustalonego związku przyczynowego z BV), ciężkie zakażenia, reakcje związane z podaniem wlewu, zespół rozpadu guza, neuropatię obwodową, toksyczność hematologiczną, gorączkę neutropeniczną, czynności wątroby, hiperglikemii, zaburzenia czynności wątroby i nerek oraz zawartych w leku substancjach pomocniczych.

##### 4.2.4.1. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Wnioskodawca przedstawił informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne FDA. W porównaniu z ChPL, publikacja FDA zawiera ostrzeżenie o możliwym toksycznym działaniu leku Adcetris na płód (na podstawie badań na zwierzętach), jednak dopuszcza stosowanie go u kobiet w ciąży po uprzednim poinformowaniu ich o ryzyku. Wśród najczęściej występujących działań niepożądanych wymieniono dodatkowo anemię, wysypkę, trombocytopenię i kaszel.

Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa leku Adcetris na stronach URPL, EMA i FDA. Wnioskodawca dodatkowo, wraz z odpowiedzią na uwagi dotyczące niespełnienia wymagań

minimalnych, dostarczył Agencji okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) za okres od sierpnia 2014 do lutego 2015 (nieprzedstawiony w AKL). Jako że ostatnia aktualizacja ChPL miała miejsce w maju 2015, informacje z PSUR zostały w niej zawarte.

### 4.3. Komentarz Agencji

#### Inne przeglądy systematyczne

Wnioskodawca odnalazł i opisał dwa przeglądy systematyczne oceniające brentuksymab vedotin: Minich 2012 i Hintringer 2012, oba uwzględniające pacjentów z HL i ALCL. Przegląd Minich 2012 został oparty na tych samych badaniach klinicznych, co analiza wnioskodawcy (choć uwzględniono także dodatkowe opisujące je publikacje). Autorzy przeglądu uznają, iż BV jest istotną opcją terapeutyczną u chorych na nawrotowy/ oporny na leczenie HL i ALCL. W momencie powstawania publikacji nie były dostępne wyniki dotyczące przeżycia pacjentów, lecz raportowane odsetki całkowitej remisji uzyskane z użyciem brentyksymabu vedotin zostały uznane za obiecujące, a profil bezpieczeństwa za korzystny.

Hintringer 2012 analizuje badania rejestracyjne (II fazy) brentuksymabu vedotin w populacjach z HL i ALCL (Younes 2012, Pro 2012). Osiągnięte odsetki odpowiedzi na leczenie zostały określone przez autorów publikacji jako imponujące i klinicznie istotne, lecz mocno podkreślone zostały ograniczenia związane z jednoramiennym schematem badań i małą liczbą uczestników. Wskazano także, iż ze względu na brak zaślepienia nie można wiarygodnie ocenić ryzyka wystąpienia części zdarzeń niepożądanych.

Zaznaczyć należy, iż ww. przeglądy uwzględniają publikacje opublikowane do 2012 roku, w związku z czym, jak zauważyli autorzy analizy wnioskodawcy, mogą być one nieaktualne. Dodatkowo uwzględniają one publikacje będące przedmiotem analizy Nr: AOTM-OT-4351-8/2013. Minich 2012 uwzględnił publikację Younes 2010, natomiast przegląd Hintringer 2012 oparty był m.in. na badaniu Younes 2012, które również było przedmiotem ww. wcześniejszej analizy. Nie podano informacji na temat źródła finansowania ww. przeglądów. Szczegółowe informacje znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Agencja dodatkowo odnalazła przegląd systematyczny Zinzani 2015, w którym dokonano analizy wyników pacjentów z oporną na wcześniejsze leczenie lub nawrotową HL lub ALCL leczonych BV w ramach Named Patient Programs (NPP), a zatem przed rejestracją leku. Uwzględnione w owym przeglądzie badania częściowo pokrywają się z badaniami uwzględnionymi w analizie wnioskodawcy. Dodatkowo w Zinzani 2015 uwzględniono badania o liczbie uczestników mniejszej niż 10, odrzucane według kryteriów włączenia wnioskodawcy. Uzyskana łącznie liczba pacjentów wyniosła 245 (207 z HL, 28 z ALCL). Uzyskane ORR i CR dla połączonych kohort wyniosły odpowiednio 67% i 26% (vs 75% i 34% w badaniu rejestracyjnym) dla pacjentów z HL oraz 75% i 74% (vs 86% i 57%) dla pacjentów z ALCL. Autorzy publikacji uznają tym samym rezultaty leczenia pacjentów w ramach NPP i badań rejestracyjnych za porównywalne, wskazując jednak, że uzyskane przez nich odsetki całkowitej remisji w ALCL mogą być przeszacowane ze względu na stosowanie kategorii niepotwierdzonej CR w badaniu o największej liczbie pacjentów, która to kategoria mogła objąć także osoby będące faktycznie w remisji częściowej.

Choć publikacja Zinzani 2015 może stanowić uzupełnienie wyników przedstawionych w analizie wnioskodawcy, to żaden z wymienionych przeglądów systematycznych nie porównywał rezultatów stosowania BV z wynikami komparatorów. Z tego powodu ich wnioski nie pokrywają się z wnioskami przedstawionymi w AKL. Ponadto przeglądy systematyczne nie analizowały żadnych istotnych klinicznie punktów końcowych w zakresie skuteczności, odnosząc się jedynie do uzyskiwanych odsetków odpowiedzi wśród pacjentów.

#### **Dodatkowa analiza skuteczności na podstawie badania randomizowanego Moskowitz 2015**

Odnosząc się do analizy skuteczności przeprowadzonej na podstawie badania randomizowanego Moskowitz 2015 (BV vs PLC), które jedynie częściowo spełniało kryteria włączenia pacjentów zgodne z wnioskiem refundacyjnym (pacjenci po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku), na uwagę zasługują wyniki dotyczące klinicznie istotnych punktów końcowych tj.: odsetka zgonów i PFS. Zaznaczyć należy, iż badanie to może służyć jedynie jako dodatkowa analiza skuteczności w populacji dorosłych pacjentów z HL i w odniesieniu do niniejszej analizy może mieć jedynie charakter uzupełniający. W badaniu tym w okresie obserwacji (mediana) wynoszącym 30 miesięcy (najdłuższy okres obserwacji spośród badań dotyczących BV) odsetek zgonów ogółem wyniósł 16,8%, podczas gdy w badaniach jednoramiennych przeprowadzonych w populacji wnioskowanej OS wyniósł 2-33,3% w znacznie krótszym okresie obserwacji, 6-13 miesięcy. Prawdopodobieństwo PFS w badaniu Moskowitz 2015 wyniosło 63% w okresie 24 miesięcy i było zbliżone do PFS uzyskanego w badaniu Garciaz 2013, w którym w rocznym okresie obserwacji, dla pacjentów otrzymujących BV, wyniosło 67%.

Mediana PFS dla pacjentów z  $\geq 1$  czynnikiem ryzyka nawrotu lub progresji HL w badaniu Moskowitz 2015 wyniosła 42,9 miesiąca (przy czym do czynników ryzyka należały: nawrót choroby w czasie krótszym niż 12 miesięcy od zakończenia leczenia lub oporność na leczenie I linii, PR lub SD jako najlepsza odpowiedź na ostatnią terapię ratującą, pozawęzłowe umiejscowienie zmian w czasie nawrotu choroby przed przeprowadzeniem ASCT, obecność objawów B przed zastosowaniem ASCT lub co najmniej 2 uprzednie terapie ratujące). W badaniach jednoramiennych przeprowadzonych na populacji wnioskowanej mediana PFS wyniosła natomiast 5-9 miesięcy.

### Wiarygodność uzyskanych wyników

Jakość poszczególnych badań włączonych do analizy skuteczności BV we wnioskowanej populacji względem komparatorów była niska. Wnioskodawca uwzględnił w analizie również 1 badanie RCT (Moskowitz 2015), w którym oceniano skuteczność terapii BV w populacji chorych z chorobą Hodgkina względem placebo. Porównanie to ze względu na brak włączenia do analizy części populacji włączonej do wniosku refundacyjnego nie stanowi adekwatnego porównania dla wnioskowanego wskazania. Co więcej w badaniu powyższym jako komparator zastosowano PLC, który nie stanowi opcji leczenia w tej grupie chorych. W terapii HL stosuje się różne schematy chemioterapii.

W badaniach analizowano istotne klinicznie punkty końcowe, dotyczące OS oraz PFS, jednakże z uwagi na niską jakość danych (ocena według skali GRADE) wyniki te nie są wiarygodne. Główne ograniczenia w tym zakresie dotyczą przede wszystkim małej liczby pacjentów w części badań oraz krótki okres obserwacji, co może skutkować oszacowaniami obciążonymi dużym ryzykiem błędu (tylko w części badań podano przedziały ufności dla wyników).

Duże ograniczenie analizy stanowi synteza wyników, która ogranicza się do zestawienia rezultatów różnych badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion badań porównawczych dla ocenianej technologii i komparatorów. Wnioskodawca uzasadnia to brakiem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Agencja przychyliła się do opinii, że synteza ilościowa wysoce heterogenicznych badań włączonych do analizy oraz przeprowadzenie porównania pośredniego nie są możliwe.

W rezultacie w analizie wnioskodawcy brakuje faktycznego porównania ocenianej technologii z jakimkolwiek komparatorem, zestawienie wyników nie pozwala bowiem na wnioskowanie o względnej skuteczności lub bezpieczeństwie brentuksymabu vedotin. Opinia Agencji jest tym samym zgodna z oceną autorów analizy wnioskodawcy, którzy zaznaczają odnośnie przygotowanego zestawienia, iż *"wnioskowanie na jego podstawie o różnicach pomiędzy BV i CHEM±RT lub allo-SCT uznaje się za nieuzasadnione oraz obciążone dużą niepewnością"*.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Ze względu na to, że struktura modelu wykonanego w celu porównania technologii medycznych stosowanych w HL jest identyczna jak w przypadku drugiego wskazania, tj. ALCL, zdecydowano się o przedstawieniu opisu i struktury modelu dla obu wskazań łącznie. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione dane są zgodne w obu wskazaniach.

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej leczenia chłoniaka Hodgkina oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek za pomocą brentuksymabu vedotin (Adcetris).

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności

##### Perspektywa

- Płatnika publicznego (NFZ)
- Wspólna (NFZ + pacjent)

##### Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy

- HL - 30-letni okres modelowania odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu
- ALCL - 35-letni okres modelowania odpowiada dożywotniemu horyzontowi czasowemu

##### Dyskontowanie

- Koszty – 5%
- Efekty – 3,5%

##### Porównywane interwencje

###### We wskazaniu HL:

- Brentuksymab vedotin vs **chemioterapia ± radioterapia** (CHEM±RT), która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego (allo-SCT)
- Brentuksymab vedotin vs **bendamustyna ± radioterapia** (BEN±RT), która stanowi pomost do zastosowania allo-SCT.

###### We wskazaniu ALCL:

- Brentuksymab vedotin vs **chemioterapia ± radioterapia** (CHEM±RT), która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autogenicznego (ASCT).

##### Koszty

- koszt leków: BV, CHEM (w tym BEN);
- koszt przepisania i podania leków;
- koszt radioterapii (RT);
- koszt przeszczepień allo-SCT;
- koszt immunosupresji po przeszczepieniu allo-SCT;
- koszt leczenia po przeszczepieniu allo-SCT;
- koszt monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszt leczenia zdarzeń niepożądanych;



- koszt leczenia po progresji,
- dodatkowo we wskazaniu ALCL: koszt ASCT (wraz ze schematem kondycjonującym);

### Model

Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa opartego na analizie przeżycia. Model został dostarczony przez wnioskodawcę w postaci skoroszytu programu Excel.

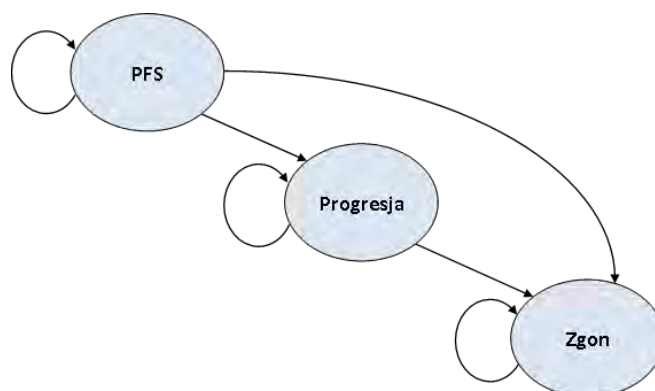
W populacji HL porównywano trzy technologie: BV, CHEM±RT±alloSCT, BEN±RT±alloSCT. Natomiast w drugiej populacji dwie technologie BV i CHEM+/-RT+ASCT. Ze względu na fakt, że możliwe było wykonanie porównania jedynie z CHEM+/-RT+ASCT (nie natomiast z CHEM+/-RT+/-ASCT) wnioskodawca potraktował analizę ekonomiczną dla tego wskazania jako analizę dodatkową. W ramach przeglądu systematycznego w AKL nie włączono badania dla komparatora, które przedstawiałoby wyniki dla chorych leczonych przy pomocy CHEM+/-RT, czyli reprezentującego skuteczność dla grupy chorych, którzy ostatecznie nie otrzymali przeszczepienia po leczeniu ratunkowym.

W modelu uwzględniono następujące 3 stany:

- okres wolny od progresji choroby (PFS), z dodatkowym podziałem na stany,
- okres po wystąpieniu progresji choroby - stan, w którym chory znajduje się w następstwie progresji choroby po leczeniu dowolną spośród rozpatrywanych technologii medycznych,
- zgon.

Dodatkowo, stan brak progresji różnicowano w zależności od uzyskanej odpowiedzi na leczenie (CR / PR / SD).

Poszczególne stany i przejścia między nimi przedstawiono na schemacie poniżej.



Rycina 1. Struktura modelu (źródło AE wnioskodawcy str. 86)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Tabela 42. Wybrane parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	HL		ALCL	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
UCZ fiołki leku Adcetris		Zgodnie z wnioskiem		Zgodnie z wnioskiem
Liczba cykli podania BV	9	Younes 2012	7	Pro 2012
Średnia liczba zużytych fiołek leku w cyklu	2,85	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych	2,88	Oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych
Średnia dawka BV w podaniu (mg)	123,19	Ka kulacje na podstawie przyjętych parametrów dla charakterystyki pacjentów	127,9	Pro 2012
Koszt tygodniowy leczenia po progresji		Wyniki badania ankietowego		Wyniki badania ankietowego

Parametr	HL		ALCL	
	Wartość	Źródło	Wartość	Źródło
<b>Użyteczność (dla obu wskazań)</b>				
Całkowita odpowiedź*	0,91	Swinburn 2013 (dane dla Wielkiej Brytanii)		
Częściowa odpowiedź*	0,79			
Choroba stabilna*	0,71			
Progresja choroby	0,38			
Choroba stabilna + objawy B*	0,59			
Odpowiedź całkowita + aGVHD	0,39			
Odpowiedź całkowita + cGVHD	0,52			
Odpowiedź całkowita + neuropatia obwodowa	0,56			
Odpowiedź całkowita + aGVHD	0,39			
<b>Obniżki wartości QoL dla poszczególnych działań niepożądanych (dla obu wskazań)</b>				
Anemia	0,12	Swinburn 2014		
Neuropatia obwodowa	0,36	Swinburn 2014		
Nudności i wymioty	0,14	Nafees 2008, Swinburn 2010		
Gorączka neutropeniczna	0,12	Lloyd 2006 and Nafees 2008		
Ostra GVHD	0,44	Swinburn 2014		
Przewlekła GVHD	0,36	Swinburn 2014		
<b>Charakterystyka pacjentów (średnia) (dla obu wskazań)</b>				
Powierzchnia ciała	1,84 m <sup>2</sup>	Krajowy Rejestr Nowotworów 2012; Estymator 2006 i siatek centylowych Instytut Matki i Dziecka		
Masa ciała pacjentów	72,50 kg			
Średni wzrost Polaka	169,90 cm			

\*objawy charakterystyczne dla chłoniaków, ostra i przewlekła choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi GVHD oraz neuropatia obwodowa

### Kluczowe założenia modelu dla wskazania HL i ALCL

Przedstawiony model opierał się na następujących założeniach:

- długość cyklu w modelu wynosi 7 dni,
- modelowanie oparto na analizie przeżycia. Do modelowania prawdopodobieństwa przeżycia chorych we wskazaniu obejmującym chłoniaka Hodgkina wykorzystano wyniki badania Younes 2012 (wraz z aktualizacją wyników z badania Gopal 2015), natomiast we wskazaniu ALCL ekstrapolację wykonano na podstawie danych z badania Fukano 2014 i Smith 2007, w przypadku czasu wykraczającego poza okres obserwacji w badaniach dokonywano ekstrapolacji krzywych. Źródła danych wykorzystane do ekstrapolacji wyników zdrowotnych dla komparatorów: Robinson 2009, Martinez 2010 i Moskovitz 2013.
- w wyniku terapii BV całkowitą odpowiedź na leczenie uznano za długotrwałą, a uzyskany efekt terapeutyczny za niegorszy niż w przypadku allo-SCT (pacjenci z CR nie kwalifikują się do przeszczepienia)
- na podstawie publikacji Younes 2012 (wskazanie HL) uwzględniono odsetek pacjentów, którzy będą się kwalifikować do allo-SCT (na poziomie 21%),

- w analizie podstawowej w dawkowaniu leku Adcetris nie uwzględniano zaokrążeń do pełnej liczby fiolek, co wiązało się ze stratą części leku. Przyjęto, że niewykorzystane części leku będą dzielone pomiędzy chorych,
- przyjęto, że po wystąpieniu progresji chory będzie przystępował do leczenia paliatywnego kolejnymi schematami chemioterapii (w tym radioterapii oraz będzie korzystał z innych świadczeń związanych z opieką paliatywną). Okres, jaki upływa od zakończenia nieskutecznej terapii, do rozpoczęcia kolejnej określono na podstawie publikacji Sasse 2013 (okres równy 7,25 tyg.),
- liczbę cykli stosowania BV w HL określono na podstawie włączonych badań do AKL. W wariancie podstawowym we wskazaniu HL przyjęto medianę cykli z badania Younes 2012 (równą 9), natomiast we wskazaniu ALCL liczbę cykli stosowania leku określono na podstawie wyników badania Pro 2012, w którym wskazano, że mediana podań leku wynosiła 7,
- oszacowania dotyczące masy ciała (dane w tabeli powyżej) z populacji generalnej przełożono na masę ciała chorych, założenie to przyjęto na podstawie dwóch publikacji Walewski 2011 oraz Larsson 2011 zgodnie z którymi masa ciała chorych będzie nie wyższa niż masa ciała chorych w populacji generalnej
- u pacjentów stosujących CHEM uwzględniono również koszt radioterapii (jednorazowo), koszt stosowania RT uwzględnia jej udział procentowy w populacji pacjentów (20,5%), oszacowania dokonano na podstawie opinii 1 eksperta
- w ramach prze-prowadzonego badania ankietowanego wśród ekspertów klinicznych oszacowano udział procentowy stosowanych schematów (IGEV [redacted], DAHAP [redacted], bendamustyna w monoterapii [redacted], ICE [redacted], gemcytabina w monoterapii [redacted], GVD [redacted], GV [redacted], GDP [redacted]), odsetki te posłużyły do oszacowań kosztów chemioterapii ogółem
- koszt przeszczepu uwzględnia udziały przeszczepów od rodzeństwa identycznego w HLA (25%) oraz od dawcy alternatywnego (75%) (oszacowania wnioskodawcy na podstawie statystyk JGP).

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – choroba Hodgkina

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W tabeli poniżej przedstawiono koszty łącznie oraz w rozbiciu na poszczególne kategorie zarówno dla technologii wnioskowanej jak i rozważanych komparatorów.

**Tabela 43. Lata życia skorygowane o jakość oraz koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu (wartości zdyskontowane)**

	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
<b>Wartość QALY</b>	<b>3,5596</b>	<b>2,4383</b>	<b>2,1160</b>
<b>Koszty w perspektywie płatnika publicznego (PLN)</b>			
<b>Technologia lekowa</b>	347 679	7 798	14 826
<b>Podanie</b>	924	4 155	904
<b>Radioterapia</b>	0,00	5 123	5 112
<b>Monitorowanie</b>	1 658	378	516
<b>Leczenie aes</b>	1 215	2 094	1 846
<b>Allo-SCT</b>	52 792	138 564	77 619
<b>Immunosupresja i leczenie po przeszczepie</b>	4 206	11 039	6 183
<b>Leczenie po progresji</b>	60 514	76 055	110 150
<b>SUMA bez RSS</b>	468 989	245 206	217 155
<b>Technologia lekowa z RSS</b>	259 914	n/d	n/d
<b>SUMA z RSS</b>	381 224	245 206	217 155
<b>Koszty w perspektywie wspólnej (PLN)</b>			
<b>Technologia lekowa</b>	347 679	7 802	14 826

	BV	CHEM+/-RT+/-allo-SCT	BEN+/-RT+/-allo-SCT
Podanie	924	4 156	904
Radioterapia	0,00	5 123	5 112
Monitorowanie	1 658	378	516
Leczenie aes	1 235	2 116	1 875
Allo-SCT	52 792	138 565	77 618
Immunosupresja i leczenie po przeszczepie	4 348	11 249	6 301
Leczenie po progresji	61 012	76 681	111 056
SUMA bez RSS	469 649	246 068	218 209
Technologia lekowa z RSS	259 914	n/d	n/d
SUMA z RSS	381 884	246 068	218 209

n/d nie dotyczy. RSS dotyczy tylko technologii wnioskowanej.

Wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania BV względem obu komparatorów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	BV	CHEM+/- RT+/- alloSCT	BV	BEN+/- RT+/- alloSCT
<b>perspektywa płatnika publicznego</b>				
Koszt leczenia [PLN]	Z RSS*	381 224	381 224	217 155
	BEZ RSS	468 989	468 988	
Koszt inkrementalny [PLN]	Z RSS*	136 018	164 069	251 834
	BEZ RSS	223 782	251 834	
Efekt [QALY]	3,56	2,44	3,56	2,12
Efekt inkrementalny [QALY]	1,12		1,44	
ICUR [PLN/QALY]	Z RSS*	121 299	113 655	174 452
	BEZ RSS	199 566	174 452	
<b>perspektywa wspólna</b>				
	BV	CHEM+/- RT+/- alloSCT	BV	BEN+/- RT+/- alloSCT
Koszt leczenia [PLN]	Z RSS*	381 884	381 884	246 068
	BEZ RSS	469 649	469 649	
Koszt inkrementalny [PLN]	Z RSS*	135 817	163 676	251 440
	BEZ RSS	223 582	251 440	
Efekt [QALY]	3,56	2,44	3,56	2,12
Efekt inkrementalny [QALY]	1,12		1,44	
ICUR [PLN/QALY]	Z RSS*	121 119	113 382	174 179
	BEZ RSS	199 386	174 179	

wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie 119 577 PLN.

\* Dotyczy tylko technologii wnioskowanej

Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy wykazała większą skuteczność i wyższe koszty terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z oboma komparatorami.

#### BV vs CHEM+/- RT+/-alloSCT

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Adcetris względem CHEM+/- RT+/-alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ dla porównania BV vs CHEM+/- RT+/-alloSCT wyniósł 121 299 PLN/QALY w wariacie z RSS i 199 566 PLN/QALY w wariacie bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### BV vs BEM+/- RT+/-alloSCT

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie leku Adcetris względem BEM+/- RT+/-alloSCT jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w perspektywie NFZ dla porównania BV vs BEM+/- RT+/-alloSCT wyniósł 113 655 PLN/QALY w wariacie z RSS i 174 452 PLN/QALY w wariacie bez RSS. Wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

## Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności

Ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leków, wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił dodatkową kalkulację współczynników kosztów-użyteczności dla poszczególnych technologii lekowych porównanych w ramach analizy podstawowej.

Tabela 45. Wyniki analizy CUR dla rozważanych technologii medycznych

Technologie		Koszt (PLN)	QALY	CUR (PLN/QALY)
<b>perspektywa płatnika publicznego</b>				
BV	Bez RSS	468 989	3,56	131 753
	Z RSS	381 224	3,56	107 097
CHEM +/- RT +/- allo-SCT		245 206	2,44	100 566
BEN +/- RT +/- allo-SCT		217 155	2,12	102 623
<b>perspektywa wspólna</b>				
BV	Bez RSS	469 649	3,56	131 938
	Z RSS	381 884	3,56	107 282
CHEM +/- RT +/- allo-SCT		246 068	2,44	100 919
BEN +/- RT +/- allo-SCT		218 209	2,12	103 121

Na podstawie przeprowadzonego zestawienia kosztów stosowania poszczególnych technologii medycznych można zauważyć, że terapia preparatem BV jest najbardziej kosztowna ze wszystkich technologii opcjonalnych stosowanych i refundowanych w populacji z HL zarówno w wariantach z/bez uwzględnienia proponowanego RSS.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań analiza ekonomiczna powinna zawierać oszacowanie CZN wnioskowanej technologii, przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy o refundacji (art. 12 pkt 13).

W tabeli przedstawiono ceny progowe zbytu netto, wartość CUR wnioskowanej technologii są takie same jak komparatorów. Uzyskane wartości ceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Wyniki analizy progowej dla wariantu podstawowego analizy ekonomicznej

Cena zbytu netto Adcetris vs komparator	Wersja z RSS	Wersja bez RSS
	<b>perspektywa płatnika publicznego</b>	
BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT	11 673	10 908
BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT	12 147	11 351
<b>perspektywa wspólna</b>		
BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT	11 682	10 916
BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT	12 165	11 367

wnioskowana cena zbytu netto preparatów Adcetris ( )

Analiza wykazała, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od wartości progowej w każdym z analizowanych wariantów.

Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, nie jest wyższy w żadnym z wariantów od wysokości progu<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 11 673 PLN z uwzględnieniem RSS i 10 908 bez RSS z perspektywy NFZ.

<sup>5</sup> 119 577 zł/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla kilku kluczowych parametrów, dla których przyjęto wartości średnie, minimalne oraz maksymalne. Wnioskodawca zaznaczył, że wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej jak i NFZ są zbliżone (zakres zmienności 0,2%), w związku z tym przedstawione wyniki należy uznać za tożsame.

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: horyzont czasowy analizy, koszty uwzględnione w modelu, liczba cykli podania BV, średnia dawka BV, odsetka pacjentów otrzymujący allo-SCT, jakość życia chorych, odpowiedź na leczenie, czas od allo-SCT do uzyskania odpowiedzi na leczenie, odsetek chorych z rodzeństwem identycznym w HLS, rozkłady przyjęte dla OS i PFS, stopy dyskontowe.

#### BV vs. CHEM +/- RT +/- allo-SCT

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości określono, że parametrami o największym wpływie na wyniki analizy są (technologia nieopłacalna przy zmianie wartości parametrów staje się opłacalną): stopa dyskonta kosztów i wyniku zdrowotnego, liczba cykli podania BV, średnia dawka BV (mg) w jednym podaniu, odsetek chorych leczonych BV kwalifikowany do allo-SCT. Warianty modelowania o największym wpływie na wyniki analizy to: przyjęcie minimalnej dawki BV (mg), tj. 34%

Zmiana wartości wymienionych parametrów (lub wariantu modelowania) powodują spadek wartości ICUR względem oszacowania dla wariantu podstawowego o co najmniej 20%.

#### BV vs. BEN +/- RT +/- allo-SCT

W ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości określono, że parametrami o największym wpływie na wyniki analizy są (dotychczas technologia opłacalna przy zmianie wartości parametrów staje się technologią nieopłacalną): jakość życia chorych (wariant zakładający minimalną użyteczność dla stanów w modelu), koszt tygodniowy leczenia po progresji, ekstrapolacja PFS dla bendamustyny.

Zmiana wartości wymienionych parametrów (lub wariantu modelowania) powodują wzrost wartości wyniku ICUR o co najmniej 20%.

Dokładne oszacowania przedstawione dla perspektywy NFZ oraz wspólnej w wariancie z jak i bez RSS przedstawiono w rozdziale 10.4 *Jednokierunkowa analiza wrażliwości* w analizie wnioskodawcy.

Przedłożone oszacowania wskazują na dużą odporność wnioskowania przy zmianie parametrów modelu.

## 5.3. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy – inne i nieokreślone chłoniaki T

### 5.3.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 47. Koszty leczenia chorych w analizowanym wskazaniu – ALCL (PLN)

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+ASCT	
Technologia lekowa	284 295	ICE	4 865
		DHAP	2 170
		ESHAP	1 273
		średnia	2 769
Podanie	728	4 680	
Radioterapia	0,00	5 152	
Monitorowanie	1 306	224	
Leczenie aes	1 124	2 106	
Allo-SCT	39 796	0,00	
Immunosupresja i leczenie po allo-SCT	3 191	0,00	
Leczenie po progresji	220 137	123 081	

kategorie kosztowe	BV	CHEM+/-RT+ASCT
ASCT	8 777	56 560
Suma	559 354	194 571
Technologia lekowa z RSS	212 53	n/d
Suma z RSS	487 589	194 571

\*n/d nie dotyczy. RSS odnosi się tylko do technologii wnioskowanej

Wyniki analizy kosztów – użyteczności dla porównania BV względem komparatora przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Wyniki analizy podstawowej**

Parametry	BV vs CHEM+/-RT+ASCT	
	uwzględnienie RSS	brak RSS
<b>perspektywa płatnika publicznego</b>		
Inkrementalny koszt terapii (PLN)	232 578	303 659
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	1,98	1,98
ICUR (PLN/QALY)	117 213	153 037
<b>perspektywa wspólna</b>		
Inkrementalny koszt terapii (PLN)	232 899	303 981
Inkrementalny wynik zdrowotny (QALY)	1,98	1,98
ICUR (PLN/QALY)	117 375	153 199

wysokość progu opłacalności wynosi w Polsce obecnie **119 577 PLN**.

Analiza kosztów-użyteczności wnioskodawcy wykazała większą skuteczność i wyższe koszty terapii brentuksymabem vedotin w porównaniu z CHEM+/-RT+ASCT.

W perspektywie NFZ oszacowany ICUR wyniósł 117 213 PLN/QALY w wariacie z RSS i 153 037 PLN/QALY w wariacie bez RSS. W wariacie bez RSS wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W perspektywie wspólnej oszacowany ICUR wyniósł 117 375 PLN/QALY w wariacie z RSS i 153 199 PLN/QALY w wariacie bez RSS. W wariacie bez RSS wartość ta znajduje się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

#### **Zestawienie współczynników kosztów-użyteczności**

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej nie przedstawił dodatkowej kalkulacji współczynników kosztów-użyteczności dla poszczególnych technologii lekowych porównanych w ramach analizy podstawowej w ramach wskazania ALCL.

#### **5.3.2. Wyniki analizy progowej**

Wnioskodawca nie przedstawił oszacowania CZN dla wnioskowanej technologii przy którym koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w wyniku zastąpienia technologii opcjonalnych wnioskowaną, jest równy wysokości progu określonego na podstawie Ustawy o refundacji (art. 12 pkt 13).

Stosowne obliczenia przedstawiono w rozdziale 5.4.4 Obliczenia własne Agencji

#### **5.3.3. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla 4 parametrów, dla których przyjęto wartości średnie, minimalne oraz maksymalne. Wnioskodawca zaznaczył, że wyniki analizy podstawowej w perspektywie wspólnej jak i NFZ są zbliżone (zakres zmienności 0,2%), w związku z tym przedstawione wyniki należy uznać za tożsame.

W ramach analizy jednokierunkowej badano wpływ zmian m.in. następujących parametrów modelu: ekstrapolacja OS i PFS dla BV, uwzględnienie tylko wyników badania Zamkoff 2004 (pełne krzywe KM: PFS i OS osiągnął wartości zerowe, alternatywny punkt odcięcia danych KM dla OS, u chorych leczonych BV).

Przyjęcie alternatywnych wartości dla testowanych parametrów nie wpływa na wnioskowanie, zarówno w wariancie z RSS jak i bez RSS (wyjątek stanowi przyjęcie w wariancie RSS całego horyzontu danych dla OS u chorych leczonych Bv, technologia opłacalna staje się technologią nie opłacalną, zakres zmienności ok20%).

## 5.4. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 49. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja została określona zgodnie z wnioskiem. Jednakże zgodnie z ChPI, lek Adcetris może być stosowany jedynie w populacji osób dorosłych. W związku z tym, w przypadku otrzymania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek będzie stosowany poza wskazaniem ( <i>off-label</i> ).
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Jako komparator wskazano schematy CHEM, potraktowane łącznie z wyznaczeniem ich średniego kosztu. Takie podejście w uzasadnieniu wnioskodawcy było podyktowane tym, że w wytycznych oraz w opinii ekspertów brakuje określenia jednoznacznych schematów postępowania z populacją docelową. W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań sugerujących przewagę skuteczności lub profilu bezpieczeństwa konkretnego schematu względem pozostałych. Biorąc pod uwagę powyższe rozważania wszelkie schematy ratunkowe CHEM wskazywane przez ekspertów klinicznych potraktowano łącznie.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Technika analityczna kosztów-użyteczności jest właściwa dla oceny technologii medycznych o wykazanej różnicy w efektywności klinicznej względem komparatorów. Przyjęta technika analityczna wydaje się być zasadna, aczkolwiek należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość BV nad komparatorem, ze względu na brak bezpośredniego porównania i niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego z komparatorami.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego oraz wspólną (płatnika publicznego i pacjenta).
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Oszacowanie efektów zdrowotnych badanych technologii oparto na wynikach przeglądu systematycznego badań klinicznych. Wykorzystano wyniki badań jednoramiennych lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną. Porównano brentuksymab vedotin z chemioterapią ogółem, stosowaną z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego oraz z bendamustyną stosowaną z lub bez radioterapii.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Dożywni horyzont czasowy. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości uwzględniając krótszy i dłuższy horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi HTA.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Nie stwierdzono uchybień.



Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wartości użyteczności poszczególnych stanów zdrowia zaczerpnięto z badania Swinburn 2014. Wnioskodawca uzasadnił przyjęcie wartości dla Wielkiej Brytanii spośród kilku raportowanych krajów ze względu na to, że był to jedyny kraj europejski. W publikacji przedstawiono wartości dla jakości życia dla poszczególnych stanów zdrowia ze wskazaniem wartości dla różnych krajów. W analizie podstawowej uwzględniono wartości dla UK (odpowiednie badania równoległe przeprowadzone zostały także w Australii, Tajlandii, Korei Południowej, Brazylii i Meksyku) z uwagi na fakt, że był to jedyny kraj europejski. W analizie wrażliwości przedstawiono wyniki min i max ze wszystkich krajów oraz wyniki dla 95% przedziału ufności dla wartości brytyjskich oraz wynik średni dla wszystkich uwzględnionych krajów
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Została przeprowadzona jednokierunkowa analiza wrażliwości

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

#### 5.4.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca wybrał jako technikę analityczną analizę kosztów-użyteczności. Przyjętą technikę analityczną można uznać za zasadną, ponieważ na podstawie analizowanych badań w AKL i zestawieniu wyników BV z komparatorami wykazano różnice w odniesieniu do punktów końcowych takich jak czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji choroby, aczkolwiek należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość ocenianej interwencji nad komparatorem, ze względu na brak bezpośredniego porównania i niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego.

Biorąc pod uwagę fakt, że dla populacji docelowej brakuje rekomendacji, które określałyby schemat leczenia uznany za standard postępowania, a także brak badań klinicznych z grupą kontrolną, wnioskodawca uwzględnił w analizie ekonomicznej efekty zdrowotne technologii ocenianych w dostępnych badaniach. Ponadto, z uwagi na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków, jako komparator przyjęto chemioterapię ogółem stosowaną z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego.

Dodatkowo wyszczególnione zostały wyniki tylko dla bendamustyny (wskazana jako drugi komparator), stosowanej z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego, jednakże nie z uwagi na jej skuteczność kliniczną w chorobie Hodgkina, a jedynie ze względu na decyzję MZ o finansowaniu tego leku ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej we wnioskowanym wskazaniu (tj. w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina).

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (30 lat w chorobie Hodgkina i 35 lat dla ALCL). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest zazwyczaj podejściem właściwym dla analiz CUA, natomiast może być ograniczeniem w przypadku, gdy nie ma przekonujących dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii.

Przyjęcie horyzontu czasowego oparto na podstawie krzywych przeżycia. Oceniono, że krzywe te są wygasające dla długości projekcji bliskiej 1500 cyklom leczenia. W swoich analizach wnioskodawca (w ramach analizy wrażliwości) przedstawia również oszacowania przy założeniu innych wartości dla długości horyzontu czasowego (20 oraz 40 lat).

Mediana czasu obserwacji pacjentów ze wskazaniem HL w badaniu Younes 2012 wyniosła 3-lata (17 miesięcy) (wskazanie HL) oraz w we wskazaniu ALCL w badaniu Pro 2014 4 lata (46 miesięcy), na podstawie którego modelowane zostały krzywe przeżycia w analizie ekonomicznej, podczas gdy przedstawiony model szacuje znaczący wzrost QALY aż do ok. 30 i 35 roku horyzontu czasowego, odpowiednio dla wskazań HL i ALCL. Zestawienie zmiany inkrementalnych wyników kosztów i efektów wraz ze zmianą horyzontu czasowego dla pacjentów w obu wskazaniach klarownie przedstawiają poniższe wykresy.

W rekomendacji PBAC 2014 wskazano, że właściwym horyzontem czasowym analizy byłby horyzont 20-letni, natomiast w rekomendacji walijskiej AWMSG 2015 horyzont 40 letni, obie wartości zostały przetestowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

## 5.4.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Istnieją ograniczone dane dotyczące skuteczności brentuximabu vedotin w leczeniu populacji pacjentów z rozpozaniem C81 i C84.5, a także brak jest danych pozwalających na porównanie technologii wnioskowanej względem alternatywnych metod leczenia.

Dużym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak badań porównujących brentuksymab vedotin z wybranym komparatorem:

- a) we wskazaniu HL: CHEM ogółem i BEN stosowane z lub bez radioterapii, która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia allogenicznego,
- b) we wskazaniu ALCL: CHEM ogółem z lub bez radioterapii która stanowi pomost do zastosowania procedury przeszczepienia autogenicznego – brak jest publikacji przedstawiających takie badania.

Wykorzystane dane w przedstawionej analizie ekonomicznej opierały się na danych z AKL (badanie bez grupy kontrolnej):

- badaniu jednoramiennym (Younes 2012) – we wskazaniu HL;
- badaniu jednoramiennym (Pro 2014) – we wskazaniu ALCL
- badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród 9 ekspertów klinicznych
- przeglądzie Swinburn 2014 dotyczącym użyteczności stanów zdrowia w analizowanych wskazaniach (przyjmując stany użyteczności w obu wskazaniach za tożsame)

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza wrażliwości wykazała znaczną zależność wyników od wprowadzonych danych dotyczących skuteczności klinicznej (max 34%) i znikomą zależność od wprowadzonych danych kosztowych (max 10%).

Największy wpływ na zmianę wyników przyjętych w ramach analizy wrażliwości, miało przyjęcie alternatywnej wartości dla:

- liczby cykli BV – przyjęcie minimalnej liczby cykli określonej na poziomie 7,39 (średnia liczba cykli we z badania Younes 2012) wyływa na zmniejszenie kosztów względem wariantu podstawowego o 25%. Przyjęcie minimalnej liczby cykli, wydaje się być uzasadnione, ponieważ analizując dane na podstawie publikacji włączonych do AKL, mediana liczby cykli wyniosła od 4,5 do 9<sup>6</sup>;
- średnia dawka leku przyjęta na poziomie 94,72 mg – przyjęta wartość minimalna została ustalona w z uwagi na masę ciała w zależności od wieku chorego (reedukacja kosztów o 34%). Dawka minimalna odpowiada chorym o masie ciała jak dla 12-17 latków, natomiast maksymalna odpowiada chorym o masie ciała w wieku powyżej 61 lat. Niemniej jednak wnioskodawca w przyjęciu wartości w wariantcie podstawowym zaznaczył, że masa ciała chorych będzie nie wyższa niż masa ciała chorych w populacji generalnej. W związku z tym przedstawione oszacowania, prawdopodobnie nie znajdują odzwierciedlenia w rzeczywistej sytuacji;
- wartość jakości życia – przyjęcie mniejszej wartości dla jakości życia (różnica względem wariantu podstawowego (30-40%)), uzasadnione jest tym, że terapia BV wiąże się z występowaniem działań niepożądanych (m.in. neutropenia; obwodowa neuropatia czuciowa; nudności).

Oparcie modelu na wynikach zdrowotnych niewielkiej liczby pacjentów, opinii ekspertów oraz badaniu bez grupy kontrolnej, ogranicza wiarygodność wyników analizy ekonomicznej.

Za źródło oszacowania kosztów substancji stosowanych w ramach chemioterapii, wnioskodawca przyjął Obwieszczenie Ministra Zdrowia dotyczącego listy leków refundowanych aktualnych na dzień 1 maja 2015 r., a obecnie obowiązujące jest Obwieszczenie MZ z dnia 26 sierpnia 2015 r. Niemniej jednak z uwagą na to, że ceny substancji zawartych w katalogu chemioterapeutyków nie uległy zmianie, odstąpiono od przeprowadzenia obliczeń własnych.

<sup>6</sup> Dorosli: Mediana (zakres)- Garciaz 2013 - 5 cykli (2-8); Gibb 2013 - 5,5 (1; 13); Sasse 2013 – 4,5 (2; 12); Han 2013 - 8 (1; 16); Dzieci: Kahraman 2014 – 7 (bd); Salihoglu 2014 - 7 (bd); Yang 2014 - 5 (1; 18); Zinzani 2013 - 8 (3; 16); Younes 2012 - 9 (1; 16).

### 5.4.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przedstawił walidację modelu ekonomicznego.

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną. Wnioskodawca opisał przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez analizowanie każdej zmiennej wprowadzonej do modelu pod kątem poprawności generowanych wyników. Natomiast w celu wykonania walidacji zewnętrznej wykonano przegląd innych analiz ekonomicznych, celem porównania wyników opłacalności prezentowanych w niniejszej analizie z wynikami wskazanymi w innych opracowaniach. W wyniku przeglądu nie odnaleziono jednak żadnych analiz dla leku Adcetris.

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Nie zidentyfikowano błędów w obliczeniach wnioskodawcy.

### 5.4.4. Obliczenia własne Agencji

W opinii Agencji, przedstawiony przez wnioskodawcę instrument dzielenia ryzyka [redacted], jednak wartość ta znacznie przekracza oszacowaną przez Agencję liczebność populacji na podstawie danych NFZ.

Z uwagi na powyższe zdecydowano się przedstawić dodatkowe wyliczenia, przyjmując [redacted]

Tabela 50. [redacted]

Leczenie	koszt	QALY	ICUR
<b>Chłoniak Hodgkina</b>			
BV	399 452,89	1,8555	
CHEM +/- RT +/- allo-SCT	245 206,44	1,0721	196 895,52
BEN +/- RT +/- allo-SCT	217 155,18	0,7222	160 849,26
<b>ALCL</b>			
BV	389 036,73	2,82	
CHEM +/- RT +/- ASCT	141 695,74	1,75	230 764,32

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Adcetris nad technologią opcjonalną w we wnioskowanych wskazaniach, w związku z czym zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

W związku z tym, że wnioskodawca nie przedstawił oszacowania ceny progowej zbytu netto względem komparatora, rozumianej jako cena leku, przy której koszt stosowania Adcetris nie jest wyższy niż koszt komparatorów (zgodnie z zapisami ustawy) Agencja przeprowadziła stosowne obliczenia własne. W obliczeniach agencji przyjęto jako komparator chemioterapię stosowaną ogółem.

W związku z uwagami Agencji dotyczącymi zaproponowanego mechanizmu RSS polegającego na [redacted] w poniższych obliczeniach nie uwzględniono wyników w tym wariantcie. Z kolei mając na uwadze, że drugi człon RSS dotyczy obniżenia ceny, niższe obliczenia wartości ceny progowej również nie są zasadne w wariantcie z RSS. Tym samym poniżej przedstawiono cenę progową zbytu netto wnioskowanego leku, przy której technologia wnioskowana nie jest droższa od refundowanych obecnie komparatorów. Do obliczeń uwzględniono wyłącznie koszty stosowanych leków (z uwzględnieniem modelu wnioskodawcy).

W przypadku ALCL cena progowa BV nie istnieje (tj. jest niższa od 0,00 PLN), ze względu na koszty pozostałe (poza ceną leku), które przekraczają koszty całkowite komparatora.

Tabela 51. Cena progowa leku Adcetris wg oszacowań Agencji (PLN)

Cena zbytu netto Adcetris vs komparator	ALCL	HL
	perspektywa płatnika publicznego	
BV vs CHEM+/-RT+/-allo-SCT	-	5 657,47
BV vs BEN+/-RT+/-allo-SCT	-	4 376,57

## 5.5. Komentarz Agencji

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych, w celu porównania wyników opłacalności otrzymanych w AE względem wyników wskazanych w innych opracowaniach. Nie odnaleziono analiz zarówno przez wnioskodawcę jak i przez Agencję (kontrolne wyszukiwanie).

Należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność otrzymanych wyników w ramach analizy ekonomicznej oraz ograniczenia związane z ich interpretacją, tj. wyższość brentuksymabu vedotin nad komparatorami (brak bezpośredniego porównania, niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego).

W związku z tym, sam wnioskodawca wskazuje na liczne ograniczenia związane z analizą:

- Znacznym ograniczeniem analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących leczenie brentuksymabem z komparatorami przyjętymi w modelu

„Przyjmując konserwatywne rozwiązania w modelowaniu wyników zdrowotnych minimalizowano wpływ tego ograniczenia na wyniki porównania BV względem komparatorów. Dla wszystkich technologii medycznych przyjęto, że krzywe przeżycia będą złożeniem danych KM raportowanych w badaniach i ekstrapolacji w okresie wykraczającym poza okres badania. Aby ograniczyć wpływ potencjalnego błędu ekstrapolacji głównych wyników skuteczności (OS i PFS) na wyniki opłacalności stosowania BV, w każdej sytuacji, gdy było to możliwe przyjmowano analogiczną metodę ekstrapolacji wyników skuteczności dla wszystkich technologii medycznych”.

- Brak jasno określonej technologii alternatywnej

„Z uwagi na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków oraz fakt, że badania dla poszczególnych schematów uwzględniły stosunkowo niewielką próbę chorych przyjęto, że w analizie ekonomicznej wykonane zostanie porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem”.

- Brak wiarygodnych danych źródłowych, dotyczących kwalifikowania pacjentów w poszczególnych latach do leczenia allo-SCT

„Na podstawie analizy poszczególnych badań oraz przyjmując określone założenia oszacowano odsetek chorych, który w wyniku zastosowania poszczególnych technologii medycznych (CHEM+/-RT, BV) zakwalifikowany zostanie w kolejnym kroku do leczenia allo-SCT. W przypadku chorych leczonych CHEM+/-RT odsetek chorych kwalifikujących się do allo-SCT przyjęto na podstawie badań rejestrowych włączonych do AKL. W przypadku chorych leczonych BV przyjęto założenie, że głównie chorzy z odpowiedzią częściową na leczenie będą kandydatami do allo-SCT. Odpowiedź całkowitą na leczenie BV należy uznać za długotrwałą, a uzyskany efekt terapeutyczny za nie gorszy niż w przypadku allo-SCT”.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie m

### 6.2. etodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.2.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### **Cel analizy**

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych NFZ w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych preparatu Adcetris.

##### **Perspektywa**

Płatnika publicznego (NFZ)

##### **Horyzont czasowy**

3-letni (od stycznia 2016 roku do grudnia 2018 roku)

##### **Koszty**

W analizie uwzględniono koszt nabycia leków (brentuksymab; CHEM), koszty podania leków i monitorowania terapii, koszty radioterapii, koszty allo-SCT (w HL) i koszty auto-SCT (ALCL), koszty immunosupresji i leczenia po wykonanym przeszczepie oraz koszty leczenia działań niepożądanych i koszty po progresji.

##### **Kluczowe założenia**

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący - aktualnie realizowany, bez refundacji Adcetris;
- scenariusz nowy – po wprowadzeniu Adcetris do programu lekowego.

Dla każdego ze scenariuszy rozpatrywano 3 alternatywne warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny. Oszacowania w tych wariantach oparte były na przyjęciu alternatywnych prognoz liczebności chorych włączanych do programu lekowego.

Liczbę populacji oraz koszty uwzględnione w analizie wyznaczono odrębnie dla obu wskazań, przedstawiając ich wartość sumaryczną, która odpowiada liczebności i kosztom leczenia populacji we wnioskowanym programie lekowym.

W ramach scenariusza nowego wyniki analizy przedstawiono w dwóch wersjach: bez RSS i z RSS

W przypadku objęcia refundacją leku Adcetris, wnioskodawca założył finansowanie tej technologii w oddzielnej grupie limitowej (na podstawie art. 15 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*). Jako uzasadnienie przyjętego założenia podano, iż lek ten nie spełnia kryteriów kwalifikacji do wspólnych grup limitowych ze względu na brak grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność.

W scenariuszu nowym (pozytywne rozpatrzenie wniosku), przyjęto 100% udział leku Adcetris w leczeniu chorych w obydwu wskazaniach.

## 6.2.2. Dane wejściowe do modelu

### Założenia i źródła danych dotyczących liczebności populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej wyznaczono w poniższych subpopulacjach:

- z chłoniakiem Hodgkina:
  - z nawrotowym lub opornym na leczenie po ASCT,
  - z nawrotowym lub opornym na leczenie, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia,
- z nawrotowym lub opornym na leczenie ALCL.

HL

Na podstawie danych z KRN (brak trendu rosnącego 1999-2012), przyjęto że liczba pacjentów będzie na stałym poziomie równym 772 chorych. Przyjęto, że do leczenia I linią przystąpi 100% z nich.

W kolejnym etapie oszacowań populacji przyjęto (na podstawie wyników z badań klinicznych oraz wyników badań ankietowych), że wykształcenie się oporności lub nawrotu I linii leczenia będzie występowało u 28% chorych (min. 15; max. 40%). W przypadku wystąpienia oporności na chemioterapię do ASCT przystąpi 50% chorych. Nawrót choroby lub oporność na ASCT oszacowano na poziomie 56% (min. 48% max. 65%). W oparciu o podane odsetki, wyliczono że populacja chorych na Hodgkina kwalifikujących się do leczenia BV to rocznie ok. 132 chorych.

ALCL

Na podstawie danych z KRN wyznaczono liczbę pacjentów z rozpoznaniem ICD 10: C84 (brak danych dla C84.5) obwodowy i skórny chłoniak z komórek T. W związku z zaobserwowanym trendem rosnącym, autorzy analizy przyjęli, że roczna liczba zachorowań będzie się zwiększała w kolejnych latach. Następnie na podstawie danych z badania klinicznego, określono odsetek pacjentów z układowym chłoniakiem anaplastyczny z dużych komórek (15,8%). Korzystając z danych z innych publikacji ustalono nawrót lub oporność leczenia na poziomie 36%. W oparciu o podane odsetki, wyliczono że populacja chorych na ALCL kwalifikujących się do leczenia BV to rocznie ok. 14 chorych.

Oszacowania populacji docelowej odnoszą się zarówno do populacji osób dorosłych jak i pediatrycznej (populacja wykraczająca poza status rejestracyjny).

### Założenia i źródła danych dotyczących wielkości sprzedaży (obecnej i przyszłej) leków stosowanych w analizowanej populacji

Wnioskodawca założył, że w przypadku objęcia refundacją leku Adcetris, uzyska 100% udziałów w rynku, który utrzyma się w kolejnych latach. Wnioskodawca zaargumentował powyższe założenie tym, że „(...) obecnie stosowane terapie w większości stanowią leczenie paliatywne, nie dając szansy na długotrwałą remisję”. W myśli tego stwierdzenia przypuszcza się, że wprowadzenie leczenia brentuksymabem vedotin zastąpi dotychczas stosowane leczenie.

W leczeniu chorych opornych na leczenie lub z postacią nawrotową, nie ma przyjętego standardu postępowania (szeroki wachlarz opcji terapeutycznych). Wnioskodawca podjął próbę oszacowania rozpowszechnienia technologii medycznych (na podstawie danych z badania klinicznego oraz wyników ankiety przeprowadzonej wśród ekspertów klinicznych, szczegółowy opis w rozdz. 3.6) w leczeniu HL i ALCL, przyjmując:

- c) leczenie paliatywne bez CHEM+/- RT na poziomie 9,59%
- d) CHEM +/- RT na poziomie 64,38%
- e) CHEM+/- RT + allo-SCT (HL) lub CHEM+/- RT + ASCT (ALCL) na poziomie 26,03%.

Podstawą obliczeń były założenia dotyczące liczebności pacjentów.

## 6.3. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		2016	2017	2018
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	HL	132	132	132
	ALCL	14	15	16
Pacjenci, u których wnioskowana	HL	0	0	0

Populacja		2016	2017	2018
technologia jest obecnie stosowana*	ALCL	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	HL	132 (min. 63; max. 215)	132 (min. 63; max. 215)	132 (min. 63; max. 215)
	ALCL	14 (min. 11; max. 15)	15 (min. 12; max. 16)	16 (min. 13; max. 17)

\*Obecnie brentuksymab vedotin nie jest w Polsce refundowany. Przyjęto, że nie jest obecnie stosowany.

\*\* w tym populacja pediatryczna

**Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant prawdopodobny, populacja ogółem (HL i ALCL)**

Kategoria kosztów	perspektywna NFZ					
	bez RSS			z RSS		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty Adcetris	0	0	0	0	0	0
Całkowite koszty*	10 394 777	14 849 455	16 668 370	10 394 777	14 849 455	16 668 370
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty Adcetris	40 336 065	50 558 721	50 808 961	32 268 852	36 832 320	36 832 320
Całkowite koszty z BV	45 663 081	61 735 049	63 767 967	37 595 868	48 008 648	49 791 325
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty Adcetris	40 336 065	50 558 721	50 808 961	32 268 852	36 832 320	36 832 320
Całkowite koszty różniące z BV	<b>35 268 304</b>	<b>46 885 594</b>	<b>47 099 597</b>	<b>27 201 091</b>	<b>33 159 193</b>	<b>33 122 955</b>

\* leczeni paliatywnie; CHEM+/-RT; CHEM+/-RT+alloSCT (w ALCL populacja leczona CHEM+/-RT+ASCT).

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Adcetris spowoduje wzrost kosztów NFZ.

W przypadku uwzględnienia RSS - podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu brentuksymabu vedotin (Adcetris) ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, spowoduje dodatkowe koszty ponoszone przez płatnika publicznego, które wyniosą odpowiednio w 2016 r. – 27,2 mln PLN, w 2017 r. – 33,2 mln PLN, w 2018 r. – 33,1 mln PLN. Natomiast w przypadku nie uwzględnienia RSS koszty ponoszone przez płatnika publicznego wyniosą odpowiednio w 2016 r. – 35,6 mln PLN, w 2017 r. – 46,9 mln PLN, w 2018 r. – 47,1 mln PLN.

### Warianty skrajne analizy wpływu na budżet

W analizie wnioskodawcy przedstawiono również oszacowania wydatków płatnika publicznego w wariantach minimalnym i maksymalnym, które zostały określone w oparciu o warianty skrajne oszacowania populacji pacjentów leczonych w programie.

**Tabela 54. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne [PLN]**

Kategoria kosztów	perspektywna NFZ					
	bez RSS			z RSS		
	2016	2017	2018	2016	2017	2018
<b>Wariant min.</b>						
Koszty Adcetris	20 415 498	25 468 458	25 495 881	16 332 398	20 374 767	20 396 705
Całkowite koszty różniące z BV	18 019 846	23 820 850	23 824 118	13 936 746	18 727 158	18 724 942
<b>Wariant max.</b>						
Koszty Adcetris	63 882 239	80 237 468	60 472 882	36 832 320	36 832 320	36 832 320
Całkowite koszty różniące z BV	55 555 088	74 042 699	74 218 326	28 505 169	30 637 552 <sup>^</sup>	30 577 764 <sup>^</sup>

<sup>^</sup> mniejszy wydatek płatnika w wariantach max. względem wariantu podstawowego w II i III roku analizy wynika z RSS

W wariantcie minimalnym analizy wykazano, że objęcie refundacją Adcetris będzie się wiązało ze zwiększeniem kosztów ponoszonych przez NFZ o ok. 13,9 mln PLN w 1. roku refundacji natomiast zwiększeniem ich w kolejnych 2 latach o ok. 18,7 mln PLN. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie minimalnym od ok. 18,0 mln PLN w I roku refundacji do ok. 23,8 mln PLN w II i III roku refundacji.

W maksymalnym oszacowaniu wyników analizy wykazano, że objęcie refundacją wnioskowanej technologii będzie się wiązało ze wzrostem kosztów NFZ o ok. 28,5 mln PLN w 1. roku i 30,6 mln PLN w roku 2. i 3. refundacji. Brak RSS spowoduje wzrost wydatków NFZ w wariantcie maksymalnym od ok. 55 mln PLN w I roku refundacji do ok. 74 mln PLN w II i III roku refundacji.

## 6.4. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W analizie przyjęto, że 100% chorych rejestrowanych w KRN podejmuje leczenie. Na tej podstawie określono następnie wielkość populacji docelowej.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Brak uwag
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	W scenariuszu nowym przyjęto, że zamiast obecnie stosowanych terapii w scenariuszu istniejącym u 100% chorych stosowany będzie brentuksymab (Adcetris).
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Pomimo, że w AKL wnioskodawca wskazał konkretne schematy chemioterapii jako opcje alternatywne dla BV (wyniki badania ankietowego), to w AE i BIA ze względu na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków przyjęto, że wykonane zostanie porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem (oraz z uwagi na to, że badania dla poszczególnych schematów uwzględniały stosunkowo niewielką próbę chorych). Dodatkowo w AE wyszczególniony został schemat bendamustyny, ze względu na decyzję MZ o jej finansowaniu ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Lek Adcetris aktualnie nie jest refundowany we wnioskowanym wskazaniu.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Patrz Rozdział 3.1.2.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	W przypadku objęcia refundacją leku Adcetris, wnioskodawca założył finansowanie tej technologii w oddzielnej grupie limitowej. Opis znajduje się w rozdziale 6.1. Przedstawienie metodyki w wpływu na budżet
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W BIA przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych oraz jednokierunkową analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)



### 6.4.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Na podstawie załączonych analiz, można stwierdzić binarność przyjętych założeń w zakresie określenia aktualnej metody leczenia pacjentów z nawrotowym/opornym chłoniakiem HL i ALCL. Zgodnie z zapisami w Rozporządzeniu MZ w sprawie minimalnych wymagań, konieczne jest porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną w przypadku braku finansowanej z budżetu płatnika. Wnioskodawca na potrzeby spełnienia powyższych wymogów, dokonał wyboru komparatorów w skazując konkretne schematy chemioterapii w AKL (opierając się na wynikach badań ankietowych), natomiast w AE i BIA ze względu na brak standardu postępowania zastosował jako technologie opcjonalną chemioterapię ogółem.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych oraz odsetków nawrotów lub oporności na leczenie przyjętych danych z badań ankietowych.

Na podstawie danych NFZ dotyczących rozpoznania wg kodu ICD 10 C81 (wraz z podkodami) oraz z C84.5 Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Z przeanalizowanych danych wynika, że liczba chorych uwzględniona przez wnioskodawcę w wariancie podstawowym może być przeszacowana.

Wnioskodawca w swoich obliczeniach uwzględnił chorych, którzy kwalifikują się do III linii leczenia (we wskazaniu HL). Agencja przyjmując podejście konserwatywne (ze względu na niejasne umiejscowienie wnioskowanej terapii w postępowaniu terapeutycznym), do oszacowania populacji chorych włączyła nie tylko populację, u których można zastosować III, ale także II linię leczenia. Mimo szerszego spojrzenia na umiejscowienie leku Adcetris w schemacie postępowania z opornym/nawrotowym HL i ALCL, otrzymane wyniki są ok. 50% mniejsze (zgodnie z oszacowaniami Agencji II linię leczenia chemioterapii otrzymuje rocznie ok 60-80 chorych z HL i ALCL).

Przedstawione dowody w poszczególnych częściach AWA, potwierdzają że nie ma obecnie ustalonego schematu postępowania. Dobór opcji terapeutycznych, zależy od doświadczenia ośrodka i lekarza, w którym pacjent jest leczony. Dane NFZ, potwierdziły brak przyjętego standardu postępowania w Polsce, ponieważ z pozyskanych informacji wynika, że obecnie stosowane są liczne schematy wielolekowej chemioterapii, co więcej nie ma wyraźnie określonego zakresu substancji, które wchodziłyby w te kombinacje. Można przypuszczać, że poszczególne schematy, są traktowane jako terapia eksperymentalna wśród chorych z opornym/nawrotowym HL i ALCL.

### 6.4.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwość, w której przetestował 5 alternatywnych wariantów, polegających na przyjęciu: odsetka allo-SCT po terapii ratunkowej w HL, odsetka ASCT po terapii ratunkowej w ALCL, liczby cykli podania BV w terapii HL, kosztu CHEM ratunkowej w leczeniu HL, odsetka allo-SCT po BV w HL.

Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie wpłynął w znaczącym stopniu na wydatki inkrementalne NFZ. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla parametrów o największym stopniu wpływającym na wyniki (względna zmiana w stosunku do scenariusza podstawowego +/- 10%).

**Tabela 56. Wyniki analizy wrażliwości w wariancie z RSS jak i bez RSS**

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) w wariancie prawdopodobnym		
				2016	2017	2018
<b>WARIANT Z RSS</b>						
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	27 201 091,05	33 159 193,11	33 122 955,31
liczba cykli podania BV w terapii HL	9,00	min	7,39	23 898 479,08	30 075 684,45	30 239 639,10

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Nowa wartość parametru (minimalna, maksymalna)		Wynik inkrementalny (PLN) w wariacie prawdopodobnym		
				2016	2017	2018
odsetek allo-SCT po BV w HL	0,21	min	0,08	24 690 025,06	28 504 645,84	28 571 640,26
odsetek allo-SCT po BV w HL	0,21	max	0,39	30 491 832,47	39 116 699,34	38 784 902,39
<b>WARIANT BEZ RSS</b>						
Wartość z analizy podstawowej	n/d	n/d	n/d	<b>35 268 304,08</b>	<b>46 885 594,00</b>	<b>47 099 596,77</b>
liczba cykli podania BV w terapii HL	9,00	min	7,39	30 997 505,51	38 528 293,48	38 742 296,25
odsetek allo-SCT po BV w HL	0,21	min	0,08	32 757 238,09	42 231 046,73	42 548 281,72
odsetek allo-SCT po BV w HL	0,21	max	0,39	38 559 045,50	52 843 100,23	52 761 543,85

### 6.4.3. Obliczenia własne Agencji

W celu weryfikacji wyliczonej przez wnioskodawcę wielkości populacji docelowej Agencja przeprowadziła własne oszacowania na podstawie danych NFZ dotyczące liczby chorych stosujących II i powyżej linię leczenia chemioterapii w analizowanych wskazaniach w okresie od stycznia 2007 r. 2015 r. (dane niepełne). W poniższej tabeli przedstawiono otrzymane wyniki.

Tabela 57. Dane z NFZ 2007-2015 rok

Rozpoznanie główne	Liczba pacjentów								
	2007*	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015*
C81	5	110	172	138	71	74	72	51	33
C84.5	0	4	14	5	7	10	9	6	2
Łącznie	5	114	186	143	78	84	81	57	35

\*dane niepełne

Uzyskane na podstawie danych NFZ liczby pacjentów od 2011 roku są na zbliżonym poziomie. W zestawieniu z wynikami wnioskodawcy są one dwukrotnie niższe (wielkość populacji docelowej wskazanej w BIA określono na poziomie ok 150 osób rocznie).

Należy podkreślić, że Agencja uwzględniła populację, która stosowała co najmniej II linię leczenia, lecz nawet przy tym konserwatywnym założeniu (ze względu na brak wyraźnego umiejscowienia wnioskowanej terapii w postępowaniu terapeutycznym), oszacowania te są niższe. Dodatkowo, gdyby wziąć pod uwagę tylko pacjentów stosujących III linię leczenia lub różnica w oszacowaniach jeszcze by się zwiększyła.

Warto także podkreślić, że według danych KRN w 2012 roku zarejestrowano w Polsce ok. 750 chorych, a do leczenia co najmniej drugą linią przystąpiło ok 20% z nich, co wskazuje to na wysoką skuteczność chemioterapii stosowanej w I linii leczenia.

Agencja otrzymała 1 opinię od eksperta klinicznego, w której wskazano informacje na temat wielkości populacji chorych na opornego/nawrotowego HL i ALCL w Polsce:

•

[Redacted text]

„Chłoniak Hodgkina jest jednym z najczęściej występujących chłoniaków. Obecnie każdego roku notuje się około 1000 nowych chorych. (...) W Polsce większość chorych nadal diagnozowana jest w zaawansowanym stopniu choroby a u około 30% chorych stwierdza się wznowy i oporność na leczenie. Biorąc pod uwagę, iż choroba dotyczy w większości młodych chorych (poniżej 35 roku życia i często u kobiet w ciąży) problem leczenia wznów i/lub oporności na leczenie powoduje konieczność poszukiwania nowych schematów postępowania. (...) Chłoniak anaplastyczny z dużych komórek B to chłoniak T-komórkowy i stanowi około 3 procent chłoniaków. Cechuje się agresywnym przebiegiem z częstą lokalizacją pozawęzłową. Stosowane są w leczeniu schematy chemioterapii identyczne dla chłoniaków agresywnych.

Ważne jest dla obu chłoniaków nawrotowych i opornych prawdopodobna możliwość skojarzenia przeciwciała antyCD30 z lekiem cytostatycznym”

Z uwagi na to, że przedstawione oszacowania są zbyt ogólne, dane te nie zostały uwzględnione w obliczeniach własnych.

Podsumowując, można przyjąć, że dane oszacowane w analizie wnioskodawcy mogą być przeszacowane pod względem populacji docelowej, a w związku z tym również kosztów inkrementalnych. Mając na uwadze powyższe, interpretując wyniki inkrementalnego wpływu na budżet NFZ objęcia refundacją wnioskowanego leku należy mieć na uwadze, że populacja docelowa będzie na niższym poziomie a w związku z tym proponowany RSS [REDACTED] nie będzie stosowany. Ze względu jednak na przedstawienie przez wnioskodawcę oszacowań dla populacji w wariancie minimalnym, która jest na zbliżonym poziomie co populacja wynikająca z danych NFZ, obliczeń własnych w tym zakresie nie przeprowadzono.

## 6.5. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wskazują na wzrost kosztów po stronie płatnika publicznego na poziomie ok 20 mln PLN rocznie.

Obecnie nie istnieje optymalna ścieżka postępowania u chorych opornych na leczenie lub z postacią nawrotową HL i ALCL. Ze względu na brak jednoznacznej technologii opcjonalnej, która mogłaby być stosowana we wnioskowanych wskazaniach, ma możliwość porównania wyników analizy wpływu na budżet dla leku Adcetris z analizami dla komparatorów.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił następujące rozwiązanie:

Obniżenia ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii przy wydawaniu nowej decyzji administracyjnej dotyczącej objęcia refundacją analizowanych grup leków.

Założenia:

- „W analizie rozważono horyzont czasowy pokrywający się z horyzontem *Analizy wpływu na system ochrony zdrowia*, tj. obejmujący okres od stycznia 2016 do końca grudnia 2018 roku.”
  - „Kolejna decyzja refundacyjna dla danego leku wiązałaby się z obniżeniem ceny urzędowej o 1,5% w stosunku do ceny obowiązującej w obecnej decyzji refundacyjnej. (...) (obniżenie wysokości limitu finansowania każdego leku uwzględniono w obliczeniach, związane jest to jednak tak naprawdę z obniżeniem ceny urzędowej każdego leku)”.
  - „Uwzględniając dane refundacyjne z okresu styczeń 2014 – grudzień 2014 obliczono proporcjonalną wielkość refundacji rocznej oraz teoretyczną wielkość refundacji w horyzoncie analizy (wynoszącym 3 lata)”.
  - „Ograniczenia występujące w przyjętej analizie dotyczą przede wszystkim rocznej wielkości refundacji leków, która wyznaczona została proporcjonalnie do wielkości z okresu dla którego dostępne były dane refundacyjne NFZ”.
- **Tabela 58. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Katalog	Oszczędności [PLN]
Oszczędności w ramach Programu Lekowego	97 449 006,85
Oszczędności w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii	27 827 215,65
<b>Suma oszczędności</b>	<b>125 276 222,51</b>
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet (wariant prawdopodobny*)	93 483 239,47
<b>Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia</b>	<b>31 792 983,04</b>

W wyniku wprowadzenia wskazanych rozwiązań płatnik publiczny zaoszczędzi ok. **32 mln PLN** w analizowanym horyzoncie czasowym.

Zaproponowane rozwiązanie przez wnioskodawcę pokrywają budżet przeznaczony tylko na refundację.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Poniżej przedstawiono uwagi analityków Agencji a także eksperta klinicznego do proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego „Leczenie opornych i nawrotowych postaci chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 inne i nieokreślone chłoniaki T)”.

Tabela 59. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi Analityków
Kryteria kwalifikacji: „Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci (...)” [nie podano wieku – przyp. analityka]	Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) ograniczają populację docelową do osób dorosłych	Zgodnie ze statusem rejestracyjnym, lek może być stosowany tylko w populacji osób dorosłych. Natomiast zapisy programu lekowego, nie podają kryterium wiekowego, a tym samym lek może mieć zastosowanie zarówno w populacji pediatrycznej jak i u osób dorosłych (niezależnie od wieku w jakim jest pacjent).  Wnioskodawca w analizie klinicznej zaznaczył, że do oceny skuteczności leku (brentuksymabu vedotin w HL) włączono 10 badań: w tym 5 badań <b>dla populacji dorosłych</b> : <i>Garciaz 2013, Gibb 2013, Han 2013, Sasse 2013</i> oraz <i>Rothe 2012</i> , a także 5 badań <b>dla populacji mieszanej</b> (dzieci i dorośli): <i>Kahraman 2014, Salihoglu 2014, Yang 2014, Zinzani 2013</i> oraz <i>Younes 2012</i> (wraz z publikacją <i>Gopal 2015</i> ). Jedynie w badaniu Zinzani 2013, kryteria włączenia pacjentów dla zastosowania BV w HL umożliwiły rekrutację pacjentów w wieku lat 12 i powyżej. Co więcej, zakres wieku pacjentów z wyżej wymienionych badań wskazuje, że pacjentów pediatrycznych było niewiele, a mediany wieku wynosiły w tych badaniach co najmniej 26 lat. Natomiast do oceny brentuksymabu vedotin w ALCL włączono jedno badanie Pro 2012, w którym udział wzięli pacjenci w wieku lat ok. 50 – średnia wyniosła 47,7 lat (SD: 16,8), a mediana 52 lata (zakres: 14 – 76). Warto także nadmienić, że odnalezione przez wnioskodawcę rekomendacje kliniczne także odnoszą się do populacji osób dorosłych. Brak jest rozłącznych wyników skuteczności i bezpieczeństwa BV w populacji pediatrycznej. W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku u populacji osób pediatrycznej będzie przyjmowało lek poza wskazaniem ( <i>off label</i> )
Kryteria kwalifikacji: „Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG”	-	Zwrócono uwagę na kryteria kwalifikacji oraz charakterystykę pacjentów dwóch badań rejestracyjnych wskazanych w ChPL pod akronimami: badanie SG035-0003 we wskazaniu HL oraz badanie SG035-0004 w ALCL. Do obu badań kwalifikowali się tylko pacjenci ze stopniem sprawności 0-1. W badaniu SG035-0004, <i>u jednego pacjenta stwierdzono stan ogólny 2 w skali ECOG w ocenie początkowej przed badaniem, zabroniony w protokole i odnotowany jako niespełnianie kryteriów włączenia</i> (źródło ChPL). Jednakże w niniejszej analizie dla populacji chorych z HL włączone zostały również badania kliniczne, w których uczestniczyli pacjenci z gorszym stanem sprawności wg. ECOG (2 i 3 w badaniu Garciaz 2013). Porównując wyniki analizy klinicznej pomiędzy tymi badaniami nie obserwowano wyraźnych różnic w skuteczności leczenia BV.

Poniżej przedstawiono uwagi do zapisów programu lekowego (odnoszące się do szczegółowych punktów) eksperta, od którego Agencja otrzymała opinię:

[REDAKCE]

- Uwagi do schematu dawkowania leków w programie:
  - „zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie (...)”

*Konieczne jest uwzględnienie, iż przy polineuropatii możliwe jest obniżenie dawki do 1,2 mg/kg (w przeciwnym wypadku zamyka się możliwość stosowania leku przy występowaniu takiego powikłania)*

### Komentarz

W ChPL znajduje się zapis odnośnie zalecenia dotyczącego dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej *Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg co 3 tygodnie.*

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości testował przyjęcie alternatywnej wartości parametru, tj. redukcji dawki BV do 1,2 mg/kg mc przy wystąpieniu działań niepożądanych.

W AE wnioskodawca pisze: *Zgodnie z wynikami badań włączonych do AKL odsetek chorych, u których konieczne było zmniejszenie dawki kształtował się na poziomie od 0% do 18% w zależności od badania, przy czym w badaniu Younes 2012 wyniósł on 11%, natomiast średnia dla badań wyniosła 10% (wartość uwzględniono w analizie podstawowej).*

- b) *„Powinno dopisać się szczegółowe zasady obserwacji pacjenta, czyli w trakcie 30 minutowego wlewu i przynajmniej 1 godzinę po wlewie leku. Ważne jest również udokumentowane prowadzenie leczenia łącznie z: Biseptolem i Heviranem. Warto również zaznaczyć, iż ważna jest cykliczność podania, czyli możliwość odroczenia do +7 dni kolejnego podania leku”.*
- Uwaga do badań diagnostycznych wykonywanych w programie
  - a) *„Badaniami koniecznymi przy kwalifikacji są ponadto:*
    - *test ciążowy u kobiet i konieczność poinformowania chorego mężczyzny o antykoncepcji,*
    - *stężenie mocznika,*
    - *elektrolity: potas, sód, magnez, wapń, chlorki i fosforany, badanie poziomów hormonów tarczycy i enzymów oceniających stan trzustki; amylaza.*
    - *Ważne jest również, aby badanie obrazowe stanowiące baseline włączenia do programu było wykonywane najlepiej przez jedną pracownię radiologiczną i identycznie powtarzane, jako badanie kontrolne tzn. jeśli komputerowa tomografia: szyja-miednica mała, jako baseline, to również takie badania obrazowe w trakcie trwania leczenia. Nie powinno się porównywać baseline tomografii komputerowej z np. kontrolnym PET/CT, jeśli nie stanowiło ono podstawy kwalifikacji. W/w uwagi stanowią doświadczenia własne opiniującego w zakresie prowadzenia pacjentów w ramach badań SGN35-005 i SGN35-010, C25003, C25001 i inne z brentuximabem.*
    - *do rozważenia skojarzenie przeciwciała (brentuximabu) z lekiem cytostatycznym w przypadku niektórych chorych zgodnie z wiedzą i doświadczeniem ośrodka leczącego”.*

Inne uwagi: *„Po wielu latach intensywnych badań klinicznych następuje przełom w leczeniu opornych i nawrotowych postaci chłoniaków Brentuximab Vedotin jak i blokery PD-1 (Nivolumab - który będą niebawem nowym „problemem” dla AOTM i MZ) mają udowodnioną skuteczność i należy się spodziewać opracowania programów opartych na skojarzeniu tych leków, stosowaniu ich w kombinacjach ze standardowymi lekami oraz kojarzeniu w różnych sekwencjach z autotransplantacją i allotransplantacją komórek krwiotwórczych. Uważam, iż takie postępowanie w przyszłości mam nadzieję niedalekiej poprawi wyniki leczenia w tych szczególnie trudnych postaciach chłoniaka”.*

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych, w wyniku którego odnaleziono 4 rekomendacje: szwedzką SMC 2014, walijską AWMSG 2013, francuską HAS 2013 oraz kanadyjską PCORD 2013 dotyczące finansowania i stosowania leków u chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina.

Brentuksymab vedotin otrzymał dwie pozytywne i jedną negatywną rekomendację. Natomiast PCORD w 2013 roku wydał dla BV rekomendację zarówno pozytywną, jak i negatywną, w zależności od wskazania.

Agencja, w celu odnalezienia rekomendacji finansowych oraz odnalezienia aktualniejszych dokumentów dotyczących stosowania leku Adcetris (brentuksymab vedotin) we wskazaniu HL i ALCL przeprowadziła dodatkowe wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.10.2015 przy zastosowaniu słów: Adcetris, brentuximab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne i 4 rekomendacje negatywne dla terapii BV we wskazaniu HL oraz 3 rekomendacje pozytywne i 2 rekomendacje negatywne dla terapii BV we wskazaniu ALCL. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na korzyści wynikające z leczenia. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność oraz brak efektywności kosztowej. Wskazać należy, iż wszystkie rekomendacje odnoszą się do populacji generalnej lub osób dorosłych. W żadnej rekomendacji nie wskazuje się jako populacji docelowej dzieci od 12 r.ż. W 1 rekomendacji PCORD 2013 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją ograniczające populację pacjentów z HL, mogącą przyjmować BV do chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej wg ECOG (O-1). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 60. Rekomendacje refundacyjne dla leku Adcetris (brentuksymab vedotin)

Organizacja, rok	Wskazanie/Decyzja	Treść i uzasadnienie
SMC 2014	Pozytywna (HL)	<p><b>Rekomendacja:</b> BV jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie HL po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.</p> <p><b>Powód:</b> znaczne korzyści wynikające z leczenia obejmujące:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊗ poprawę jakości życia (szybkie ustąpienie objawów choroby, bardziej dogodna forma dawkowania);</li> <li>⊗ wydłużenie prognozowanego czasu przeżycia u wybranych chorych w porównaniu z leczeniem alternatywnym;</li> <li>⊗ mniejsza częstość występowania działań niepożądanych u niektórych chorych w porównaniu z chemioterapią.</li> </ul>
	Negatywna (ALCL)	<p><b>Rekomendacja:</b> BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL.</p> <p><b>Powód:</b> podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.</p>
AWMSG 2013	Negatywna (HL)	<p><b>Rekomendacja:</b> BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia.</p> <p><b>Powód:</b> podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.</p>
	Negatywna (ALCL)	<p><b>Rekomendacja:</b> BV nie jest rekomendowany w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL.</p> <p><b>Powód:</b> podmiot odpowiedzialny nie złożył odpowiedniego wniosku.</p>
HAS 2013	Pozytywna (HL)	<p><b>Rekomendacja:</b> BV jest rekomendowany do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego HL CD30+, po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.</p> <p><b>Powód:</b> znaczne korzyści wynikające z leczenia.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie/Decyzja	Treść i uzasadnienie
	Pozytywna (ALCL)	<b>Rekomendacja:</b> BV jest rekomendowany do użytku szpitalnego w leczeniu dorosłych chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie ALCL. <b>Powód:</b> znaczne korzyści z leczenia.
PCORD 2013	Pozytywna (HL)	<b>Rekomendacja:</b> finansowanie BV w monoterapii jest rekomendowane w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL po ASCT, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1, pod warunkiem, że koszt leku zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu. <b>Powód:</b> odnotowano istotny odsetek chorych z trwałą odpowiedzią całkowitą, ale BV nie jest efektywny kosztowo we wnioskowanej cenie.
	Negatywna (HL)	<b>Rekomendacja:</b> finansowanie BV w monoterapii nie jest rekomendowane w leczeniu chorych na nawrotowego lub opornego HL, po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowią opcji leczenia. <b>Powód:</b> brak wystarczających dowodów wskazujących na skuteczność leczenia w tej populacji chorych.
	Pozytywna (ALCL)	<b>Rekomendacja:</b> finansowanie BV w monoterapii jest rekomendowane w leczeniu chorych na sALCL po niepowodzeniu co najmniej jednej chemioterapii wielolekowej, u których stan sprawności w skali ECOG wynosi 0-1, pod warunkiem, że koszt leku zostanie obniżony do akceptowalnego poziomu. <b>Powód:</b> odnotowano wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby oraz istotny odsetek chorych z trwałą odpowiedzią całkowitą.
NCPE 2014*	Negatywna(HL)	<b>Rekomendacja:</b> BV nie uzyskał rekomendacji finansowej w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie CD30+ HL, po niepowodzeniu przynajmniej jednego ASCT. <b>Powód:</b> brak rekomendacji przy obecnej cenie.
PBAC 2014/2015 Australia	Negatywna (HL)*	<b>Rekomendacja(2015):</b> BV nie uzyskał rekomendacji w leczeniu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL po ASCT. <b>Powód:</b> brak odpowiednio zdefiniowanego miejsca BV w schemacie postępowania, natomiast dane z raportu szacującego efektywność kosztową nie są wiarygodne. Ponadto PBAC wskazał, iż kryteria włączenia pacjentów wykluczają pacjentów, którzy mogliby odnieść korzyści ze stosowania tego leku
	Pozytywna(ALCL)	<b>Rekomendacja:</b> PBAC rekomenduje zastosowanie brentuksymabu vedotin we wskazaniu leczenie nawrotowego lub opornego sALCL u chorych kwalifikujących się do dalszej układowej terapii ratującej (chorzy z progresją choroby po pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie nie kwalifikują się do dalszego leczenia). <b>Powód:</b> brentuksymab vedotin wykazuje u części chorych znacznie większą skuteczność niż wielolekowa chemioterapia.
CED 2015* Kanada	Negatywna(HL)	<b>Rekomendacja:</b> BV nie uzyskał pozytywnej rekomendacji finansowej w leczeniu nawrotowego lub opornego na leczenie HL po ASCT lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach u pacjentów, nie kwalifikujących się do ASCT <b>Powód:</b> dostępne dowody nie dają pewności co do uzyskiwanych korzyści klinicznych; lek nie jest efektywny kosztowo.

\*rekomendacja uzupełniona przez Agencję



## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 61. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	Produkt szpitalny, refundowany	NIE
Belgia	100%	Pelen dostęp	NIE
Bulgaria	100%	Ważne na 2015 r.. W aneksie nr II listy (obowiązującej dla wszystkich szpitali publicznych) w sekcji 100%	NIE
Chorwacja	100%	Produkt szpitalny, refundowany	NIE
Cypr	Produkt niedostępny nie wprowadzony do obrotu	N/D	N/D
Czechy	100%	Indywidualne zgody na refundację leku	NIE
Dania	100%	Pelen dostęp	NIE
Estonia	100%	Poufny instrument dzielenia ryzyka	TAK
Finlandia	100%	Pelen dostęp	NIE
Francja	100%	Pelen dostęp	NIE
Grecja	100%	Pelen dostęp	NIE
Hiszpania	100%	Pelen dostęp	NIE
Holandia	100%	Pelen dostęp	NIE
Irlandia	100%	Pelen dostęp	NIE
Islandia	Produkt niedostępny nie wprowadzony do obrotu	N/D	N/D
Liechtenstein	100%	Pelen dostęp	NIE
Litwa	100%	Indywidualne zgody na refundację leku	NIE
Luksemburg	100%	Pelen dostęp	NIE
Łotwa	0%	Pelen dostęp	Płatność przez pacjenta
Malta	Produkt niedostępny nie wprowadzony do obrotu	N/D	N/D
Niemcy	100%	Pelen dostęp	NIE
Norwegia	100%	Pelen dostęp	NIE
Portugalia	100%	Pelen dostęp	NIE
Rumunia	Produkt niedostępny nie wprowadzony do obrotu	N/D	N/D
Słowacja	100%	Bezpośrednie negocjacje z firmami ubezpieczeniowymi, dostęp zapewniony	NIE
Słowenia	100%	Pelen dostęp	NIE
Szwajcaria	100%	Pelen dostęp	NIE
Szwecja	100%	Pelen dostęp	NIE
Węgry	100%	Indywidualne zgody na refundację leku	NIE
Wielka Brytania	100%	Pelen dostęp	NIE
Włochy	100%	Pelen dostęp	NIE

W analizie z 2013 roku dla leku z danych dostarczonych przez wnioskodawcę wynikało, że Adcetris refundowany był w 7 krajach EU, refundowany w 100%.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Adcetris obecnie jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100 %. W 4 krajach finansowanie leku Adcetris jest ograniczone do indywidualnych zgód na refundację leku. W 1 kraju produkt jest dostępny ale refundowany tylko indywidualnie przez pacjenta. Tylko w 1 kraju stosowany jest instrument dzielenia ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.


## 11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

### 11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Nie otrzymano żadnej opinii ekspertów klinicznych w zakresie finansowania terapii BV we wnioskowanych wskazaniach.

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Tabela 62. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Przedstawiciel organizacji	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacjenta ani szpitala prowadzącego leczenie nie można obciążać finansowaniem leku i badań.</li> <li>- Koszty jednej ampułki zawierającej 50 mg leku, przy stosowaniu 1.8 mg/kg, co 21 dni od 2-4 ampulek na kurs może generować około 35-68 tysięcy złotych/kurs. Przy występowaniu polineuropatii do 2 stopnia dawka na kurs to 1.2 mg /kg, co generuje koszty od 17-35 tysięcy złotych/kurs. Dawka określona jest do maksymalnej masy ciała 100 kg ( przy wadze powyżej ta granica wagi musi być respektowana). Koszty ampułki należałoby, zatem negocjować z producentem i dystrybutorem leku na Polskę.</li> <li>- Efekt działania należałoby oceniać, co 3 miesiące, czyli po 3 kursach i kontynuować leczenie do przynajmniej 8 kursów. Nie powinno się prowadzić oceny po każdym kursie - powoduje to zarówno dodatkowe koszty za badania obrazowe, jak i pogłębia toksyczność leczenia.</li> <li>- Przy każdym podaniu leku dodatkowo muszą być wykonane badania laboratoryjne pełne - morfologia i biochemia, a przy ocenie baseline kwalifikacji także badanie neurologiczne ( pamiętać należy, iż pacjenci kwalifikowani do tegoż leczenia mają w wywiadzie leczenie onkologiczne łącznie z przeszczepem szp ku oraz w trakcie leczenia występuje polineuropatia).</li> </ul>	-	<p>Finansowanie procedur związanych z leczeniem w ramach programu a w przyszłości w ramach katalogu leków w tych schorzeniach onkologicznych w połączeniu z lekami cytostatycznymi zgodne z doświadczeniem ośrodka leczącego u niektórych pacjentów po decyzji zespołu interdyscyplinarnego.</p>

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 14.08.2015 r., znak PLA.4600.260.2015.4.DJ (data wpływu do AOTMiT 17.08.2015 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT 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. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Adcetris (brentuksymab vedotin), 50 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 fiolka, kod EAN: 5909991004545.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują: utworzenie nowej grupy limitowej oraz bezpłatną dostępność w ramach programu lekowego. Wnioskowaną ceną zbytu netto jest [redacted] za opakowanie. Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka.

### Problem zdrowotny

Chłoniak Hodgkina (HL) obejmuje grupę chorób nowotworowych tkanki limfoidalnej z charakterystycznymi komórkami Reed i Sternberga oraz Hodgkina.

HL należy do względnie rzadko występujących w Europie nowotworów i cechuje się wysoką wyleczalnością. W Polsce każdego roku rejestrowanych jest około 800-1000 nowych zachorowań i ok. 300 – 200 zgonów. Według aktualnych danych z Krajowego Rejestru Nowotworów w 2012 roku odnotowano 728 nowych zachorowań na HL. Szacuje się, że u około 5-10% chorych występuje oporność na leczenie, a u około 10-30% dochodzi do nawrotu choroby po I linii leczenia, przy czym II linia leczenia i wykonanie autotransplantacji może prowadzić do długotrwałych remisji. Mediana przeżycia chorych, u których nastąpił nawrót lub progresja choroby po autotransplantacji wynosi około 2-3 lat.

Układowy anaplastyczny chłoniak z dużych komórek (sALCL) należy do chłoniaków nieziarnicznych T komórkowych i z komórek NK, grupy chorób nowotworowych z charakterystycznym klonalnym rozrostem komórek limfoidalnych odpowiadających różnym stadiom zróżnicowania komórek prawidłowych. ALCL stanowi około 2-3% wszystkich chłoniaków nieziarnicznych i około 12% wszystkich chłoniaków z obwodowych komórek T. Według danych epidemiologicznych dostępnych na stronie KRN w Polsce w roku 2012 odnotowano 242 nowych przypadków obwodowego i skórno-śluzówkowego chłoniaka z komórek T (dotyczy ICD-10 C84), w tym 142 wśród mężczyzn oraz 100 wśród kobiet.

Wybór schematu zależy w głównej mierze od ośrodka leczącego i obecnie nie ma przyjętego standardu postępowania wśród chorych z nawrotowym/opornym HL i ALCL.

Dotychczas (zgodnie z danymi NFZ za 2007-2015) w rozpoznaniu C81 leczonych w poszczególnych latach było od ok. 600 do ok. 1300 chorych rocznie, a w C84.5 od ok. 50 do ok. 70 chorych rocznie. Łącznie, w obu wskazaniach było w tym okresie leczonych ok 650 - 1400 pacjentów rocznie.

### Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem wybranym przez wnioskodawcę we wskazaniu HL i ALCL jest chemioterapia ogółem (z wyszczególnieniem bendamustyny we wskazaniu HL), która powinna umożliwić przeprowadzenie przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych.

W celu zdefiniowania komparatora dla technologii wnioskowanej oparto się na kilku źródłach: wytycznych/rekomendacjach klinicznych, wynikach badania ankietowanego, danych NFZ.

Trudność w określeniu komparatora dla leku Adcetris stanowi fakt, że obecnie nie ma ustalonego i zatwierdzonego protokołu postępowania w populacji wnioskowanej (brak ściśle zdefiniowanych rekomendacji w poszczególnych liniach leczenia).

Na podstawie rekomendacji klinicznych można jedynie wywnioskować, że w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie HL po ASCT rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne +/- RT, sama RT, allo-SCT u pacjentów dość młodych i w dobrym stanie ogólnym, a także opieka paliatywna w przypadku odstąpienia od leczenia. Natomiast w przypadku nawrotowego/opornego na leczenie sALCL rozważane mogą być różnego rodzaju schematy chemioterapeutyczne, RT, ASCT oraz allo-SCT u pacjentów dość młodych i w

dobrym stanie ogólnym. Alternatywnym rozwiązaniem dla populacji określonej we wniosku, może być także zakwalifikowanie ich do badań klinicznych.

Odnalezione rekomendacje nie pozwalają na ustalenie, jakie terapie stanowią standard leczenia u chorych z HL lub ALCL (nawrót lub oporność). Z odnalezionych polskich jak i europejskich wytycznych wynika, że BV stanowi jedną z opcji leczenia i prawdopodobnie objęcie refundacją tego leku nie zmieni dotychczasowego postępowania i będzie traktowana na równi z chemioterapią obecnie stosowaną.

Przemawia za tym również fakt, że w przypadku braku standardów leczenia, postępowanie w populacji osób chorych z opornym/nawrotowym HL/ALCL (choroba rzadka) dobierane jest indywidualnie przez lekarza prowadzącego. Znajomość stanu klinicznego pacjenta i stosowanie dotychczasowej terapii pozwala na zastosowanie optymalnego leczenia u pacjenta. Nie ma przeciwwskazań do tego, aby terapia BV była przyjmowana na równi z innymi schematami chemioterapii (trwają obecnie badania kliniczne w leczeniu skojarzonym z BV z chemioterapią), i stanowiła dodatkową opcję terapeutyczną.

Również uzyskane przez Agencję dane NFZ dotyczące leczenia pacjentów ze wskazaniem C81 oraz C84.5, nie pozwoliły na wskazanie aktualnie stosowanych metod terapeutycznych. W związku z powyższym wszystkie źródła, potwierdzają to, że obecnie pacjenci pozbawieni są ustalonych zasad postępowania, a stosowane leczenie w głównej mierze zależy od doświadczenia ośrodka, w którym chory jest prowadzony.

Pomimo, że w AKL wnioskodawca wskazał konkretne schematy chemioterapii jako opcje alternatywne dla BV (wyniki badania ankietowego), to w AE i BIA ze względu na mnogość komparatorów w postaci chemioterapeutyków przyjął, że wykonane zostanie porównanie względem komparatora łącznego w postaci chemioterapii ogółem (oraz z uwagi na to, że badania dla poszczególnych schematów uwzględniały stosunkowo niewielką próbę chorych). Dodatkowo w AE wyszczególniony został schemat bendamustyny, ze względu na decyzję MZ o jej finansowaniu ze środków publicznych w ramach chemioterapii niestandardowej w terapii nawrotowego i opornego chłoniaka Hodgkina.

### **Skuteczność kliniczna i praktyczna**

Z uwagi na to, że w ramach opracowania korzystano z wyników badań jednoramiennych (lub pojedynczych ramion z badań z grupą kontrolną), należy mieć na uwadze, że wnioskowanie na podstawie tych danych może mieć jedynie charakter poglądowy i wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań klinicznych. Konieczne jest przeprowadzenie także badań z dłuższym horyzontem czasowym dla populacji wnioskowanej, ponieważ w obecnym stanie ocena punktów końcowych jest niepełna.

Ocenę skuteczności leku, przeprowadzono na podstawie zestawienia wyników dla technologii będącej przedmiotem oceny oraz opcji alternatywnych. Ze względu na heterogeniczność badań (w tym rozbieżności w okresach obserwacji we włączonych badaniach do AKL) nie było możliwe wykonanie wiarygodnego porównania wyników.

Lek Adcetris był już oceniany przez Agencję. Do analizy klinicznej przedstawionej w raporcie AOTM-OT-4351-8/2013 włączono badania, które uwzględniono również w obecnej analizie wnioskodawcy.

Dowody naukowe wykorzystane w analizie są niskiej jakości. Przede wszystkim w analizowanym wskazaniu brak jest dostępnych badań RCT. Ponadto tylko w jednym badaniu Chen 2014 dotyczącym terapii BV+allo-SCT została ona porównana z historyczną grupą kontrolną (allo-SCT). W analizie jako komparatory wykorzystano allo-SCT, BEN, GEM, CHEM±RT w odniesieniu do HL, natomiast w odniesieniu do ALCL jako komparatory wykorzystano: ASCT, BEN, GEM, CHEM±RT.

Głównym ograniczeniem analizy jest brak badań, które bezpośrednio porównywałyby terapię BV z komparatorami, a także brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego. Ponadto włączone do analizy badania dotyczące komparatorów są bardzo różne i cechują się zróżnicowanym okresem obserwacji utrudniającym porównywanie wartości uzyskanych m.in. w punktach końcowych dotyczących przeżycia; uniemożliwia to też ich ilościową syntezę. Z tego względu wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników badań dla technologii wnioskowanej i komparatorów. Zestawienie to ma jedynie charakter poglądowy i nie umożliwi wnioskowania na temat różnic w skuteczności między interwencjami.

W badaniach oceniających skuteczność leku brentuksymab vedotin nie ma możliwości odniesienia się do wyników analizy klinicznej dotyczących populacji pediatrycznej, gdyż badania włączone do analizy obejmują jedynie grupy mieszane, w których mediany wieku wynoszą od 26 do 38,5 lat. Tylko w 5 badaniach dotyczących stosowania BV uwzględniono populację pediatryczną <18 roku życia, a jedynie w badaniu Zinzani włączono pacjentów od 12 roku życia. Natomiast w badaniach przeprowadzonych na populacji osób dorosłych, rozbieżności w okresie obserwacji chorych (dłuższe okresy dla komparatorów) nie pozwalają na wskazanie przewagi jakiegokolwiek technologii w ocenie punktów końcowych.

Należy jednak zwrócić uwagę na to, że lek Adcetris posiada status leku sierociego oraz przeznaczony jest do stosowania w chorobach rzadkich o bardzo niekorzystnym rokowaniu, a zastosowanie terapii z BV wiąże się z prawdopodobieństwem uzyskania przeżycia całkowitego na poziomie 69-80% w okresie roku (mediana OS nie została osiągnięta, co prawdopodobnie wynika z zbyt krótkiego okresu obserwacji dla tej grupy pacjentów). Mediana PFS w badaniach oceniających BV wynosiła od 5,1 do 9 miesięcy i tak jak w ocenie punktu końcowego OS, mediana okresu obserwacji nie została osiągnięta.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pozytywna decyzja rejestracyjna w rozpatrywanej populacji chorych została wydana warunkowo. Warunkami dopuszczenia do obrotu, które jeszcze nie zostały spełnione są m.in.: konieczność przeprowadzenia odpowiedniego jednoramiennego badania klinicznego u osób z HL po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT nie stanowi opcji leczenia, w oparciu o protokół uzgodniony z CHMP. Termin przedstawienia ostatniego uzupełniającego raportu dotyczącego skuteczności klinicznej przypada na 2 kwartał 2016 r.

### **Analiza bezpieczeństwa**

Terapia BV jest stosunkowo nową interwencją, która na chwilę obecną nie została poddana badaniom o dłuższym okresie obserwacji, które pozwoliłyby na zidentyfikowanie wszystkich działań niepożądanych. Jednym z warunków dopuszczenia BV do obrotu przez EMA było przeprowadzenie nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu na grupie pacjentów zarówno z HL, jak i ALCL. Termin przedstawienia uzupełniającego raportu w tym zakresie przypada na 31 grudnia 2018 r.

W badaniach włączonych do analizy wnioskodawcy zaraportowano występowanie ciężkich działań niepożądanych u 13-17% pacjentów leczonych BV oraz działań niepożądanych u 90-91% pacjentów.

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi BV raportowanymi w badaniach były zakażenia dróg moczowych, polineuropatia demielinizacyjna i gorączka, natomiast do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia związanych z terapią BV należą trombocytopenia i neutropenia.

Według ChPL leku Adcetris działaniami niepożądanymi występującymi bardzo często są: zakażenia, neutropenie, obwodowa neuropatia czuciowa, biegunka, nudności, wymioty, łysienie, świąd, ból mięśni, zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Wykorzystaną w analizie techniką analityczną jest analiza kosztów-użyteczności. Przyjęcie jej wydaje się być zasadne, aczkolwiek należy mieć na uwadze ograniczoną wiarygodność przesłanek wskazujących na wyższość interwencji nad komparatorem (brak bezpośredniego porównania, niemożność przeprowadzenia porównania pośredniego).

Otrzymane wyniki należy traktować z dużą ostrożnością, ponieważ wykonanie AE było podparte oceną skuteczności pochodząca z badań jednoramiennych. W związku z powyższym wnioskowanie na temat przewagi stosowania brentuksymabu vedotin nad schematami chemioterapii stosowanymi w przypadku nawrotu, bądź chemioterapią wspomaganą powtórny przeszczepem (auto- lub allogenicznym) jest mocno ograniczone.

Przyjęty w analizie wnioskodawcy horyzont był dożywotni (30 lat w chorobie Hodgkina i 35 lat dla ALCL). Wykorzystanie dożywotniego horyzontu czasowego jest zazwyczaj podejściem właściwym dla analiz CUA, natomiast może być ograniczeniem w przypadku, gdy nie ma przekonujących dowodów na skuteczność ocenianego leku w późniejszym okresie – po zaprzestaniu terapii. W rekomendacji PBAC 2014 wskazano, że właściwym horyzontem czasowym analizy byłby horyzont 20-letni, natomiast w rekomendacji walijskiej AWMSG 2015 horyzont 40 letni, obie wartości zostały przetestowane przez wnioskodawcę w ramach analizy wrażliwości.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie brentuksymabu vedotin we wskazaniu HL w miejsce chemioterapii jest droższe i skuteczniejsze. Inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności wyniósł 121 299 zł/QALY (zysk 1,12 QALY), i 113 655 zł/QALY (zysk 1,44 QALY) odpowiednio względem CHEM+/-RT+/-alloSCT i BEN+/-RT+/-alloSCT w wariancie z RSS w perspektywie płatnika publicznego.

We wskazaniu ALCL stosowanie brentuksymabu vedotin także jest droższe i skuteczniejsze, inkrementalny współczynnik kosztów- użyteczności wyniósł 117 213 zł/QALY (zysk 1,98 QALY) w wariancie z RSS.

Analiza wykazała, że wnioskowana cena zbytu netto jest wyższa od oszacowanej wartości progowej w wariancie bez RSS.

Analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości preparatu Adcetris nad technologią opcjonalną w we wnioskowanych wskazaniach, w związku z czym zachodzą

okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W BIA wnioskodawcy oszacowano dodatkowe wydatki poniesione przez NFZ w przypadku objęcia refundacją brentuksymabu vedotin w ramach wnioskowanego programu lekowego. W 3-letnim horyzoncie czasowym porównano scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji leku Adcetris, ze scenariuszem nowym, w którym wszyscy pacjenci kwalifikujący się do terapii technologią wnioskowaną zostaną włączeni do programu.

Wnioskodawca założył, że w przypadku objęcia refundacją leku Adcetris, uzyska on 100% udziałów w rynku, który utrzyma się w kolejnych latach.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania populacji na podstawie dostępnych danych epidemiologicznych oraz odsetków nawrotów lub oporności na leczenie przyjętych danych z badań anketowych.

Na podstawie danych NFZ dotyczących rozpoznania wg kodu ICD 10 C81 (wraz z podkodami) oraz z C84.5 Agencja przeprowadziła obliczenia własne. Mimo szerszego spojrzenia na umiejscowienie leku Adcetris w schemacie postępowania z opornym/nawrotowym HL i ALCL, otrzymane wyniki są ok. 50% mniejsze od odzaccowań wnioskodawcy (zgodnie z oszacowaniami Agencji II linię leczenia chemioterapii otrzymuje rocznie ok 60-80 chorych z HL i ALCL).

Oszacowania wnioskodawcy uwzględniające zaproponowany RSS wskazują na dodatkowe wydatki NFZ w wysokości w 2016 r. – 27,2 mln PLN, w 2017 r. – 33,2 mln PLN, w 2018 r. – 33,1 mln PLN., z czego większość (ok. 90%) ponoszona będzie na refundację leku Adcetris. Analiza wydaje się być wykonana prawidłowo, ale jej wyniki w dużym stopniu zależą od uwzględnionej w analizie liczby pacjentów.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Agencja zgłosiła dwie uwagi do projektu programu lekowego, które odnoszą się kryteriów kwalifikacji. W miejscu wskazania populacji docelowej wnioskodawca podaje: „Do leczenia brentuksymabem w ramach programu kwalifikują się pacjenci (...)” [nie podano wieku – przyp. analityka]. Biorąc pod uwagę status rejestracyjny leku Adcetris, to może być on stosowany tylko w populacji osób dorosłych. Natomiast zapisy programu lekowego, nie podają kryterium wiekowego, a tym samym lek może mieć zastosowanie zarówno w populacji pediatrycznej jak i u osób dorosłych (niezależnie od wieku w jakim jest pacjent). W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, stosowanie leku u populacji pediatrycznej będzie poza wskazaniem (off label)

Druga uwaga odnosi się do „Sprawność w stopniu 0-2 wg klasyfikacji Zubroda-WHO lub ECOG” Zwrócono uwagę na kryteria kwalifikacji oraz charakterystykę pacjentów dwóch badań rejestracyjnych wskazanych w ChPL pod akronimami: badanie SG035-0003 we wskazaniu HL oraz badanie SG035-0004 w ALCL. Do obu badań kwalifikowali się tylko pacjenci ze stopniem sprawności 0-1. W badaniu SG035-0004, u jednego pacjenta stwierdzono stan ogólny 2 w skali ECOG w ocenie początkowej przed badaniem, zabroniony w protokole i odnotowany jako niespełnianie kryteriów włączenia (źródło ChPL).

Jednakże w niniejszej analizie dla populacji chorych z HL włączone zostały również badania kliniczne, w których uczestniczyli pacjenci z gorszym stanem sprawności wg. ECOG (2 i 3 w badaniu Garciaz 2013). Porównując wyniki analizy klinicznej pomiędzy tymi badaniami nie obserwowano wyraźnych różnic w skuteczności leczenia BV.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 7 rekomendacji we wskazaniu HL: 2 pozytywne (SMC 2014, HAS 2013) oraz 4 negatywne (AWMSG 2013, NCPE 2014, CED 2015, PBAC 2015) oraz 5 rekomendacji we wskazaniu ALCL: 3 rekomendacje pozytywne (HAS 2013, PCORD 2013, PBAC 2014) i 2 rekomendacje negatywne (SMC 2014, AWMSG2015). W 1 rekomendacji PCORD 2013 wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją ograniczające populację pacjentów z HL, mogącą przyjmować BV. W rekomendacjach pozytywnych zwraca się uwagę na korzyści kliniczne, natomiast w rekomendacjach negatywnych na brak efektywności kosztowej i skuteczności.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne HL i ALCL

<b>Hintringer 2012</b>	Hintringer K., et al, Brentuximab (Adcetris®) for the treatment of relapsed Hodgkin's lymphoma (HL) or relapsed systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL) (Structured abstract), Ludwig Boltzmann Institut fuer Health Technology Assessment (LBIHTA), 2012 NO. 4, 1-27
<b>Minich 2012</b>	Minich S.S., Brentuximab vedotin: a new age in the treatment of Hodgkin lymphoma and anaplastic large cell lymphoma, <i>Ann Pharmacother</i> , 2012 Mar;46(3):377-83
<b>Zinzani 2015</b>	Zinzani P.L., Sasse S., Radford J., Experience of brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and relapsed/refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma in the Named Patient Program: Review of the literature <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> 95 (2015) 359–369
<b>Garciaz 2013</b>	Garciaz S., et al, Brentuximab vedotin followed by allogeneic transplantation as salvage regimen in patients with relapsed and/or refractory Hodgkin's lymphoma, <i>Hematological Oncology</i> 2013, 1-5
<b>Gibb 2013</b>	Gibb A., et al., Brentuximab vedotin in refractory CD30+ lymphomas: A bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center, <i>Haematologica</i> 2013, 98(4): 611-614
<b>Gopal 2014</b>	Gopal A.K., Chen R., Smith S.E. i in., Durable Remissions in a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma, <i>Blood</i> 2015, 125(8):1236-43, Epub 2014 Dec 22
<b>Han 2013</b>	Han T., et al., Brentuximab vedotin does not cause clinically relevant QTc interval prolongation in patients with CD30-positive hematologic malignancies, <i>Cancer Chemother Pharmacol</i> . 2013 Jul;72(1):241-9
<b>Kahraman 2014</b>	Kahraman D., Theurich S., Rothe A., 18-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for assessment of response to brentuximab vedotin treatment in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma, <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> 2014, 55(4): 811-816
<b>Salihoglu 2014</b>	Salihoglu A., Elverdi T., Karadogan I. i in., Brentuximab vedotin for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: experience in Turkey, <i>Annals of Hematology</i> 2014, 1-6
<b>Sasse 2013</b>	Sasse S., Rothe A., Goergen H. i in., Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with transplant-naive relapsed/refractory Hodgkin lymphoma, <i>Leukemia and Lymphoma</i> 2013, 54(10): 2144-2148
<b>Yang 2014</b>	Yang Q.-M., Hong J.Y., Ko Y.H. i in., Brentuximab vedotin for relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma: A multicenter analysis from Asia, <i>Oncotargets and Therapy</i> 2014, 1717-1722
<b>Younes 2012</b>	Younes A., Gopal A.K., Smith S.E. i in., Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma, <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012, 30(18): 2183-2189
<b>Zinzani 2013</b>	Zinzani P., Viviani S., Anastasia A. i in., Brentuximab vedotin in relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma: The Italian experience and results of its use in daily clinical practice outside clinical trials, <i>Haematologica</i> , 2013, 98(8): 1232-1236
<b>Pro 2012</b>	Pro B., Advani R., Brice P. i in., Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large-cell lymphoma: Results of a phase II study, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2012, 30 (18): 2190-2196
<b>Chen 2014</b>	Chen R., Palmer J.M., Tsai N.-C. i in., Brentuximab vedotin is associated with improved progression-free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma, <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> 2014, 20(11): 1864-1868
<b>Moskowitz 2015</b>	Moskowitz C.H., Nademanee A., Masszi T. i in., Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>Lancet</i> 2015, Epub 2015 Mar 19.
<b>Pro 2014a</b>	Pro B., Advani R., Brice P. i in., Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, <i>Oral and Poster Abstracts Session: 624. Lymphoma: Therapy with Biologic Agents, excluding Pre-Clinical Models: Poster II</i> , 2014, 1-4
<b>Pro 2014b</b>	Pro B., Advani R., Brice P. i in., Four-Year Survival Data from an Ongoing Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma, <i>Abstract No. 3095 American Society of Hematolog, San Francisco, CA 2014</i> , 1
<b>Chen 2015</b>	Chen R., Gopal A.K., Smith S.E., Five-year Survival Data Demonstrating Durable Responses from a Pivotal Phase 2 Study of Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma, (abstract)ASH 2015; Orlando, FL; Dec. 5–8, 2015
<b>Walewski 2011</b>	Walewski J., <i>Nowotwory układu chłonnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011</i> , 129-144
<b>Larsson 2011</b>	Larsson S., Wolk A., Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies, <i>European Journal of Cancer</i> , 2011, 47, 2422-2430
<b>Swinburn 2014</b>	Swinburn P., Shingler S., Acaster S., Health utilities in relation to treatment response and adverse events in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma <i>Leukemia &amp; Lymphoma</i> , 2014; Early Online
<b>Nafees 2008</b>	Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Health state utilities for non small cell lung cancer, <i>Health and Quality of Life Outcomes</i> 2008, 6:84, 1-15
<b>Swinburn 2010</b>	Swinburn P., Lloyd A., Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> Vol. 26, No. 5, 2010, 1091–1096
<b>Lloyd 2006</b>	Lloyd A., Nafees B., Narewska J., Health state utilities for metastatic breast cancer, <i>British Journal of Cancer</i> (2006) 95, 683 – 690

**Badania pierwotne komparatory**

- Bartlett 2007** Bartlett N.L., Niedzwiecki D., Johnson J.L. i in., Gemcitabine, Vinorelbine, and pegylated liposomal Doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804, *Annals of Oncology* 2007, 18(6): 1071-1079
- Cole 2009** Cole P.D., Schwartz C.L., Drachtman R.A., Phase II study of weekly gemcitabine and vinorelbine for children with recurrent or refractory Hodgkin's disease: A children's Oncology group report, *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27(9): 1456-1461
- Corazzelli 2013** Corazzelli G., Angrilli F., D'Arco A. i in., Efficacy and safety of bendamustine for the treatment of patients with recurring Hodgkin lymphoma, *British Journal of Haematology* 2013, 160(2): 207-215
- Devetten** Devetten M.P., Hari P.N., Carreras J. i in., Unrelated Donor Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma, *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2009, 15(1): 109-117
- Ghesquiers 2013** Ghesquieres H., Stamatoullas A., Casasnovas O. i in., Clinical experience of bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: A retrospective analysis of the French compassionate use program in 28 patients, *Leukemia and Lymphoma* 2013, 54(11): 2399-2404
- Marcais 2013** Marcais A., Porcher R., Robin M. i in., Impact of disease status and stem cell source on the results of reduced intensity conditioning transplant for Hodgkin's lymphoma: A retrospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC), *Haematologica* 2013, 98(9): 1467-1475
- Martinez 2013** Martinez C., Canals C., Sarina B. i in., Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation, *Annals of Oncology* 2013, 24(9): 2430-2434
- Moskowitz 2013** Moskowitz A.J., Hamlin Jr. P.A., Perales M.A. i in., Phase II study of bendamustine in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2013, 31(4): 456-460
- Oki 2008** Oki Y., Pro B., Fayad L.E. i in., Phase 2 study of gemcitabine in combination with rituximab in patients with recurrent or refractory Hodgkin lymphoma, *Cancer* 2008, 112(4): 831-836
- Robinson 2009** Robinson S.P., Sureda A., Canals C. i in., Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome, *Haematologica* 2009, 94(2): 230-238
- Sarina 2010** Sarina B., Castagna L., Farina L. i in., Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: A retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability, *Blood* 2010, 115(18): 3671-3677
- Sureda 2008** Sureda A., Robinson S., Canals C. i in., Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, *Journal of Clinical Oncology* 2008, 26(3): 455-62
- Thomson 2008** Thomson K.J., Peggs K.S., Smith P. i in., Superiority of reduced-intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse of Hodgkin's lymphoma following autologous stem cell transplantation, *Bone Marrow Transplantation* 2008, 41(9): 765-770
- Validire 2008** Validire P., Ferme C., Brice P. i in., A multicenter study of gemcitabine-containing regimen in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma patients, *Anti-Cancer Drugs* 2008, 19(3): 309-315
- Venkatesh 2004** Venkatesh H., Di Bella N., Flynn T.P. i in., Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma, *Clinical Lymphoma* 2004, 5(2): 110-115
- Fukano 2014** Fukano R., Mori T., Kobayashi R. i in., Haematopoietic stem cell transplantation for relapsed or refractory anaplastic large cell lymphoma: a study of children and adolescents in Japan, *British Journal of Haematology* 2014, 1-7
- Jantunen 2004** Jantunen E., Wiklund T., Juvonen E. i in., Autologous stem cell transplantation in adult patients with peripheral T-cell lymphoma: A nation-wide survey, *Bone Marrow Transplantation* 2004, 33(4): 405-410
- Smith 2007** Smith S.D., Bolwell B.J., Rybicki L.A. i in., Autologous hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma using a uniform high-dose regimen, *Bone Marrow Transplantation* 2007, 40(3): 239-243
- Zamkoff 2004** Zamkoff K.W., Matulis M.D., Mehta A.C. i in., High-dose therapy and autologous stem cell transplant does not result in long-term disease-free survival in patients with recurrent chemotherapy-sensitive ALK-negative anaplastic large-cell lymphoma, *Bone Marrow Transplantation* 2004, 33(6): 635-638

**Rekomendacje kliniczne i finansowe**

- NCCN 2015 HL** National Comprehensive Cancer Network®, Hoppe R.T, et al NCCN Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®), Hodgkin Lymphoma, Version 2.2015
- AHS 2014 HL** Alberta Health Service, Clinical Practice Guideline LYHE-002, VERSION 8, Lymphoma, dec 2014
- ESMO 2014 HL** Eichenauer D. A., Engert A., André M., Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 25 (Supplement 3): 2014, iii70-iii75
- PTOK 2013 HL** Wróbel T, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — Chłoniak Hodgkina, 2013 r.,
- BCSH 2013HL** Collins G. P, Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma, *British Journal of Haematology*, 2014, 164, 39-52
- DKG 2013 HL** Antoch G., Hodgkin Lyphom, S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Hodgkin Lymphoms bei erwachsenen Patienten, Leitlinienprogramm Onkologie, version 1.0, Februar 2013, AWMF Pegisternummer 018/0290L



<b>CCO 2012 HL</b>	Kouroukis C.T., Rumble R., Kuruvilla J., Crump M., Herst J., and Hamm C. A Quality Initiative B of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO) Stem Cell Transplantation in Lymphoma, December 13, 2012
<b>NCCN 2015 ALCL</b>	National Comprehensive Cancer Network®; Zelenetz A.D, et al NCCN Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines ®, Non-Hodgkin's Lymphoma, Version 2.2015
<b>ESMO 2015ALCL</b>	d'Amore F., Gaulard P., Trümper L., Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 2015, 26 (Supplement 5): v108–v115
<b>PTOK 2013 ALCL</b>	Warzocha K, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Nowotwory z dojrzałych komórek T i NK
<b>BCSH 2013 ALCL</b>	Dearden C, BCSH Guidelines for the Management of Mature T-cell and NK-cell Neoplasms: Excluding cutaneous T-cell Lymphoma Updated August 2013
<b>SMC 2014</b>	Scottish Medicines Consortium, NHS Scotland, brentuximab vedotin (Adcetris®) 50mg powder for concentrate for solution for infusion SMC No. (989/14), 5 września 2014
<b>AWMSG 2013</b>	All Wales Medicines Strategy Group, Brentuximab vedotin (Adcetris®) For the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30+ Hodgkin lymphoma or relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma Takeda UK Ltd February 2013
<b>HAS 2013</b>	Haute Autorité de Santé, Transparency Committee Opinion, ADCETRIS 50 mg, powder for concentrate for solution for infusion B/1 vial (CIP: 34009 583 971 8 9) 6 marca 2013
<b>PCORD 2013</b>	PCORD expert review committee (pERC) final recommendation, Final Recommendation for Brentuximab Vedotin (Adcetris) for Systemic Anaplastic Large Cell Lymphoma pERC Meeting: September 19 , 2013; pERC Reconsideration meeting November 21,2013
<b>NCPE2014</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Cost–effectiveness of brentuximab vedotin (Adcetris®) for the treatment of adult patients with relapsed or refractory CD30 positive Hodgkin Lymphoma who have failed at least one autologous stem cell transplant, kwiecień 2014
<b>PBAC 2014</b>	PEBAC, BRENTUXIMAB VEDOTIN, injection, 50 mg,Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd, Public Summary Document, PBAC Meeting, July 2014
<b>PBAC 2015</b>	PEBAC, BRENTUXIMAB VEDOTIN 50 mg injection: powder for; Adcetris®, Takeda Pharmaceuticals Australia Pty Ltd., PBAC Meeting, March 2014
<b>CED 2015</b>	Committee to Evaluate Drugs (CED), Recommendations and Reasons, Brentuximab for Hodgkin lymphoma, May 2015
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>ChPL Lek Adcetris</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adcetris ® (05.2015)
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration, <i>Highlights of prescribing information. Adcetris®</i> , 2014, 1-19
<b>Analiza weryfikacyjna z 2013 r.</b>	Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-4351-8/2013 z dnia 25.07.2013 r. dotycząca Wniosku o objęcie refundacją i ustaleniu rządowej ceny zbytu produktu leczniczego Adcetris (brentuksymab vedotin) do stosowania w ramach programu lekowego: „Leczenie chłoniaków CD30+ (C81 Choroba Hodgkina; C84.5 Inne i nieokreślone chłoniaki T)”

## 14. Załączniki

- Zał. 1. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza Problemu Decyzyjnego, wersja 1.1., [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 2. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza Kliniczna, wersja 1.1., [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 3. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza Ekonomiczna, wersja 1.1., [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 4. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, wersja 1.1., [REDACTED]  
[REDACTED] Warszawa, 2015
- Zał. 5. Adcetris® (brentuksymab vedotin) w leczeniu dorosłych oraz dzieci od 12 r.ż. chorych na nawrotowego lub opornego na leczenie chłoniaka Hodgkina CD30+ oraz układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, [REDACTED]  
Warszawa, 2015